

Ecocardiografia-Doppler e Parâmetros Hemodinâmicos em Cardiopatias Congênitas com Hiperfluxo Pulmonar

Doppler Echocardiography and Hemodynamic Parameters in Congenital Heart Disease with Increased Pulmonary Flow

Zilma Verçosa de Sá Ribeiro, Jeane Mike Tsutsui, Rogério dos Anjos Miranda, Samira Mohry, Wilson Mathias, Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) - HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A predição de dados de hemodinâmica pulmonar, a partir de avaliação não invasiva, poderia isentar alguns portadores de defeitos septais cardíacos congênitos da avaliação invasiva pré-operatória (cateterismo).

Objetivo: Verificar, em avaliação simultânea, se dados obtidos pela ecocardiografia-Doppler poderiam prever aspectos da condição hemodinâmica pulmonar em tais pacientes.

Métodos: Parâmetros ecocardiográficos relacionados ao fluxo sistólico pulmonar e sistêmico e ao fluxo em veia pulmonar foram relacionados a dados hemodinâmicos em 30 pacientes consecutivos com defeitos septais cardíacos (idade entre 4 meses e 58 anos, mediana 2,2 anos; pressão arterial pulmonar média entre 16 e 93 mmHg).

Resultados: As variáveis integral velocidade-tempo do fluxo sistólico em via de saída de ventrículo direito ($VTI_{vsVD} \geq 22$ cm) e do fluxo em veia pulmonar ($VTI_{vp} \geq 20$ cm) foram preditivos de níveis RVP/RVS $\leq 0,1$ (relação entre resistências vasculares pulmonar e sistêmica), com especificidade de 0,81 e razão de chances acima de 1,0. Para valores $VTI_{vsVD} \geq 27$ cm e $VTI_{vp} \geq 24$ cm, a especificidade foi superior a 0,90 e a razão de chances 2,29 e 4,47 respectivamente. A razão entre os fluxos pulmonar e sistêmico ($Qp/Qs \geq 2,89$ e $\geq 4,0$, estimativas ecocardiográficas) foi útil na predição de valores $Qp/Qs > 3,0$ pelo cateterismo (especificidade de 0,78 e 0,91, razão de chances 1,14 e 2,97, respectivamente).

Conclusão: Em portadores de defeitos septais cardíacos, a ecocardiografia-Doppler é capaz de identificar aqueles em situação de aumento de fluxo e baixos níveis de resistência vascular pulmonar. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Ecocardiografia Doppler, cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar, cateterismo cardíaco.

Abstract

Background: The prediction of pulmonary hemodynamic data from non-invasive assessment could exempt some patients with congenital cardiac septal defects from preoperative invasive assessment (catheterization).

Objective: To determine, in simultaneous assessment, whether data obtained from Doppler echocardiography could predict aspects of pulmonary hemodynamics in such patients.

Methods: Echocardiographic parameters related to systolic and systemic pulmonary flow and pulmonary venous flow were related to hemodynamic data in 30 consecutive patients with cardiac septal defects (aged 4 months to 58 years, median 2.2 years, mean pulmonary artery pressure between 16 and 93 mmHg).

Results: The velocity-time integrals of systolic flow in right ventricle outflow tract ($VTI_{rvOT} \geq 22$ cm) and pulmonary venous flow ($VTI_{vp} \geq 20$ cm) predicted PVR/SVR ≤ 0.1 levels (pulmonary vascular resistance and systemic vascular resistance ratio), with a specificity of 0.81 and odds ratio above 1.0. For $VTI_{rvOT} \geq 27$ cm and $VTI_{vp} \geq 24$ cm values, the specificity was higher than 0.90 and odds ratio 2.29 and 4.47 respectively. The ratio between pulmonary and systemic flows ($Qp/Qs \geq 2.89$ and ≥ 4.0 , echocardiographic estimates) was useful in predicting $Qp/Qs > 3.0$ values through catheterization (specificity of 0.78 and 0.91, odds ratio 1.14 and 2.97, respectively).

Conclusion: In patients with cardiac septal defects, Doppler echocardiography is able to identify those at increased flow and low pulmonary vascular resistance. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

Key words: Echocardiography, Doppler; heart defects, congenital; heart catheterization.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Antonio Augusto Lopes •

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 44 - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: aablpes@usp.br

Artigo recebido em 14/05/09; revisado recebido em 26/08/09; aceito em 20/10/09.

Introdução

Atualmente, a maior parte dos pacientes, sobretudo pediátricos, com defeitos septais cardíacos congênitos que causam aumento de fluxo e pressões em território pulmonar é conduzida a procedimentos corretivos com base em avaliação não invasiva somente. Isso se deve ao progresso das técnicas para correção, especialmente cirúrgicas, somado à evolução dos cuidados pós-operatórios, resultando na possibilidade de tratar precocemente, nos primeiros meses de vida. Há evidências de que em lactentes, submetidos à correção precoce de defeitos septais, particularmente abaixo dos 9 meses de idade, a resistência vascular pulmonar, avaliada um ano após, retorna aos níveis normais, independentemente da gravidade das lesões vasculares pulmonares observadas em fragmentos de biópsia¹. Assim sendo, na maior parte dos casos, a avaliação invasiva da resistência vascular pulmonar torna-se desnecessária.

Há, entretanto, situações que fogem a essa regra. As seguintes condições têm sido associadas à persistência de alterações hemodinâmicas pulmonares mesmo após a correção com sucesso de defeitos septais cardíacos, obrigando a uma avaliação diagnóstica em maior profundidade, até mesmo por meio de métodos invasivos: 1) idade superior a dois anos; 2) presença de certas anomalias como o tronco arterial comum, defeitos septais atrioventriculares e a transposição das grandes artérias associada à comunicação interventricular; 3) ausência de história clínica de fenômenos congestivos pulmonares associados a déficit de ganho ponderal. Nessas situações, apesar do desenvolvimento de métodos não invasivos para a avaliação da condição hemodinâmica pulmonar, notadamente a ecocardiografia com Doppler e a ressonância magnética^{2,4}, existe consenso a respeito da necessidade de medida da resistência vascular pulmonar através do cateterismo cardíaco⁵, e da caracterização de seu comportamento ante estímulos vasodilatadores⁶⁻¹⁰. Na ausência, ou, caso necessário, na presença de estímulo vasodilatador, a resistência vascular pulmonar final deve situar-se abaixo de 6,0 unidades Wood·m² e a razão entre as resistências pulmonar e sistêmica deve ser inferior a 0,3.

