

Relação Entre Parâmetros Ecocardiográficos e o Índice de Inflamação Imune Sistêmica em Pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar

Relationship Between Echocardiographic Parameters and The Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Sefa Erdi Ömür,¹ Gulsen Genc Tapar,¹ Mustafa Yilmaz,¹ Abdullah Emre Bektaş,¹ Osman Demir¹

Tokat Gaziosmanpasa Üniversitesi,¹ Tokat – Turquia

Resumo

Fundamento: A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença crônica com alta morbidade e mortalidade. O diagnóstico da HAP é feito principalmente com base em parâmetros ecocardiográficos e nos níveis de peptídeos natriuréticos. No entanto, dada a baixa incidência de HAP no mundo, o diagnóstico da doença pode ser desafiador.

Objetivos: Avaliar a relação entre o Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII, do inglês *systemic immune-inflammation index*) e HAP.

Métodos: Este foi um estudo transversal, retrospectivo de 110 pacientes (43 HAP e 67) controles. O índice SII foi comparado entre o grupo de pacientes com HAP e o grupo controle. Uma probabilidade (p) $<0,05$ foi considerada como estatisticamente significativa.

Resultados: Os achados deste estudo indicaram que o índice SII foi significativamente mais alto no grupo de pacientes com HAP que no grupo controle ($1054,15 \pm 439,99$ vs. $506,7 \pm 180,55$, $p < 0,001$). A análise da correlação entre o índice SII e os parâmetros ecocardiográficos revelou que o índice SII apresentou uma correlação moderada com variação fracional da área do ventrículo direito (VD) ($r: -0,567$, $p < 0,001$), a Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP) ($r: 0,593$; $p < 0,001$), e a velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) ($r: 0,662$; $p < 0,001$). Além disso, o índice SII apresentou uma forte correlação com área do átrio esquerdo ($r: 0,822$; $p < 0,001$), diâmetro da artéria pulmonar ($r: 0,819$; $p < 0,001$), diâmetro do átrio esquerdo ($r: 0,937$; $p < 0,001$), diâmetro da veia cava inferior (VCI) ($r: 0,869$; $p < 0,001$), Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide (TAPSE) ($r: -0,902$; $p < 0,001$), TAPSE/PSAP ($r: -0,831$; $p < 0,001$). Além disso, o índice SII dos pacientes aumentou significativamente à medida que a capacidade funcional (CF) dos pacientes diminuiu.

Conclusão: O índice SII é um parâmetro bioquímico simples, de baixo custo, não invasivo, e de fácil acesso que pode ser útil no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes com HAP, principalmente em centros em que o ecocardiograma (ECO) não está disponível.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Pulmonar; Inflamação; Ecocardiografia.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension; Inflammation; Echocardiography.

Abstract

Background: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic disease with high morbidity and mortality. The diagnosis of PAH is mainly made based on echocardiographic parameters and natriuretic peptide levels. However, given the low incidence of PAH worldwide, the diagnosis of PAH can be challenging.

Objectives: To evaluate the relationship between systemic immune-inflammation (SII) index and PAH.

Methods: This was a retrospective, cross-sectional study of 110 patients (43 PAH patients and 67 controls). The SII index was compared between the PAH and control groups. A probability(p) <0.05 were deemed to indicate statistical significance.

Correspondência: Sefa Erdi Ömür •

Tokat Gaziosmanpasa Üniversitesi, 60250 - Turquia

E-mail: sefaerd61@gmail.com

Artigo recebido em 26/10/2023; revisado em 30/01/2024; aceito em 31/01/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Dantas Tavares de Melo

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230086>

Results: The findings of this study indicated that SII index was significantly higher in the PAH group than in the control group (1054.15 ± 439.99 vs. 506.7 ± 180.55 , $p < 0.001$). The correlation analysis between SII index and echocardiographic parameters revealed that SII index was moderately correlated with right ventricular fractional area change (FAC) ($r: -0.567$, $p < 0.001$), systolic pulmonary artery pressure (sPAP) ($r: 0.593$, $p < 0.001$), and tricuspid regurgitation velocity (TRV) ($r: 0.662$, $p < 0.001$). Additionally, the SII index was strongly correlated with right atrial (RA) area ($r: 0.822$, $p < 0.001$), pulmonary artery (PA) diameter ($r: 0.819$, $p < 0.001$), left atrium (LA) diameter ($r: 0.937$, $p < 0.001$), inferior vena cava diameter ($r: 0.869$, $p < 0.001$), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ($r: -0.902$, $p < 0.001$), TAPSE/sPAP ($r: -0.831$, $p < 0.001$). In addition, the SII index significantly increased as patients' functional capacity (FC) decreased.

Conclusion: The SII index is as a simple, inexpensive, noninvasive and easily accessible biochemical parameter that may be useful in the diagnosis and follow-up of PAH patients, especially in centers where echocardiography (ECHO) is not available.

Keywords: Pulmonary Arterial Hypertension; Inflammation; Echocardiography.