Tem havido esforços no sentido de se tentar estimar variáveis hemodinâmicas pulmonares por meio de dados ecocardiográficos, em particular em portadores de cardiopatias congênitas, visando à progressiva substituição da avaliação invasiva pela não invasiva. Pressões, fluxo sanguíneo e resistência vascular pulmonar têm sido estimados com emprego de uma variedade de índices ecocardiográficos¹¹⁻¹⁵. Entretanto, a utilização dessas medidas na prática clínica ainda é bastante limitada, sobretudo em vista da grande variabilidade dos coeficientes de correlação entre dados ecocardiográficos e hemodinâmicos, quando os diferentes autores são comparados. Assim, a ecocardiografia ainda é limitada em sua capacidade de prever pontualmente dados hemodinâmicos habitualmente obtidos por cateterismo. Valores elevados de coeficientes de correlação são encontrados em estudos com casuísticas restritas em relação ao número de cardiopatias congênitas incluídas, não permitindo generalizações.

O presente estudo, realizado em pacientes portadores de três tipos de defeitos septais cardíacos reconhecidamente causadores de aumento de fluxo e pressões pulmonares, teve

por objetivo responder a seguinte questão: seria possível, por meio de avaliação não invasiva (ecocardiográfica), identificar com precisão aceitável pacientes em situação de aumento de fluxo sanguíneo pulmonar sem elevação preocupante da resistência vascular naquele território, de forma que o cateterismo cardíaco pudesse ser evitado mesmo na presença de suspeita clínica de hipertensão pulmonar? O estudo foi então desenhado para se proceder a essa verificação de modo prospectivo.

Métodos

Casuística

Foram considerados elegíveis para o estudo, pacientes portadores de cardiopatias congênitas, a saber, comunicação interatrial, comunicação interventricular ou defeito do septo atrioventricular, em avaliação pré-operatória na Unidade de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Somente foram incluídos indivíduos cuja avaliação clínica e ecocardiográfica inicial apontou, por alguma razão, para a necessidade de cateterismo cardíaco como complementação diagnóstica, uma vez que nos defeitos citados, a avaliação invasiva em geral não se faz necessária. Em nossa rotina, os fatores que geralmente conduzem à indicação do cateterismo em pacientes com comunicações cardíacas são: idade superior a 18 meses, síndromes associadas, ausência de sinais de congestão pulmonar, períodos de saturação periférica de oxigênio abaixo de 90% e presença de fluxo bidirecional através dos defeitos septais. Fora desses critérios, o cateterismo foi eventualmente indicado para esclarecimentos anatômicos (por exemplo, sobre a drenagem venosa pulmonar), em casos de dúvida persistente com a avaliação não invasiva. Não foram incluídos pacientes com arritmias cardíacas, com defeitos anatômicos que tornassem as medidas imprecisas (estenose pulmonar ou comunicações interarteriais), ou que pudessem necessitar concentrações de oxigênio superiores a 30% no ar inspirado durante o cateterismo cardíaco. Todos os pacientes ou seus responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para entrada no estudo. O protocolo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração (n.SDC2277/03/071) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas (n.573/03).

Dados diagnósticos gerais

Foram registrados a idade, o sexo, o tipo de defeito cardíaco estrutural, a presença de síndromes associadas, a presença ou ausência de congestão pulmonar, a ocorrência de períodos de saturação de oxigênio abaixo de 90% e a direção do fluxo (de esquerda para direita, de direita para esquerda ou bidirecional) através do defeito septal.

Avaliação ecocardiográfica

Paralelamente à avaliação dos defeitos estruturais cardíacos, a ecocardiografia com Doppler foi usada para a análise de variáveis potencialmente relacionáveis a dados hemodinâmicos. O exame ecocardiográfico foi realizado

simultaneamente ao cateterismo cardíaco, no laboratório de hemodinâmica, sob sedação ou anestesia geral quando necessário, e oferta de oxigênio no ar inspirado variando entre 21% e 30% em concentração. O exame foi conduzido com uso de equipamento modelo HDI5000 (Philips Medical System, Andover, MA, USA) equipado com transdutores de 2,5MHz e 5MHz. As medidas ecocardiográficas foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁶.

Todas as variáveis de fluxo à direita foram obtidas com o Doppler pulsátil posicionado na via de saída do ventrículo direito, logo abaixo da valva pulmonar. A partir do registro da curva de fluxo sistólico pulmonar, foram registradas as seguintes variáveis (valor médio de três batimentos cardíacos consecutivos): tempo de aceleração (TAc); tempo de ejeção (TEj); período pré-ejetivo ventricular direito (PPE); integral velocidade-tempo do fluxo sistólico total em via de saída de ventrículo direito (VTI_{VSVD}); índices TAc/TEj; PPE/TEj e PPE/ VTI_{VSVD} . Também foi obtido o valor da integral velocidade-tempo correspondente ao fluxo em veia pulmonar (VTI_{VP}). A razão entre os fluxos pulmonar e sistêmico (Qp/Qs) foi obtida por meio da avaliação de cada um deles pela equação:

$$Q \text{ (l/min)} = V \times a \times 60 \text{ s/min} \times (1000 \text{ ml/l})^{-1}$$

onde Q corresponde ao fluxo sanguíneo, V à velocidade média do fluxo aórtico ou pulmonar (Doppler, cm/s), e "a" à área de secção transversa (aórtica ou pulmonar, cm²). Finalmente, a avaliação global da função ventricular direita foi feita com a obtenção do índice de *performance* miocárdica (IPM) conforme previamente descrito^{17,18}.

Cateterismo cardíaco

A cateterização cardíaca direita e esquerda foi realizada pela introdução de cateter por punção de veia femoral, sendo necessários anestésicos por via venosa (midazolam, fentanil, cetamina) e eventualmente inalatória (sevoflurano) em pacientes pediátricos. Foram registradas pressões arteriais pulmonares (PAP_S , PAP_D e PAP_M respectivamente, sistólica, diastólica e média), pressão de oclusão pulmonar (POc), assim como pressões arteriais sistêmicas (PAS_S , PAS_D e PAS_M respectivamente, sistólica, diastólica e média). Após a obtenção de amostras de sangue para análise gasométrica, os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico foram calculados pelo princípio de Fick. Subsequentemente, a partir dos valores de pressões e fluxos, foram obtidos os índices de resistência vascular pulmonar e sistêmica. Tanto os fluxos sanguíneos como as resistências vasculares nos pulmões e na circulação sistêmica, foram expressos como quocientes (respectivamente, Qp/Qs e RVP/RVS).

Análise estatística

Os resultados correspondentes às variáveis analisadas foram expressos em mediana e limites, sendo obtidos também a média e o desvio padrão no caso de haver aderência satisfatória à distribuição normal. A eventual associação entre variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas foi testada mediante ajustamento de modelos matemáticos. Para tanto, a transformação de variáveis explicativas e de variáveis-resposta foi necessária. A adequação dos

modelos ajustados para predição por ponto, de variáveis hemodinâmicas, foi verificada mediante obtenção do coeficiente de determinação (r^2). A possibilidade de predição de dados hemodinâmicos por categorias, a partir de dados ecocardiográficos, foi verificada mediante ajustamento de modelos de regressão logística. Nesse caso, a adequação da predição foi examinada mediante a construção de curvas de características operacionais (ROC). Foram obtidos valores de corte para as variáveis preditoras (ecocardiográficas), levando-se em conta a melhor relação entre sensibilidade e especificidade, mas priorizando-se esta última. A priorização da especificidade deveu-se ao fato de que o estudo visou à identificação segura de pacientes no extremo mais benigno das alterações hemodinâmicas pulmonares. Assim, somente foram priorizados valores de corte com sensibilidade em torno de ou superior a 0,80. Em todos os procedimentos foi adotado o valor 0,05 como nível de significância.

Resultados

Foram incluídos 30 pacientes, com idade variando entre 0,41 e 58,2 anos (mediana 2,2 anos), estando 75% deles abaixo dos 10 anos. A razão entre os sexos foi 1:1. A pressão arterial pulmonar média variou entre 16 e 93 mmHg (mediana 28 mmHg) ao cateterismo. Dados diagnósticos individuais encontram-se dispostos na tabela 1. Com relação a dados clínicos que poderiam apontar para a possibilidade de resistência vascular pulmonar elevada (idade superior a 18 meses, síndromes associadas, ausência de congestão pulmonar, períodos de saturação periférica de oxigênio abaixo de 90% e fluxo bidirecional através do defeito septal cardíaco), o número de pacientes apresentando nenhuma, uma, duas, três, quatro ou cinco dessas características foi respectivamente 1, 4, 17, 5, 3 e 0.

Achados ecocardiográficos e hemodinâmicos

Os resultados das medidas ecocardiográficas e hemodinâmicas possíveis de ser obtidas em todos os 30 pacientes encontram-se resumidos respectivamente nas tabelas 2 e 3. O número de pacientes com Qp/Qs > 3,0 ao ecocardiograma e por meio do cateterismo foi respectivamente 12 e 15, mostrando haver, na população estudada, um subgrupo de indivíduos em condição de claro aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (compatível com baixa resistência vascular). Já na tabela 2 observa-se que houve registros da variável TAc abaixo de 65 ms, assim como da variável TAc/TEj abaixo de 0,26, lembrando que esses limites em geral identificam pacientes com PAP_M superior a 40 mmHg². A presença de valores inferiores a 16,0 cm para VTI_{VSVD} ¹⁹ e VTI_{VP} também sugeriu a inexistência de hiperfluxo sanguíneo pulmonar em alguns casos. Valores de IPM_{VD} superiores a 0,32²⁰ foram sugestivos de disfunção ventricular direita em alguns pacientes.

Estimação pontual de dados hemodinâmicos

A tabela 4 mostra que entre as várias tentativas de se verificar possível interdependência entre variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas foi possível o desenvolvimento de seis modelos preditivos com significância estatística, todos não

Tabela 1 - Dados diagnósticos em 30 portadores de cardiopatias congênitas

Paciente n°	Idade (anos)	Sexo	Anomalia (s)	PAPM	Qp/Qs	Síndromes	Congestão pulmonar	Sat O ₂ < 90%	Direção do fluxo (*)
1	58,2	F	CIA / IAo	16	1,43	--	ausente	não	E-D
2	50,9	F	CIA	16	3,10	--	ausente	não	E-D
3	49,8	F	CIA	23	5,09	--	ausente	não	E-D
4	37,5	F	CIA	19	3,03	--	ausente	não	E-D
5	1,9	M	DSAV	27	2,35	Down	presente	não	E-D
6	1	M	DSAV	33	1,75	Down	presente	sim	Bidirecional
7	2	M	CIV / EM	40	4,70	--	presente	não	Bidirecional
8	0,66	M	DSAV	25	3,17	Down	presente	não	Bidirecional
9	0,66	M	CIV	21	2,92	--	presente	não	Bidirecional
10	0,91	M	CIV	42	4,00	--	presente	não	Bidirecional
11	1,4	F	DSAV	44	3,90	--	presente	sim	Bidirecional
12	2,4	F	CIV / IM	93	1,73	--	presente	não	Bidirecional
13	1,3	F	CIV	35	5,14	--	presente	não	Bidirecional
14	4	F	CIV	28	1,95	--	presente	não	Bidirecional
15	0,41	M	CIV / CIA	28	5,38	--	presente	não	E-D
16	1,58	M	CIV	24	3,30	--	presente	não	Bidirecional
17	2,75	F	CIV	43	4,33	--	presente	não	Bidirecional
18	0,75	M	CIV	33	2,58	--	presente	não	Bidirecional
19	0,75	F	CIV / CIA	19	4,58	Down	presente	não	Bidirecional
20	1	F	DSAV	25	4,57	--	presente	sim	Bidirecional
21	6	F	DSAV	26	6,25	Down	presente	sim	Bidirecional
22	36	M	DSAV	73	1,40	--	ausente	sim	Bidirecional
23	2,58	F	CIV	32	5,21	Down	presente	não	Bidirecional
24	0,83	M	DSAV	50	1,63	Down	presente	sim	Bidirecional
25	46,2	F	CIV	82	0,82	--	ausente	sim	D-E
26	11	F	CIV	22	4,17	--	presente	não	Bidirecional
27	7,5	M	CIA	20	2,05	Aaskorg	presente	não	E-D
28	1	M	DSAV / CoAo	48	1,55	Down	presente	sim	Bidirecional
29	44,7	M	CIA	33	0,92	--	ausente	não	Bidirecional
30	54	M	CIA	19	3,81	--	ausente	não	E-D