Full texts in English - <https://www.abcmaging.org/>

Introdução

A Hipertensão Pulmonar (HP) é um termo usado para descrever um grupo de doenças manifestadas por diferentes mecanismos e caracterizadas por um aumento anormal na pressão no sistema arterial pulmonar. Ela é clinicamente categorizada em cinco subgrupos. Estima-se que a HP, cuja incidência aumenta com a idade, afete 1% da população mundial,¹ e que a incidência e a prevalência sejam diferentes entre os subgrupos de HP.²

Nos pacientes com HP, dados da eletrocardiografia (ECG) e níveis de peptídeo natriurético são incluídos em um algoritmo de diagnóstico. O ecocardiograma (ECO), uma ferramenta de avaliação não invasiva, é muito útil na avaliação de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP). Os achados do ECO podem ser interpretados de acordo com as diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2022 sobre HP.³ A Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar (PSAP), a Velocidade de Regurgitação Tricúspide (VRT), o tamanho das câmaras cardíacas direitas, a Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide (TAPSE), e a razão TAPSE/PSAP são os achados ecocardiográficos mais importantes que sugerem HP. Um valor de TAPSE baixo indica insuficiência cardíaca direita, enquanto um valor de VRT alto indica um aumento na pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. A razão TAPSE/PSAP é um novo parâmetro ecocardiográfico que recentemente começou a ser utilizado no contexto da HAP. O parâmetro contribui para o diagnóstico de HAP refletindo a relação entre o ventrículo direito (VD) e a artéria pulmonar de maneira não invasiva.⁴

O Índice de Inflamação Imune Sistêmica (SII, do inglês *systemic immune-inflammation index*) é um marcador inflamatório definido recentemente e associado com várias doenças malignas, Doença Arterial Coronariana (DAC), doenças reumatológicas e hipertensão.⁵⁻⁹ O índice SII é calculado usando contagens de neutrófilos, linfócitos e plaquetas obtidas do hemograma. Ele reflete duas vias celulares diferentes, a série mieloide e a série linfóide, que interagem entre si. Também foi demonstrado que o índice SII está associado com o risco, a gravidade, e o desenvolvimento de DAC.¹⁰ Em termos fisiopatológicos, acredita-se que o índice SII reflita o equilíbrio entre a inflamação e a resposta imune.¹¹

Há evidência crescente na literatura de que a inflamação exerce um papel na patogênese da HAP. Células endoteliais no

sistema arterial pulmonar estão envolvidas nessa inflamação. Níveis séricos aumentados de citocina causam disfunção endotelial, vasoconstrição e aumento no enchimento vascular. Além disso, pacientes com HAP apresentam níveis aumentados de células inflamatórias nos espaços perivasculares e de citocinas inflamatórias.¹²

Contudo, uma revisão extensa da literatura não revelou nenhum estudo sobre a relação entre o índice SII e HAP. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é contribuir para a literatura avaliando o índice SII, um marcador de baixo custo e acessível da inflamação, e a relação entre índice SII, HAP e dados ecocardiográficos.

Materiais e métodos

População e amostra

A população deste estudo transversal retrospectivo consistiu em 130 pacientes que foram atendidos no consultório de cardiologia entre abril de 2016 e abril de 2023 e foram diagnosticados com HAP. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do hospital universitário local. O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki.

Cateterismo cardíaco direito foi realizado para o diagnóstico de HAP. Pacientes com uma Pressão Média da Artéria Pulmonar (PMAP) maior que 20 mmHg, Pressão Capilar Pulmonar (PCP) inferior a 15 mmHg, e Resistência Vascular Pulmonar (RVP) maior que 2,0 Woods foram diagnosticados com HAP.³ A Pressão Atrial Direita (PAD), a PMAP e a PCP dos pacientes foram registradas sequencialmente. O Índice Cardíaco (IC) foi calculado pelo método de Fick. A RVP foi calculada com a fórmula $PMAP - PCP \times 80 / Q$.

Foram excluídos indivíduos com idade inferior a 18 anos, com infecção aguda ou sepse, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), hipertensão portal, doença arterial periférica induzida por droga ou toxina, insuficiência cardíaca, embolismo pulmonar, doença valvar grave, doença maligna, distúrbio da coagulação, acidente vascular cerebral agudo ou crônico, doenças do armazenamento (doença do armazenamento lisossomal, lipídoses, doença de armazenamento do glicogênio, etc.), Diabetes Mellitus (DM) não controlada (hemoglobina glicada > 7), doença

renal aguda, doença renal terminal, anemia grave, síndrome coronária aguda recente (primeiros seis meses), doença renal aguda, doença renal terminal, anemia grave, síndrome coronária aguda recente (primeiros seis meses) ou DAC (estenose > 30% em qualquer artéria coronária) foram excluídos do estudo. Além disso, dez pacientes que não aceitaram a participar do estudo e outros dez pacientes com dados faltantes foram excluídos do estudo. No final, o grupo com HP foi composto de 43 pacientes diagnosticados com HAP. Os pacientes foram classificados de acordo com a Capacidade Funcional (CF) da Organização Mundial da Saúde (OMS-CF). O grupo controle consistiu de 67 pacientes atendidos na clínica de cardiologia com dispneia e não foram diagnosticados com HAP, pareados por idade com os pacientes com HAP.

Avaliação ecocardiográfica

Avaliações ecocardiográficas do grupo de pacientes com HAP e do grupo controle foram realizadas em nosso centro, utilizando um aparelho Vivid S5 ECHO (General Electric, Milwaukee, WI, EUA), com um transdutor de 2,5-3,5 MHz, com os pacientes posicionados na posição de decúbito lateral. Todas as medidas de ecodoppler e de Doppler tecidual foram realizadas durante a respiração normal. Todos os dados de ECO bidimensional, Doppler colorido, Doppler de onda contínua, Doppler de onda pulsada foram revisados e registrados retrospectivamente por três ecocardiografistas com experiência em HP, cegos quanto aos participantes. A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) de todos os participantes foi calculada usando o método de Simpson modificado.

As medidas do átrio esquerdo foram realizadas em corte eixo longo paraesternal; as dimensões da raiz da aorta ascendente e do Átrio Direito (AD) foram medidas no fim da diástole, no corte apical de quatro câmaras com foco no VD. As dimensões do AD foram obtidas usando parâmetros da área sistólica do AD; o diâmetro na base e no meio do VD foi medido seguindo-se os critérios da *American Society of Echocardiography and European Society of Cardiovascular Imaging*.¹³ O diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo também foi medido, e a área do AD calculada. O diâmetro da artéria pulmonar foi medido do corte paraesternal eixo curto e correlacionado com o resultado da angiotomografia pulmonar. No plano de eixo longo subxifoide, a imagem e as medidas da Veia Cava Inferior (VCI) foram realizadas com a sonda posicionada sobre o lóbulo esquerdo na área subxifoide.

A PSAP estimada foi calculada com base no gradiente de pressão de regurgitação tricúspide, calculada a partir da taxa de pico de fluxo da regurgitação tricúspide usando a equação de Berenoulli. A TAPSE e a variação fracional da área do VD (FAC, do inglês *fractional area change*) foram calculadas no corte apical de quatro câmaras com foco no VD.

Parâmetros laboratoriais e demográficos e marcadores inflamatórios

Os parâmetros bioquímicos foram avaliados automaticamente usando um analisador hematológico Beckman Coulter LH-750 (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, EUA). O perfil lipídico foi avaliado usando métodos padronizados. Pacientes que apresentaram um valor de

Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) acima de 130 mg/dL e eram tratados, ou se haviam sido previamente diagnosticados com hipercolesterolemia foram considerados ter hipercolesterolemia. Pacientes previamente diagnosticados com DM por um endocrinologista com base nos critérios da American Diabetes Association¹⁴ foram considerados diabéticos. Pacientes com pressão arterial sistólica/diastólica acima de 140/90mmHg como o resultado de medidas repetidas ou que foram previamente diagnosticados com hipertensão e iniciaram tratamento para hipertensão foram considerados hipertensos.

Dados do tratamento e desfechos do cateterismo cardíaco direito dos pacientes foram obtidos do sistema de registro do hospital universitário.

O índice SII foi calculado usando a seguinte fórmula: contagem de plaquetas x contagem de neutrófilos/contagem de linfócitos.

Análise estatística

As análises estatísticas dos dados coletados foram realizadas usando o programa SPSS 22.0 (*Statistical Product and Service Solutions for Windows*, Version 22.0, IBM Corp., Armonk, NY, U.S., 2013). Uma probabilidade (p) < 0.05 indicou significância estatística. As variáveis quantitativas foram expressas como média $\pm$ Desvio Padrão (DP) e as variáveis qualitativas como números e porcentagens. As variáveis contínuas foram descritas como média $\pm$ DP por apresentarem uma distribuição normal, e as variáveis qualitativas foram descritas como frequência absoluta ou relativa. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar se as distribuições das variáveis contínuas eram normais. As diferenças entre dois grupos em termos de variáveis contínuas foram analisadas usando o teste t para amostras independentes. Além disso, diferenças nas variáveis contínuas entre três ou mais grupos foram analisadas usando a análise de variância (ANOVA). Para as comparações pareadas post-hoc, foi utilizado o teste de Tukey HSD. O teste do qui-quadrado foi usado para determinar se havia uma relação entre as variáveis qualitativas. A análise de correlação de Pearson foi usada para determinar as relações entre os dados ecocardiográficos e o índice SII.

Resultados

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram comparados entre os grupos HAP e controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto a idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), comorbidades, hipertensão, DM, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, dislipidemia e DAC (Tabela 1). Por outro lado, houve uma diferença significativa entre os grupos em termos de tratamentos específicos da hipertensão.

Foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais (Tabela 2). Entre os parâmetros laboratoriais, contagem de neutrófilos, valores de creatinina, ácido úrico, proteína C reativa, porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP), e o índice SII ($1054,15 \pm 439,99$ vs. $506,7 \pm 180,55$ $p < 0,001$) foram significativamente maiores no grupo com HAP que no grupo

Tabela 1 – Distribuição das características basais dos grupos

Variável	HAP (n:43)	Control (n:67)	p
Sexo (feminino, n%)	32(74,4)	39(58,2)	0,083
Idade (anos, média±DP)	42,42±12,4	42,88±9,8	0,828
IMC (Kg/m ² , média±DP)	30,21±6,20	32,72±8,08	0,291
Hipertensão (n%)	20(46,5)	24(35,8)	0,264
Hiperlipidemia (n%)	7(10,4)	11(25,6)	0,168
DM (n%)	6(14)	15(22,4)	0,272
DAC (n%)	8(18,6)	15(22,4)	0,634
Asma (n%)	6(14)	3(4,5)	0,077
Betabloqueador (n%)	18(41,9)	15(22,4)	0,030
BCC (n%)	14(32,6)	8(11,9)	0,008
ACEi/BRA (n%)	13(30,2)	21(31,3)	0,902

IMC: Índice de Massa Corporal; DAC: Doença Arterial Coronariana; ACEi: Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador de Receptor de Angiotensina; BCC: Bloqueador de Canal de Cálcio; DM: Diabetes Mellitus; HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar.

controle. Além disso, entre os parâmetros ecocardiográficos, VRT, diâmetro atrial esquerdo, valores de PSAP, TAPSE, TAPSE/PSAP, FAC do VD, diâmetro da VCI e diâmetro da artéria pulmonar foram significativamente mais altos no grupo com HAP em comparação ao grupo controle.