CIA - comunicação interatrial; CIV - comunicação interventricular; CoAo - coartação da aorta; DSAV - defeito septal atrioventricular; IAo - insuficiência aórtica; EM - estenose mitral; PAP_M - pressão arterial pulmonar média aferida durante o cateterismo; Qp/Qs - razão entre o fluxo sanguíneo pulmonar e o sistêmico ao cateterismo; Sat O₂ < 90% - períodos registrados de saturação periférica de oxigênio inferior a 90%. (*) Direção do fluxo através do defeito de septação cardíaca. Bidirecional - fluxo nos dois sentidos; D-E - predominantemente de direita para esquerda; E-D - predominantemente de esquerda para direita.

lineares. Entretanto, a se julgar pelos valores do coeficiente de determinação (r^2), a predição pontual de dados hemodinâmicos não foi considerada satisfatória (fig. 1).

Estimação de dados hemodinâmicos por intervalo

As variáveis ecocardiográficas VTI_{VSVD} , VTI_{VPR} , Qp/Qs , PPE/TEJ e PPE/VTI_{VSVD} foram testadas quanto à sua capacidade de prever níveis para as variáveis hemodinâmicas Qp/Qs e RVP/RVS . A tabela 5 mostra valores de sensibilidade, especificidade e razão de chances para os modelos cujo desenvolvimento foi possível com significância estatística. Não foi possível

identificar, a partir do ecocardiograma, pacientes com níveis elevados de resistência vascular pulmonar (por exemplo, $RVP/RVS > 0,5$). Entretanto, com uso das variáveis ecocardiográficas Qp/Qs , VTI_{VSVD} e VTI_{VPR} foi possível identificar pacientes em situação hemodinâmica de claro aumento de fluxo pulmonar ($Qp/Qs > 3,0$ ao cateterismo) e baixos níveis de resistência vascular ($RVP/RVS \leq 0,1$). O nível de concordância entre a avaliação ecocardiográfica e o cateterismo, medido pela porcentagem de casos corretamente classificados, foi 70%, 73% e 73%, respectivamente, na predição de $Qp/Qs > 3,0$ e da relação $RVP/RVS \leq 0,1$ a partir das variáveis VTI_{VSVD} e

Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas analisadas no estudo

	TAc (ms)	PPE (ms)	TEj (ms)	VTI _{VSVD} (cm)	VTI _{VP} (cm)	TAc/TEj	PPE/TEj	PPE/VTI _{VSVD} (ms/cm)	Qp/Qs	IPM _{VD}
Média	82,1		233,4	19,6	18,9	0,34				
Desvio padrão	26,8		51,7	7,5	5,9	0,08				
Mediana	78,5	70,5	233,5	18,9	18,8	0,36	0,3	4,1	2,3	0,26
Limite inferior	42	40	109,4	5,5	7,1	0,18	0,15	1,2	0,3	0,08
Limite superior	140	140	335	38,2	35,2	0,54	1	21,7	7,4	2,6

IPM_{VD} - índice de performance miocárdica do ventrículo direito; PPE - período pré-ejetivo; Qp/Qs - quociente entre o fluxo pulmonar e o fluxo sistêmico; TAc - tempo de aceleração; TEj - tempo de ejeção; VTI_{VP} - integral velocidade-tempo do fluxo em veia pulmonar superior direita; VTI_{VSVD} - integral velocidade-tempo do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo direito. Média e desvio-padrão são apresentados apenas para variáveis com aderência satisfatória à disposição normal.

Tabela 3 - Variáveis hemodinâmicas analisadas no estudo

	PAP _S (mmHg)	PAP _D (mmHg)	PAP _M (mmHg)	PO _C (mmHg)	PAS _S (mmHg)	PAS _D (mmHg)	PAP _M (mmHg)	Qp/Qs	RVP/RVS
Média				11,6	88,8	51,4	62,1	3,2	
Desvio padrão				3,7	33,1	22,1	24	1,6	
Mediana	50	18	28	10,5	77,5	44,5	55,5	3,1	0,09
Limite inferior	30	10	16	4	45	25	32	0,8	0,02
Limite superior	130	130	93	20	150	90	110	6,6	0,86

PAP_D - pressão arterial pulmonar diastólica; PAP_M - pressão arterial pulmonar média; PAP_S - pressão arterial pulmonar sistólica; PAS_D - pressão arterial sistêmica diastólica; PAP_M - pressão arterial sistêmica média; PAS_S - pressão arterial sistêmica sistólica; PO_C - pressão de oclusão pulmonar; Qp/Qs - quociente entre fluxo pulmonar e fluxo sistêmico; RVP/RVS - quociente entre resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica. Média e desvio-padrão são apresentados apenas para variáveis com aderência satisfatória à disposição normal.

Tabela 4 - Estimação pontual de variáveis hemodinâmicas a partir de dados ecocardiográficos (*)

Variável explicativa [x] (ecocardiograma)	Variável resposta [y] (cateterismo)	r ²	Valor de p
PPE/VTI _{VSVD}	PAP _S	--	--
PPE/TEj	PAP _D	0,29	0,0019
TAc/TEj	PAP _M	--	--
PPE/TEj	RVP/RVS	0,21	0,0102
TAc/TEj	RVP/RVS	--	--
PPE/VTI _{VSVD}	RVP/RVS	0,18	0,0202
Qp/Qs	Qp/Qs	0,21	0,0104
VTI _{VSVD}	RVP/RVS	0,22	0,0094
VTI _{VP}	RVP/RVS	0,38	0,0003

PAP_D - pressão arterial pulmonar diastólica (mmHg); PAP_M - pressão arterial pulmonar média (mmHg); PAP_S - pressão arterial pulmonar sistólica (mmHg); PPE - período pré-ejetivo (ms); Qp/Qs - quociente entre fluxo pulmonar e fluxo sistêmico; r² - coeficiente de determinação; RVP/RVS - quociente entre resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica; TAc - tempo de aceleração (ms); TEj - tempo de ejeção (ms); VTI_{VP} - integral velocidade-tempo do fluxo em veia pulmonar superior direita (cm); VTI_{VSVD} - integral velocidade-tempo do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo direito (cm). (*) Os seis modelos que se tentou desenvolver (vide coeficientes de determinação) foram todos exponenciais, do tipo $y = EXP(a+bx)$, sendo a variável explicativa (x) utilizada sob a forma de logaritmo natural ou de raiz.