A análise de correlação envolvendo o índice SII e os parâmetros quantitativos, isto é, parâmetros ecocardiográficos, achados laboratoriais, e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) foi realizada no grupo com HAP (Tabela 3, Figura 1). Consequentemente, observou-se uma correlação moderada do índice SII com FAC do VD, PSAP, VRT e NT-proBNP. Além disso, observou-se uma forte correlação do índice SII com a área atrial esquerda, o diâmetro da artéria pulmonar, o diâmetro atrial esquerdo, o diâmetro da VCI, TAPSE, TAPSE/PSAP, e TC6M.

Considerando os resultados do cateterismo cardíaco direito no grupo com HAP, houve uma forte correlação entre PMAP, RVP, IC, PCP, e valores de SvO₂.

A análise dos pacientes com HAP pelos critérios da OMS-CF revelou que os parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais dos pacientes com HAP com diminuição da CF também pioraram significativamente (Tabela 4). A comparação dos parâmetros ecocardiográficos, isto é, área do AD, diâmetro da artéria pulmonar, PSAP, diâmetro da VCI, TAPSE e VRT entre os pacientes classificados como OMS-CF-I, OMS-CF-II e OMS-CF-III revelaram piora significativa na CF (CF I para CF III) dos pacientes com HAP (Tabela 4).

De maneira similar, o índice SII aumentou (670,65±186,04^a, 1375,87±138,15^b, e 1712,02±124,77^c, respectivamente, p<0,001), à medida que a CF dos pacientes com HAP piorou de CF I para CF III (Figura 2).

Tabela 2 – Comparação das características laboratoriais, ecocardiográficas e do cateterismo cardíaco direito entre o grupo de pacientes com HAP e o grupo controle

Variável	HAP (n:43)	Controle (n:67)	p
Hemoglobina (g/dl)	13,99±1,53	13,37±1,53	0,053
Leucócitos (X103/μl)	7,66±2,19	8,05±2,47	0,400
Neutrófilos (X103/μl)	5,42±1,66	4,6±1,7	0,014
Linfócitos (X103/μl)	1,44±0,54	2,58±0,92	<0,001
Plaquetas (X103/μl)	254,16±63,44	272,57±62,52	0,137
Sódio (mmol/L)	140,12±3,38	140,17±2,48	0,917
Potássio (mmol/L)	4,36±0,45	4,36±0,32	0,981
Ácido úrico (mg/dl)	19,24±13,52	14±4,82	0,004
Creatinina (mg/dl)	0,88±0,33	0,75±0,16	0,006
PCR (mg/L)	14,35±14,87	6,00±6,44	<0,001
TSH (ng/dL)	2,14±1,64	1,96±0,96	0,463
T4 (ng/dL)	1,36±0,27	1,44±1,21	0,689
Triglicerídeos (mg/dL)	116,07±45,47	121,81±78,83	0,666
Colesterol LDL (mg/dL)	101,98±46,83	107,63±32,42	0,456
ALT (U/L)	25,27±0,65	23,45±0,76	0,202
AST (U/L)	23,91±0,84	23,42±0,86	0,934
Albumina (gr/dl)	4,1±0,5	4,94±4,24	0,198
NT-proBNP (ng/mL)	1133,84±690,45	30,17±14,97	<0,001
Índice SII	1054,15±439,99	506,7±180,55	<0,001
Diâmetro da AA (mm)	35,19±4,46	33,09±6,3	0,061
FEVE (%)	58,95±2,79	60,97±3,04	0,001
VRT (m/s)	3,88±0,71	2,32±0,29	<0,001
Diâmetro do AE (mm)	39,93±4,57	35,33±5,67	<0,001
PSAP (mmHg)	61,98±21,55	24,85±6,68	<0,001
TAPSE (mm)	1,24±0,33	1,75±0,11	<0,001
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)	0,22±0,14	1,3±0,51	<0,001
Área do AD (cm ²)	52,21±7,28	12,86±2,61	<0,001
FAC do VD (%)	24,20±3,61	44,44±2,69	<0,001
Diâmetro da VCI (cm)	3,17±0,68	1,73±0,11	<0,001
Diâmetro da AP (mm)	32,76±4,82	18,44±4,51	<0,001

PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; AD: Átrio Direito; TAPSE: Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide; VRT: Velocidade de Regurgitação Tricúspide; VCI: Veia Cava Inferior; PA: Artéria Pulmonar; AE: Átrio Esquerdo; FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; AA: Aorta Ascendente; índice SII: Índice de Inflamação Imune Sistêmica; ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TSH: Hormônio tireoestimulante; PCR: Proteína C Reativa; BNP: peptídeo natriurético cerebral; FAC do VD: variação fracional da área do ventrículo direito; HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar.

Discussão

Os resultados deste estudo sobre a relação entre achados ecocardiográficos dos pacientes com HAP e índice SII revelaram que o índice SII correlacionou-se de maneira

Tabela 3 – Parâmetros associados com o SII

Variável	r	p
Área do AD (cm ²)	0,822	<0,001
Diâmetro da artéria pulmonar (mm)	0,819	<0,001
FAC do VD (%)	-0,567	<0,001
Diâmetro do AE (mm)	0,937	<0,001
PSAP (mmHg)	0,593	<0,001
VCI diameter (cm)	0,869	<0,001
TAPSE (mm)	-0,902	<0,001
TAPSE/PSAP(mm/mmHg)	-0,831	<0,001
VRT (m/s)	0,662	<0,001
TC6M (m)	-0,905	<0,001
NT-proBNP (ng/mL)	0,649	<0,001
PMAP (mmHg)	0,734	<0,001
RVP (wood unit)	0,767	<0,001
IC (L/min/m ²)	-0,699	<0,001
PCP (mmHg)	-0,831	<0,001
PAD (mmHg)	0,697	<0,001
SvO2 (%)	-0,629	<0,001

AD: Átrio Direito; AE: Átrio Esquerdo; FAC do VD: variação fracional da área do ventrículo direito; TAPSE: Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide; PSAP Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; VCI: Veia Cava Inferior; VRT: Velocidade de Regurgitação Tricúspide; TC6M: Teste de Caminhada de seis minutos; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; PMAP: Pressão Média da Artéria Pulmonar; RVP: Resistência Vascular Pulmonar; IC: Índice Cardíaco; PCP: Pressão Capilar Pulmonar; PAD: Pressão Atrial Direita; SvO2: saturação mista do oxigênio venoso

significativa e moderada com PSAP, VRT, e FAC do VD, correlacionou-se significativamente e fortemente com área do AD, diâmetro da artéria pulmonar e diâmetro da VCI, e mostrou uma correlação muito forte e significativa com o diâmetro atrial esquerdo, TAPSE e TAPSE/PSAP. Esses achados são importantes por indicar que as mudanças nos parâmetros ecocardiográficos mudam à medida que o índice SII aumenta.

A HAP é uma doença cardiopulmonar progressiva caracterizada por lesões vaso-oclusivas e alterações estruturais na circulação pulmonar, causando essencialmente um aumento na pressão da artéria pulmonar. A patogênese da HAP é considerada multifatorial e complexa.¹⁵ Causas genéticas, alterações metabólicas, eventos embólicos, doenças pulmonares, e insuficiência cardíaca esquerda parecem exercer um papel na etiologia da HAP. Mais uma vez, a vasoconstrição causada por inflamação no estágio inicial, e por remodelamento da parede do vaso no estágio final, é detectada em todos os pacientes com HAP.¹⁶ O remodelamento vascular é caracterizado por alterações irreversíveis no tecido incluindo células musculares lisas, células endoteliais da artéria pulmonar, e fibroblastos. O agrupamento de macrófagos, mastócitos, neutrófilos,

linfócitos T, e linfócitos B foi observado ao redor dos vasos pulmonares dos pacientes com HAP, indicando a importância da inflamação perivascular e remodelamento vascular.¹⁷ De fato, a inflamação perivascular exerce um papel em todas as formas de HP. Mudanças na estrutura e na função do endotélio em arteríolas de calibre médio e pequeno, causadas por inflamação, ocorre em conjunto com o crescimento das camadas neointima, média e adventícia.¹⁸ O enrijecimento vascular, definido como um aumento na resistência da parede arterial contra essas alterações durante o fluxo sanguíneo, ocorre como resultado de um remodelamento patológico tanto nas grandes artérias proximais como nas pequenas artérias distais.¹⁹ A consequência mecânica dessa alteração estrutural é uma redução na complacência nos vasos proximais e aumento da resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos distais, o que leva à insuficiência cardíaca direito devido à alta resistência ao fluxo sanguíneo. A gravidade da doença está relacionada à rigidez vascular. De fato, tanto estudos experimentais como estudos conduzidos com pacientes com HAP indicaram que a rigidez vascular aumenta com a inflamação. Em um desses estudos, foi demonstrado que tratamentos antagonistas da inflamação reduziram significativamente a rigidez aórtica em pacientes com artrite reumatoide.²⁰ Em outro estudo, mostrou-se que os níveis plasmáticos de Proteína C Reativa (PCR) eram mais altas em pacientes com HAP tromboembólica crônica e que tal aumento teve correlação com acúmulo de neutrófilos e macrófagos no endotélio.²¹ Ainda, as correlações encontradas entre o índice SII, um marcador de inflamação sistêmica, e os parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com HAP em nosso estudo, e o fato de suas contagens de neutrófilos e linfócitos e valores de CRP serem significativamente mais altos que em indivíduos controles indicam o efeito da inflamação sobre a HAP. O índice SII usado neste estudo retrospectivo demonstra o equilíbrio entre o status imunológico e o status inflamatório do hospedeiro.^{22,23} O índice SII, que tem sido extensivamente usado na literatura, é aceito como um importante marcador na determinação do risco de embolia pulmonar,⁹ e prognóstico nos pacientes com câncer e em pacientes submetidos à cirurgia de *bypass* da artéria coronária.²⁴ No entanto, não há estudos na literatura que tenham abordado o índice SII no contexto da HAP. Assim, este é o primeiro estudo a avaliar o índice SII junto com parâmetros da ECO no diagnóstico e no seguimento da HAP, e a demonstrar a relação do índice SII com a gravidade da HAP e função do VD.

A HAP é uma doença cardiopulmonar progressiva em que alterações obstrutivas nas arteríolas pulmonares médias e pequenas são comuns. Mudanças ocorrem na estrutura e na função do endotélio com o crescimento das camadas neointima, média, e adventícia, resultando em uma arteriopatia oclusiva associada com elevada resistência ao fluxo sanguíneo, insuficiência cardíaca e morte. O ECO é um método não invasivo e de fácil aplicação para a medida de muitas variáveis associadas com pressão arterial pulmonar e hemodinâmica cardíaca direita.²⁵ O AD se dilata devido à insuficiência ventricular direita, aumento na pressão diastólica ventricular direita e regurgitação tricúspide funcional em pacientes com HAP, e aumento do tamanho do AD é um dos