VTI_{VP}. A tabela 5 fornece dois possíveis “valores de corte” para cada uma das variáveis ecocardiográficas, sugerindo-se que para efeito de uso clínico, a especificidade deve ser priorizada. Na figura 2 são apresentadas as curvas de características operacionais correspondentes à predição (por intervalo) de dados hemodinâmicos a partir das variáveis ecocardiográficas dispostas na tabela 5. Observa-se que a variável VTI_{VP} foi ligeiramente mais robusta em sua capacidade preditiva. A idade dos pacientes, variando de 0,41 a 58,2 anos, não exerceu influência sobre os resultados, nem quando testada isoladamente, nem em combinação com os índices ecocardiográficos, em modelos de regressão múltipla.

Discussão

Os resultados do presente estudo mostram associação significativa entre dados ecocardiográficos e hemodinâmicos (cateterismo cardíaco) em portadores de defeitos septais cardíacos congênitos. Não houve precisão suficiente para estimativa pontual. Fundamentalmente, foi possível a identificação, por meio da ecocardiografia-Doppler (por exemplo, VTI_{VSVD} ≥ 22cm, VTI_{VP} ≥ 20cm e Qp/Qs ≥ 2,89), de pacientes em condição de inquestionável aumento de fluxo sanguíneo (Qp/Qs > 3,0) e baixos níveis de resistência vascular pulmonar (RVP/RVS ≤ 0,1). Embora as variáveis ecocardiográficas pudessem ter sido testadas quanto à sua capacidade de predição de outros níveis hemodinâmicos

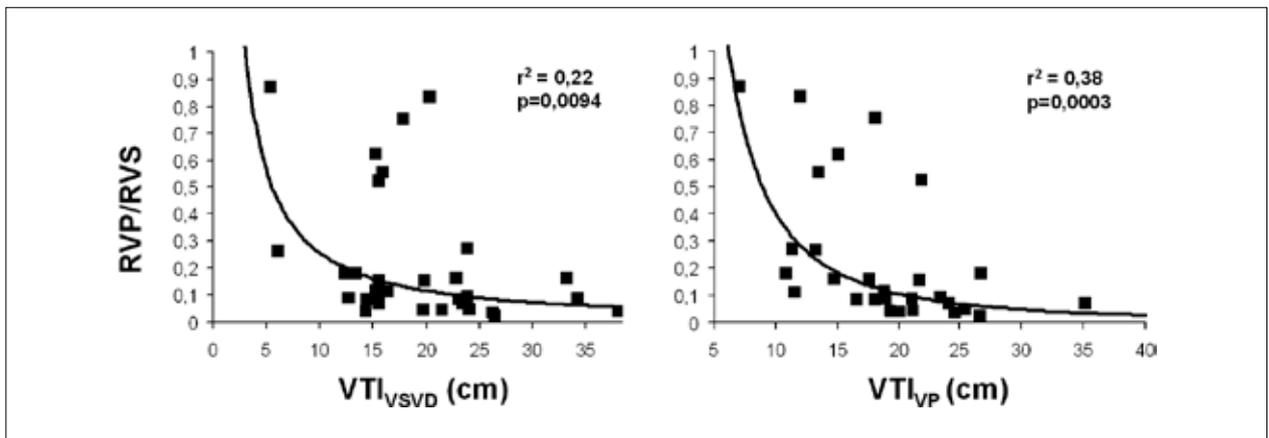


Fig. 1 - Estimação pontual da relação entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica (RVP/RVS, cateterismo cardíaco) a partir da integral velocidade-tempo do fluxo pulmonar, obtida pela ecocardiografia, com o Doppler posicionado na via de saída do ventrículo direito (VTI_{VSD} , fluxo sistólico) ou em via pulmonar (VTI_{VP}). Os dados correspondem a pacientes portadores de defeitos septais cardíacos congênitos ($n = 30$). Os modelos não lineares têm o formato $y = EXP(a+b(LNx))$.

Tabela 5 - Estimação por intervalo de variáveis hemodinâmicas a partir de dados ecocardiográficos

Estimador (ecocardiograma)	Variável estimada (cateterismo)	Sensibilidade	Especificidade	Razão de chances	Valor de p (*)
$Qp/Qs \geq 2,89$	$Qp/Qs > 3,0$	0,6	0,78	1,14	0,0263
$Qp/Qs \geq 4,0$	$Qp/Qs > 3,0$	0,33	0,91	2,97	
$VTI_{VSD} \geq 22$ cm	$RVP/RVS \leq 0,1$	0,57	0,81	1,23	0,0476
$VTI_{VSD} \geq 27$ cm	$RVP/RVS \leq 0,1$	0,15	0,94	2,29	
$VTI_{VP} \geq 20$ cm	$RVP/RVS \leq 0,1$	0,65	0,81	1,21	0,0092
$VTI_{VP} \geq 24$ cm	$RVP/RVS \leq 0,1$	0,32	0,93	4,47	

Qp/Qs - quociente entre fluxo pulmonar e fluxo sistêmico; RVP/RVS - quociente entre resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica; VTI_{VP} - integral velocidade-tempo do fluxo em veia pulmonar superior direita (cm); VTI_{VSD} - integral velocidade-tempo do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo direito (cm). (*) relacionado ao coeficiente β do estimador no modelo logístico ajustado.