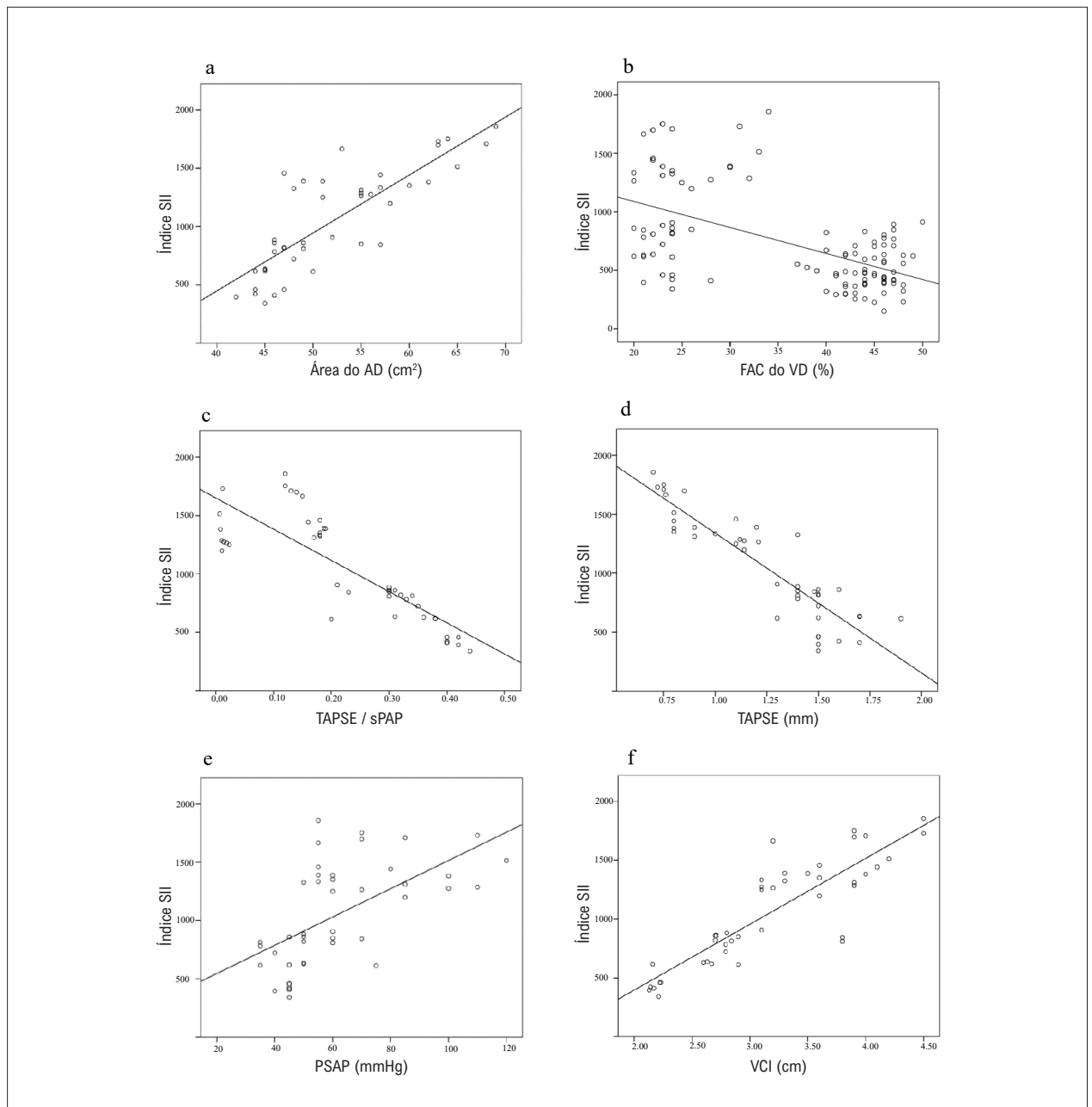


Figura 1 – Diagramas de dispersão da relação da área do AD ($r:0,8222$, $p<0,001$), FAC do VD ($r:-0,567$, $p<0,001$), TAPSE/PASP ($r:-0,902$, $p<0,001$), PSAP ($r:0,591$, $p<0,001$), VCI ($r:0,869$, $p<0,001$) com o SII nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar. FAC do VD: variação fracional da área do VD; TAPSE: Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide; PSAP Pressão Sistólica da Arterial Pulmonar; VCI: Veia Cava Inferior; AD: Átrio Direito; SII: Índice de Inflamação Imune Sistêmica

indicadores de um prognóstico ruim.²⁶ Neste estudo, a área do AD, o diâmetro da artéria pulmonar, e os valores da VRT eram significativamente maior nos pacientes com HAP que nos controles. Além disso, FAC e TAPSE, usados para a avaliação ecocardiográfica da função sistólica do VD, apresentaram-se significativamente reduzidos nos pacientes com HAP. Esses achados indicaram que os parâmetros ecocardiográficos usados no diagnóstico e no seguimento da HAP mudaram para a direção oposta à medida que o valor do índice SII

aumentou. Esse achado pode ser explicado pela deterioração na função cardíaca direita, em particular a redução na reserva e na função cardíaca, em relação ao índice SII.

Limitações do estudo

O delineamento unicêntrico e retrospectivo, e o número relativamente pequeno de pacientes foram as principais limitações deste estudo. Segundo, a análise por subgrupo dos pacientes com HAP não foi realizada. Terceiro, a mortalidade

Tabela 4 – Comparação do SII e parâmetros ecocardiográficos de acordo com a CF

Variável	CF I (n:14)	CF II (n:18)	CF III (n:11)	p
Área do AD (cm²)	47,23±3,64 ^a	54,81±4,76 ^b	65,8±2,59 ^c	<0,001
Diâmetro da artéria pulmonar (mm)	29,45±3,33 ^a	35,06±3,15 ^b	40±1,41 ^c	<0,001
FAC do VD (%)	45±2,85 ^a	48,69±3,32 ^b	51,6±3,78 ^b	<0,001
NT-proBNP (ng/mL)	663,27±214,34 ^a	1552±759,67 ^b	1866,2±112,09 ^b	<0,001
Diâmetro do AE (mm)	36,36±1,87 ^a	42,63±3,2 ^b	47±1,22 ^b	<0,001
PSAP (mmHg)	48,86±10,57 ^a	71,88±19,14 ^b	88±27,06 ^c	<0,001
VCI diameter (cm)	2,68±0,47 ^a	3,53±0,35 ^b	4,22±0,28 ^c	<0,001
TAPSE (mm)	1,52±0,14 ^a	1,01±0,19 ^b	0,74±0,04 ^c	<0,001
TAPSE/sPAP (mm/mmHg)	0,34±0,07 ^a	0,11±0,08 ^b	0,08±0,06 ^b	<0,001
TRV (m/s)	3,42±0,27 ^a	4,24±0,63 ^b	4,78±0,86 ^c	<0,001
Neutrófilos (X103/µl)	4,73±1,18 ^a	6,22±2,01 ^b	5,93±1 ^{ab}	0,003
Linfócitos (X103/µl)	1,63±0,54 ^a	1,28±0,51 ^b	1,11±0,36 ^c	<0,001
Plaquetas (X103/µl)	226,5±66,09 ^b	273,94±46,43 ^{ab}	312,6±34,66 ^a	0,005
TC6M (m)	536,82±82,26 ^a	252,25±68,97 ^b	138±15,12 ^c	<0,001
Índice SII	670,65±186,04 ^a	1375,87±138,15 ^b	1712,02±124,77 ^c	<0,001

a, b, c letras iguais indicam ausência de diferença significativa, e letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa
PSAP: Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; TAPSE: Excursão Sistólica do Plano do Anel Tricúspide; VRT: Velocidade de Regurgitação Tricúspide; AD: Átrio Direito; VCI: Veia Cava Inferior; AE: Átrio Esquerdo; FAC do VD: variação fracional da área do ventrículo direito; TC6M: Teste de Caminhada de seis minutos; NT-proBNP: porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; CF: capacidade funcional.

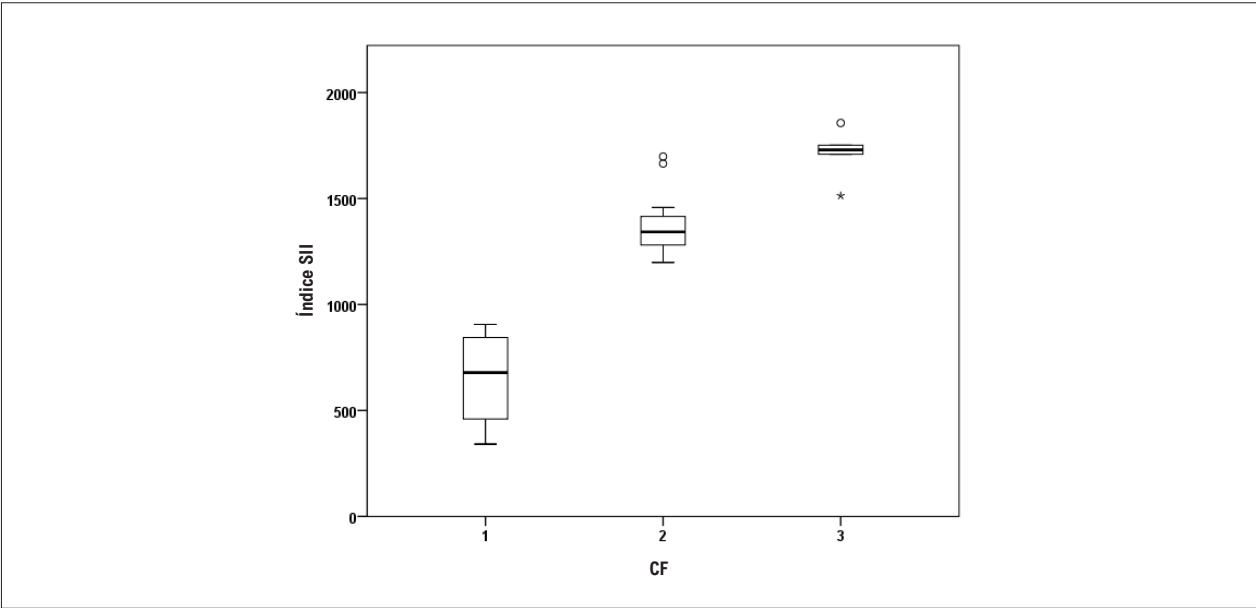


Figura 2 – O gráfico mostra o aumento do índice SII de CF I para CF III no grupo HAP. SII: Inflamação Imune Sistêmica; CF: capacidade funcional.

dos pacientes não foi avaliada. Na coorte de pacientes com HAP, o tamanho do átrio esquerdo foi maior que no grupo controle, e ele aumentou significativamente e anormalmente com a piora da CF pela OMS. Uma possível explicação para isso é que nós não avaliamos, nos pacientes com HAP, a presença

de outras comorbidades que sabidamente contribuem a piora da CF da insuficiência cardíaca, como a fibrilação e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Portanto, estudos mais abrangentes incluindo um maior número de pacientes são necessários para corroborar os achados deste estudo.