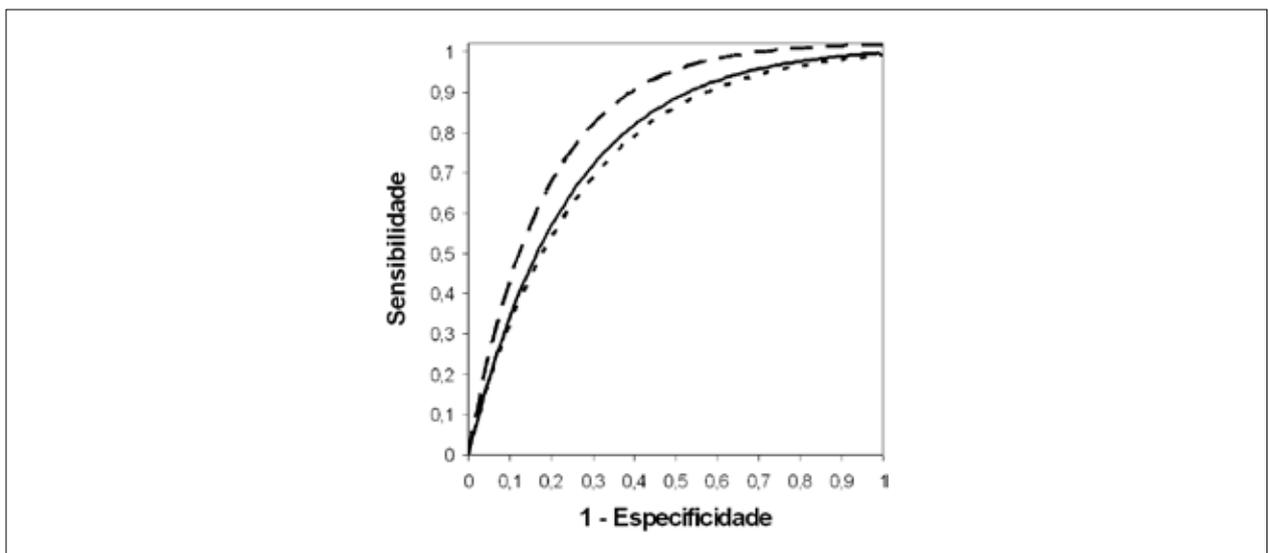


Fig. 2 - Curvas de características operacionais (ROC) na predição de dados hemodinâmicos a partir de variáveis ecocardiográficas. Linha tracejada: predição de valores $RVP/RVS \leq 0,1$ (relação entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica ao cateterismo) a partir da variável ecocardiográfica VTI_{VP} (integral velocidade-tempo do fluxo em veias pulmonares); linha contínua: predição de valores $Qp/Qs > 3,0$ (relação entre os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico ao cateterismo) a partir da mesma variável (Qp/Qs) ao ecocardiograma; linha pontilhada: predição de valores $RVP/RVS \leq 0,1$ a partir da variável ecocardiográfica VTI_{VSD} (integral velocidade-tempo do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo direito). Observa-se ligeira superioridade da variável VTI_{VP} como estimador, em relação às outras. As áreas sob as curvas são, respectivamente, 0,80, 0,75 e 0,72, sendo a área total assumida como 1,0. Os dados correspondem a pacientes com defeitos septais cardíacos congênitos ($n = 30$).

(por exemplo, $Qp/Qs > 1,5$ e $RVP/RVS < 0,3$), não foi nosso objetivo procurar formas de isentar do cateterismo indivíduos em situações limítrofes. Entretanto, os níveis de sensibilidade não tão expressivos indicam que, de acordo com os critérios propostos, alguns pacientes em situação de fluxo pulmonar aumentado ainda continuariam sendo avaliados de forma invasiva.

As tentativas de avaliação de dados hemodinâmicos (notadamente pulmonares) por meio da ecocardiografia com Doppler têm início com a determinação de pressões. Assim, a pressão sistólica em ventrículo direito (e por inferência a PAP_S , desde que não haja obstrução na via de saída ventricular) tem sido estimada por meio da equação de Bernoulli modificada, com uso da velocidade máxima do fluxo de regurgitação tricúspide^{21,22}. A PAP_M e a PAP_D têm sido estimadas pelo mesmo princípio, mas com uso das velocidades inicial e final do fluxo de regurgitação pulmonar. Alternativamente, estas últimas podem ser previstas com uso de modelos de regressão, tomando-se como variáveis independentes os índices TAc ou TAc/TEj (PAP_M) ou PPE/TEj (PAP_D)^{2,11}. Todas essas proposições têm limitações. Nem sempre a regurgitação tricúspide e a pulmonar estão presentes. Quando presentes, nem sempre refletem aumentos de pressão, como é o caso da regurgitação valvar por alteração anatômica nos portadores de defeito septal atrioventricular. Por essas razões, o registro de pressões através dos fluxos de regurgitação não foi considerado neste estudo. Foi possível o desenvolvimento de modelo de regressão para a predição da PAP_D a partir da relação PPE/TEj, mas com coeficiente de determinação pouco expressivo. Ressalte-se que para efeito de tomadas de decisão quanto à indicação de tratamento corretivo (em geral cirúrgico) nesses pacientes, os níveis pressóricos em si não têm sido levados em conta.

Mais informativos do que as pressões são o valor numérico do fluxo sanguíneo pulmonar (Qp) e de sua relação com o fluxo sistêmico (Qp/Qs). Na ausência de distúrbios ventilatórios ou de vasodilatação sistêmica que possam alterar o quociente Qp/Qs , esse tem sido utilizado rotineiramente como medida de fluxo pulmonar nos defeitos septais cardíacos, sobretudo porque seu cálculo depende somente de dados gasométricos, sem a necessidade do valor medido do consumo de oxigênio. A partir do cateterismo, valores de Qp/Qs acima de 1,5 e valores superiores a 1,7 ou 2,0 têm sido considerados como indicativos de estado de “hiperfluxo pulmonar” respectivamente em defeitos septais ventriculares e atriais.

Diversos métodos têm sido propostos para a estimação, por meio da ecocardiografia-Doppler, da razão entre os fluxos. Esses métodos implicam a utilização das velocidades de fluxo nos tratos de saída dos ventrículos, assim como a área seccional transversa da artéria pulmonar e da aorta²³, tal como efetuado no presente estudo. A relação Qp/Qs pode ser obtida com análise ecocardiográfica de fluxos em diferentes posições no coração, visando maior precisão da estimativa em defeitos septais de localizações diversas, isto é, pré-tricuspidéas, pós-tricuspidéas ou interarteriais²⁴. A mesma relação pode ser estimada em pacientes com comunicação interventricular, pela análise da velocidade de fluxo por meio dessa, levando-se em conta o seu diâmetro²⁵. Entretanto, a

utilização na prática clínica do índice Qp/Qs analisado pela ecocardiografia tem sido restrita, sobretudo pela diversidade de coeficientes de correlação com os achados do cateterismo. Coeficientes superiores a 0,90 são relatados na literatura, mas em casuísticas envolvendo número restrito de defeitos cardíacos, não sendo possível a generalização²⁶. Na maior parte dos relatos, os coeficientes de correlação situam-se entre 0,80 e 0,85 com a utilização de diferentes métodos^{12,24,25}. No presente estudo, apesar das tentativas de ajustamentos de vários modelos, não foi possível estabelecer, a partir da ecocardiografia, uma predição pontual aceitável para a razão Qp/Qs obtida com o cateterismo. Foi possível, entretanto, estabelecer que pacientes com $Qp/Qs \geq 2,89$ estimado pela ecocardiografia têm razão de chances superior a 1,0 quanto à possibilidade de estarem numa faixa acima de 3,0 para a relação Qp/Qs determinada ao cateterismo. Para pacientes com $Qp/Qs \geq 4,0$ ao ecocardiograma (isso ocorreu em seis indivíduos na presente casuística), a especificidade dessa predição chegou a 0,91, com razão de chances de 2,97. Assim, para efeito de tomada de decisão, a predição por intervalo da razão entre os fluxos nos pareceu mais segura.

Alternativamente, os fluxos pulmonar e sistêmico podem ser previstos indiretamente por meio da integral velocidade-tempo (VTI) determinada nos tratos de saída dos ventrículos pela ecocardiografia com Doppler. Na ausência de defeitos septais que possam produzir aumento de fluxo sanguíneo pulmonar, a variável VTI_{VSD} tem valores ao redor de 16 cm, parecendo estável ao longo de diferentes faixas etárias, sendo, entretanto, inversamente relacionada à frequência cardíaca¹⁹. Pacientes com aumento do fluxo pulmonar associado a defeitos septais cardíacos costumam apresentar valores de VTI_{VSD} superiores a 20 cm. No presente estudo, a integral velocidade-tempo foi mais útil na predição da resistência vascular pulmonar do que do fluxo propriamente dito.

Além das pressões (pulmonares) e fluxos sanguíneos, tentativas têm sido feitas para se estimar a resistência vascular pulmonar com uso de variáveis derivadas da ecocardiografia-Doppler. Entre estas últimas estão o quociente entre a velocidade de regurgitação tricúspide e a integral velocidade-tempo à direita (VRT/VTI_{VSD}), além dos índices PPE, TEj, PPE/TEj, PPE/ VTI_{VSD} , TAc e a relação entre PPE/TAc e o tempo sistólico total^{3,11,13,27,28}. Apesar de relatos de coeficientes de correlação com dados hemodinâmicos que ultrapassam 0,90, há uma série de dificuldades na interpretação e na aplicação desses resultados. A mais importante é a exclusão de pacientes da análise final, sob a alegação de dificuldades técnicas na obtenção dos dados ecocardiográficos ou hemodinâmicos^{11,13,27}. Como os critérios de exclusão não são claramente explicitados *a priori*, a interpretação dos resultados torna-se prejudicada. Outros problemas são a utilização de procedimentos de regressão em dados cuja distribuição claramente não o permitiria³ e o emprego de casuísticas de tamanho muito restrito²⁸. Outra limitação do uso dessas correlações é que resultados obtidos a partir de casuísticas que não incluem pacientes com cardiopatias congênitas^{3,27,28}, não são transponíveis a situações da prática clínica que envolvem indivíduos com defeitos septais cardíacos promovendo comunicação entre as circulações sistêmica e pulmonar.

No estrito âmbito das cardiopatias congênitas, algumas

predições baseadas em intervalos merecem comentário. Hirschfeld e cols.¹¹ utilizaram o valor de corte $< 0,30$ para a variável PPE/TEj na identificação de pacientes com baixos níveis de resistência vascular pulmonar (abaixo de 3,0 unidades Wood, o que em geral corresponde a relação RVP/RVS entre 0,15 e 0,18). Verificaram, por sua vez, associação entre valores PPE/TEj $> 0,40$ e resistência vascular pulmonar acima de 5,0 unidades¹¹. Ebeid e cols.¹³ encontraram associações de valores da variável PPE/VTI_{VSVD} abaixo de 0,40, entre 0,40 e 0,60 e acima de 0,60 segundos/metro, respectivamente com níveis de resistência pulmonar abaixo de 3,0, entre 3,0 e 7,5, e acima de 7,5 unidades Wood¹³. No presente estudo, em termos de predição pontual, o maior coeficiente de determinação foi obtido para a associação entre as variáveis VTI_{VP} e RVP/RVS, ainda assim não suficientemente robusto. Já as variáveis VTI_{VSVD} e VTI_{VP} foram capazes de delimitar o subgrupo de indivíduos com baixa resistência vascular pulmonar. Com efeito, pacientes com VTI_{VP} ≥ 24 cm (seis casos na presente casuística) podem ser considerados com portadores de RVP/RVS abaixo de 0,1 com especificidade de 0,93 e razão de chances de 4,47.

A valorização da variável VTI_{VP} no presente estudo, representa um acréscimo em relação às publicações anteriores. Os parâmetros ecocardiográficos obtidos pela análise do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo direito não podem ser usados para a verificação da condição hemodinâmica pulmonar em indivíduos com comunicações localizadas além da valva pulmonar. Esse seria o caso da persistência do canal arterial e da janela aortopulmonar. Tais pacientes são geralmente excluídos da análise¹³. A análise da variável VTI_{VP} seria então de utilidade nessas situações, satisfeita a condição de não existência de obstáculos anatômicos ou funcionais à drenagem venosa pulmonar.

Contrariamente às verificações de Hirschfeld e cols.¹¹ e Ebeid e cols.¹³, não foi possível, no presente estudo, a partir de dados ecocardiográficos, identificar, com precisão aceitável, pacientes com níveis elevados de resistência vascular pulmonar (por exemplo, indivíduos com RVP/RVS $> 0,5$). Ressalte-se, entretanto, que tal identificação teria valor restrito

na prática clínica, particularmente no que diz respeito à caracterização da necessidade de cateterismo cardíaco. Esses pacientes (notadamente pediátricos) em geral apresentam-se com idade superior a um ano, sem sinais clínicos de congestão pulmonar, apesar da presença do defeito de septação cardíaca. O fluxo através do defeito com frequência é bidirecional, podendo ser predominantemente de direita para esquerda, e há períodos em que se registra saturação periférica de oxigênio abaixo de 90%. Nessas circunstâncias, quaisquer que sejam as estimativas em relação às condições hemodinâmicas pulmonares, mediante métodos não invasivos, o paciente será invariavelmente conduzido ao cateterismo para a medida direta da resistência vascular pulmonar e de seu comportamento frente a estímulos vasodilatadores.

O presente estudo apresenta, como limitações, uma casuística relativamente pequena, e o fato de os pacientes terem idade dentro de limites amplos, o que poderia trazer algum questionamento quanto à aplicabilidade dos resultados na faixa etária pediátrica e em adultos. Ressalte-se, entretanto, que não se demonstrou influência da idade nos modelos de predição desenvolvidos. Por sua vez, os níveis de sensibilidade atrelados aos valores de corte escolhidos indicam que em caso de adoção desses valores, alguns pacientes em situação hemodinâmica favorável (fluxo sanguíneo pulmonar aumentado e resistência vascular não elevada) ainda estarão dependentes do cateterismo diagnóstico.

Em suma, os resultados deste estudo mostram que ao lado dos elementos clínicos conhecidos e há muito utilizados na decisão quanto à operabilidade em pacientes com defeitos septais cardíacos, alguns indicadores ecocardiográficos podem ser colocados. Assim, pacientes com $Qp/Qs \geq 2,89$, VTI_{VSVD} ≥ 22 cm e VTI_{VP} ≥ 20 cm, obtidos pela ecocardiografia com Doppler, podem ser considerados como portadores de situação hemodinâmica pulmonar favorável e dispensados da avaliação invasiva pré-operatória.

Agradecimentos

À Sra. Roseli Polo, pela assistência técnica na preparação do manuscrito.

Referências

1. Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, Castaneda AR, Reid L. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation*. 1984; 69 (4): 655-67.
2. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983; 68 (2): 302-9.
3. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (6): 1021-7.
4. Beerbaum P, Körperich H, Barth P, Esdorn H, Gieseke J, Meyer H. Noninvasive quantification of left-to-right shunt in pediatric patients: phase-contrast cine magnetic resonance imaging compared with invasive oximetry. *Circulation*. 2001; 103 (20): 2476-82.
5. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. In: Lopes AA, Rabinovitch M (editors). *Statements*

- on the management of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2009; 19 (5): 431-5.
6. Berner M, Beghetti M, Spahr-Schopfer I, Oberhansli I, Friedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1996; 77 (7): 532-5.
 7. Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33 (3): 813-9.
 8. Yasuda T, Tauchi N, Baba R, Nishibata K, Hatano T, Nakamura S, et al. Inhalation of low-dose nitric oxide to evaluate pulmonary vascular reactivity in children with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1999; 20 (4): 278-82.
 9. Turanlahti MI, Laitinen PO, Pesonen EJ. Preoperative and postoperative response to inhaled nitric oxide. *Scand Cardiovasc J*. 2000; 34 (1): 46-52.
 10. Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, et al. Inhaled Nitric Oxide as a Preoperative Test (INOP Test I): the INOP Test Study Group. *Circulation*. 2002; 106 (12 Suppl. 1): 176-81.
 11. Hirschfeld S, Meyer R, Schwartz DC, Kofhagen J, Kaplan S. The echocardiographic assessment of pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. *Circulation*. 1975; 52 (4): 642-50.
 12. Sanders SP, Yeager S, Williams RG. Measurement of systemic and pulmonary blood flow and QP/QS ratio using Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1983; 51 (6): 952-6.
 13. Ebeid MR, Ferrer PL, Robinson B, Weatherby N, Gebland H. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9 (6): 822-31.
 14. Rivera IR, Moisés VA, de Paola AA, Carvalho AC. Echocardiographic assessment of the pulmonary venous flow: an indicator of increased pulmonary flow in congenital cardiac malformations. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (6): 537-44.
 15. Selimovic N, Rundqvist B, Bergh CH, Andersson B, Petersson S, Johansson L, et al. Assessment of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (9): 927-34.
 16. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (2): 212-7.
 17. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol*. 1995; 26 (2): 135-6.
 18. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000; 86 (6): 654-8.
 19. Evangelista A, García del Castillo H, González-Alujas T, Brotons C, García-Dorado D, Soler-Soler J. Normal values of valvular flow velocities determined by Doppler echocardiography: relations with heart rate and age. *Rev Esp Cardiol*. 1996; 49 (3): 189-95.
 20. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, Mcgoon MD, Seward JB. Value of a Doppler - derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998; 81 (9): 1157-61.
 21. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984; 70 (4): 657-62.
 22. Chan KL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 9 (3): 549-54.
 23. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: Snider AR, Gersony RA, Serwer GA, Ritter SB. (eds). *Echocardiography in pediatric heart disease*. 2nd ed. Missouri: Mosby 1997. p. 133-234.
 24. Vargas Barron J, Sahn DJ, Valdez-Cruz LM, Lima CO, Goldberg SJ, Grenadier E, et al. Clinical utility of two-dimensional Doppler echocardiographic techniques for estimating pulmonary to systemic blood flow ratios in children with left to right shunting atrial septal defect, ventricular septal defect or patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol*. 1984; 3 (1): 169-78.
 25. Sabry AF, Reller MD, Silberbach GM, Rice MJ, Sahn DJ. Comparison of four Doppler echocardiographic methods for calculating pulmonary-to-systemic shunt flow ratios in patients with ventricular septal defect. *Am J Cardiol*. 1995; 75 (8): 611-4.
 26. Cloez JL, Schmidt KG, Birk E, Silverman NH. Determination of pulmonary to systemic blood flow ratio in children by a simplified Doppler echocardiographic method. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 11 (4): 825-30.
 27. Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, Corrà U, Imparato A, Giannuzzi P. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic failure heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37 (7): 1813-9.
 28. Vlahos AP, Feinstein JA, Schiller NB, Silverman NH. Extension of Doppler-derived echocardiographic measures of pulmonary vascular resistance to patients with moderate or severe pulmonary vascular disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21 (6): 711-4.