Conclusão

Este estudo é o primeiro na literatura a mostrar que a inflamação é uma importante causa de HAP, e que existe uma relação entre o índice SII e parâmetros ecocardiográficos em pacientes com HAP. O índice SII é um parâmetro bioquímico simples, de fácil acesso, não invasivo, de baixo custo, que pode ser útil na prevenção da progressão de HAP e na definição da estratégia terapêutica, principalmente nos centros em que o ECO não pode ser realizado.

Agradecimentos

Agradecemos nossas famílias por suas contribuições.

Destaques do estudo

- 1) O índice SII foi significativamente mais alto nos pacientes com HAP em comparação aos indivíduos controles.
- 2) Considerando que o índice SII é alto nos pacientes com HAP, ele pode ser um marcador útil no diagnóstico de HAP.
- 3) O índice SII correlaciona-se com a piora dos parâmetros ecocardiográficos em pacientes com HAP que desenvolvem insuficiência cardíaca ventricular direita.
- 4) O índice SII pode ser um importante parâmetro no diagnóstico e no acompanhamento dos pacientes com HAP que não podem realizar um ECO.

Referências

1. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A Global View of Pulmonary Hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306-22. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
2. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
4. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009047.
5. Huang J, Zhang Q, Wang R, Ji H, Chen Y, Quan X, et al. Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Clinical Outcomes for Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *Med Sci Monit*. 2019;25:9690-701. doi: 10.12659/MSM.919802.
6. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic Immune-Inflammation Index is Associated with Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(9):e23964. doi: 10.1002/jcla.23964.
7. Ji Y, Wang H. Prognostic Prediction of Systemic Immune-Inflammation Index for Patients with Gynecological and Breast Cancers: A Meta-Analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):197. doi: 10.1186/s12957-020-01974-w.
8. Akyüz A, Işık F. Systemic Immune-Inflammation Index: a Novel Predictor for Non-dipper Hypertension. *Cureus*. 2022;14(8):e28176. doi: 10.7759/cureus.28176.
9. Gök M, Kurtul A. A Novel Marker for Predicting Severity of Acute Pulmonary Embolism: Systemic Immune-Inflammation Index. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(2):91-6. doi: 10.1080/14017431.2020.1846774.
10. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Elcik D, Kalay N. Systemic Immune Inflammation Index: A Novel Predictor for Coronary Collateral Circulation. *Perfusion*. 2022;37(6):605-12. doi: 10.1177/02676591211014822.
11. Dziedzic EA, Çasior JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dąbrowski M, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)-with the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9553. doi: 10.3390/ijms23179553.
12. Mathew R. Inflammation and Pulmonary Hypertension. *Cardiol Rev*. 2010;18(2):67-72. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181cd612f.
13. Sahn DJ, Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations Regarding Quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83. doi: 10.1161/01.cir.58.6.1072.
14. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):13-27. doi: 10.2337/dc18-S002.
15. Simonneau G, Hoeper MM. The Revised Definition of Pulmonary Hypertension: Exploring the Impact on Patient Management. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl K):K4-K8. doi: 10.1093/eurheartj/suz211.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa e análise e interpretação dos dados: Ömür SE, Yilmaz M, Bektaş AE; obtenção de dados e obtenção de financiamento: Ömür SE, Tapar GG; análise estatística: Demir O; redação do manuscrito: Ömür SE, Tapar GG, Demir O; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ömür SE, Yilmaz M.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Tokat Gaziosmanpaşa University Clinical Research Ethics Committee sob o número de protocolo 23-KAEK-127. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

16. Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and New Advances in Pulmonary Hypertension. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000137. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000137.
17. Hu Y, Chi L, Kuebler WM, Goldenberg NM. Perivascular Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Cells.* 2020;9(11):2338. doi: 10.3390/cells9112338.
18. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and Immunity in the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res.* 2014;115(1):165-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301141.
19. Wang Z, Chesler NC. Pulmonary Vascular Wall Stiffness: an Important Contributor to the Increased Right Ventricular Afterload with Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ.* 2011;1(2):212-23. doi: 10.4103/2045-8932.83453.
20. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Sfikakis PP. A Pilot Study of Endothelial Dysfunction and Aortic Stiffness after Interleukin-6 Receptor Inhibition in Rheumatoid Arthritis. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):734-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015.
21. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of Inflammation and Impaired Angiogenesis to the Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):431-43. doi: 10.1183/09031936.00009914.
22. Duyan M, SARIDAŞ A, Vural N. Is it Possible to Predict High-Risk Patients in Acute Pulmonary Embolism with Systemic Immune-Inflammation Index? *Eurasian J Crit Care.* 2022;4(3):101-5. doi: 10.55994/ejcc.1193320.
23. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic Immune-Inflammation Index for Predicting Prognosis of Colorectal Cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(34):6261-72. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6261.
24. Jiménez D, Kopecna D, Tapson V, Briesse B, Schreiber D, Lobo JL, et al. Derivation and Validation of Multimarker Prognostication for Normotensive Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(6):718-26. doi: 10.1164/rccm.201311-2040OC.
25. Canpolat U, Özer N. Pulmoner Hipertansiyonda Ekokardiyografik Görüntülemenin Yeri. *Türk Kardiyoloji Seminerleri.* 2011;11(3):274-86.
26. Ozben B, Başaran Y. Echocardiography and Other Imaging Modalities in Pulmonary Arterial Hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(Suppl 1):27-35. doi: 10.5152/akd.2010.116.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons