

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Anatomia, função e disfunção do ventrículo direito



Revisão do Estado da Arte do JACC

Javier Sanz, MD,^{a,b} Damián Sánchez-Quintana, MD, PHD,^c Eduardo Bossone, MD, PHD,^d Harm J. Bogaard, MD, PHD,^e Robert Naeije, MD, PHD^f

RESUMO

Há um crescente reconhecimento do papel crucial do ventrículo direito (VD) na determinação do *status* funcional e do prognóstico em múltiplas condições. O VD normal é anatômica e funcionalmente diferente do ventrículo esquerdo, o que impede a extrapolação direta de nosso conhecimento da fisiopatologia do lado esquerdo ao coração direito. A adaptação do VD é largamente determinada pelo nível de exposição à sobrecarga hemodinâmica (pré- e pós-carga), bem como sua função contrátil intrínseca. Esses três processos (sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume e cardiomiopatia do VD) estão associados a evolução clínica e conduta terapêutica distintas, embora, na realidade, eles coexistam em vários graus. A estreita relação entre o VD e o ventrículo esquerdo (interdependência ventricular) e seu acoplamento à circulação pulmonar modulam ainda mais o comportamento do VD em diferentes cenários clínicos. Nesta revisão, os autores resumem o conhecimento atual sobre as características anatômicas, estruturais, metabólicas, funcionais e hemodinâmicas do VD em estado sadio e enfermo. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1463-82) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

Em 1943, após danificar gravemente a parede livre do ventrículo direito (VD) com um “ferro de solda quente”, Starr et al. (1) observaram apenas aumentos mínimos na pressão venosa periférica. Esse e outros experimentos levaram à conclusão de que “uma parede ventricular direita normal e contrátil não é necessária para a manutenção de uma circulação normal” (2), um conceito validado por excluir completamente o VD em pacientes (circulação de Fontan) (3). Como resultado, a importância do VD foi negligenciada por décadas. Entretanto, um novo ímpeto na compreensão do VD em estado sadio e enfermo emergiu do acúmulo de evidências de sua relevância clínica quase universal, sob perspectivas sintomáticas prognósticas, em cenários como

insuficiência cardíaca isquêmica e não isquêmica [com fração de ejeção (FE) reduzida ou preservada], infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar (HP), cardiopatia congênita ou após intervenções terapêuticas (4).

Quando um médico se depara com um “VD anormal”, as principais considerações são determinar se o principal processo subjacente é a sobrecarga de pressão, a sobrecarga de volume ou um processo primário do miocárdio (Ilustração Central, Tabela 1), porque a evolução clínica e conduta terapêutica diferem significativamente nessas três situações. Desse modo, esta revisão é dividida em quatro seções: VD normal, VD em sobrecarga de pressão, VD em sobrecarga de volume e VD cardiomiopático. No entanto, é preciso entender que



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster em JACC.org.

^aIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; ^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Espanha; ^cDepartment of Anatomy and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Extremadura, Badajoz, Espanha; ^dCardiology Division, “A. Cardarelli” Hospital, Naples, Itália; ^eAmsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Pulmonary Medicine, Cardiovascular Sciences, Amsterdam, Países Baixos; e ^fDepartment of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Bélgica. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas. Marvin A. Konstam, MD, atuou como editor convidado neste artigo.

DESTAQUES

- Anatômica e funcionalmente diferente do ventrículo esquerdo, o VD desempenha um papel cada vez mais reconhecido na determinação de sintomas e desfechos em múltiplas condições.
- O VD normal está acoplado à circulação pulmonar de baixa pressão e à alta complacência para assegurar a transferência de sangue para as artérias pulmonares de uma maneira eficiente em termos energéticos. A adaptação do VD à doença é determinada pelo grau de sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume e alterações na contratilidade intrínseca, três situações com evolução clínica e conduta terapêutica distintas, embora comumente coexistindo em vários graus.
- Os refinamentos na avaliação da anatomia, da metoarquitectura, da ultraestrutura, do metabolismo, da perfusão e da função do VD e do seu grau de acoplamento (ou falta dele) à circulação pulmonar, por meio de imagens invasivas ou cada vez mais não invasivas, prometem melhorar nossa compreensão dos mecanismos de adaptação ou má adaptação do VD às condições patológicas.

essa classificação, embora útil sob uma perspectiva clínica, é absolutamente artificial, uma vez que é frequente a coexistência de diferentes processos. Além disso, há um *continuum* entre os estados sadio e enfermo e uma relação íntima entre a pré- e a pós-carga, de modo que elas não podem ser facilmente dissociadas. Uma revisão detalhada de técnicas para a avaliação do VD está além do escopo deste artigo; uma visão geral das diferentes abordagens é apresentada na Tabela 2.

VD NORMAL

ANATOMIA, MIOARQUITETURA E EMBRIOLOGIA NORMAIS. O VD em mamíferos e aves é uma estrutura em forma de meia-lua acoplada ao retorno venoso sistêmico de um lado e à circulação pulmonar do outro. Ele é 10% a 15% maior em volume que o ventrículo esquerdo (VE) com uma parede livre mais fina (3 a 5 mm no adulto) e de um terço a um sexto menor em massa (5, 6). No diagnóstico por imagem do VD, ele pode ser dividido em paredes anterior, lateral e inferior, além de segmentos basais, médios e apicais (7). Do ponto de vista anatômico, o VD é descrito mais frequentemente em termos de três componentes (Figura 1): 1) a entrada, que consiste na valva tricúspide, nas cordas tendíneas

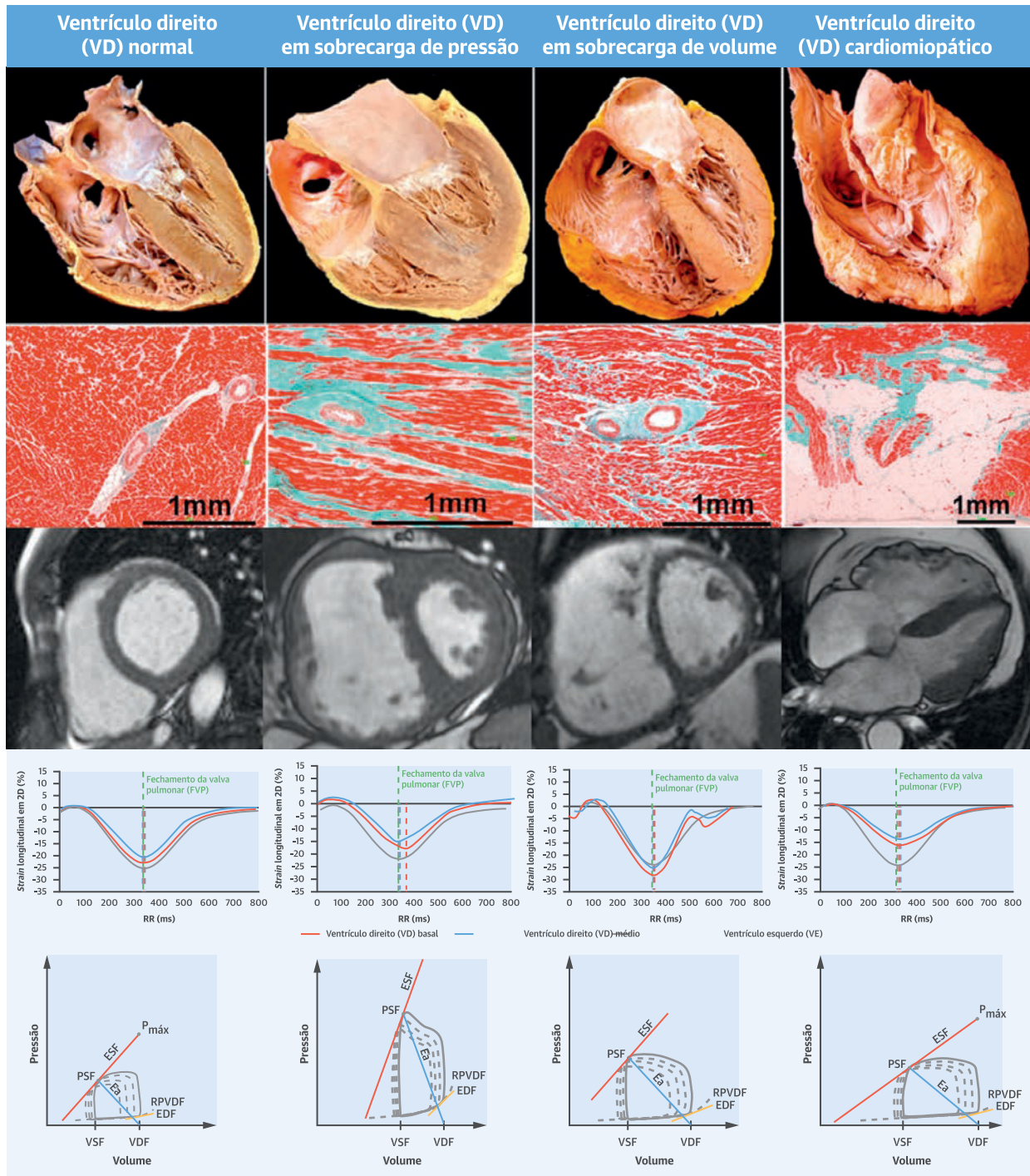
e três ou mais músculos papilares; 2) o ápice trabeculado, geralmente muito fino (o que pode tornar essa porção mais suscetível ao aumento do estresse da parede); e 3) a saída ou infundíbulo (cone), uma estrutura muscular tubular que dá suporte aos folhetos da válvula pulmonar. O tamanho do infundíbulo não depende do tamanho geral do VD e representa aproximadamente 20% do volume diastólico final (VDF) no VD normal (8). A *crista supra-ventricularis*, crista supraventricular ou dobra ventriculoinfundibular separa os componentes de entrada (válvula tricúspide) e de saída (válvula pulmonar) do VD (Figura 1). A crista continua como uma banda parietal na parede livre do VD e como a banda septomarginal ou septal no septo e, ao encurtar, contrai o anel tricuspídeo e puxa a parede livre em direção ao septo (4). A banda septomarginal é uma cinta muscular proeminente em forma de Y que, quando hipertrofiada ou anormalmente formada, pode dividir o VD em duas câmaras (VD com dupla câmara) (9). O membro inferior da banda septal se torna contínuo à banda moderadora, à qual o músculo papilar anterior se liga (Figura 1). A banda moderadora incorpora o ramo direito de His e, frequentemente, colaterais do primeiro septal, podendo ser identificada em 90% dos corações (10). O VD é morfológica e funcionalmente distinto do VE. As características distintivas do VD morfológico apresentam trabeculações uniformemente grosseiras (na verdade, a característica anatômica mais constante para o morfologista cardíaco), múltiplos músculos papilares, a banda moderadora, uma válvula trioventricular de três folhetos com um folheto septal apicalmente deslocado em comparação com o folheto mitral anterior e um trato de saída totalmente muscular (em oposição à continuidade aortomitral do VE).

Há variações individuais de coração para coração, mas, em geral, a mioarquitectura está de acordo com alguns padrões musculares constantes. No VE, existem três “camadas” miocárdicas distintas de cardiomiócitos agregados; porém, nenhuma “camada” intermediária adequada pode ser definida no VD. A camada superficial (aproximadamente 25% da espessura da parede) é formada por agregados predominantemente circunferenciais em uma direção paralela ao sulco atrioventricular que se estende de um ventrículo ao outro (Figura 2A). No VD, os miócitos dessa camada ficam dispostos de um modo mais circunferencial que no VE. A camada subendocárdica do VD é composta por miócitos longitudinais preferencialmente dispostos que atravessam o ápice em direção aos músculos papilares, anel tricuspídeo e saída do VD (Figura 2B), estando em posição contínua àqueles do septo. O VD e o VE estão intimamente inter-relacionados, não apenas pelo septo, mas também por

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AP	= artéria pulmonar
EA	= elastância arterial
ESF	= elastância sistólica final
FE	= fração de ejeção
HP	= hipertensão pulmonar
VB	= volume de bombeamento
VD	= ventrículo direito
VDF	= volume diastólico final
VE	= ventrículo esquerdo
VSF	= volume sistólico final

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Ventrículo direito: Anatomia, função e disfunção



Sanz, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(12):1463-82.

Visão geral das descobertas quanto a patologia, histologia, ressonância magnética, *strain* baseado em ecocardiografia e curva pressão-volume no VD em estado sadio e enfermo. O VD sobrecarregado por pressão demonstra hipertrofia e dilatação, aplanamento do septo sistólico, fibrose extensa, redução da deformação miocárdica com dissincronia e encurtamento pós-sistólico, além de aumentos maiores nas elastâncias sistólica final (ESF), diastólica final (EDF) e arterial (EA). O VD sobrecarregado por volume demonstra dilatação, aplanamento diastólico do septo, fibrose leve, deformação miocárdica quase-normal e síncrona, além de acoplamento preservado. O VD cardiomiopático (cardiomiopatia arritmogênica na figura) demonstra dilatação e aneurismas do VD, substituição fibrogordurosa, redução severa da tensão miocárdica e diminuição da ESF. 2D = bidimensional; FVP = fechamento valvar pulmonar; PSF = pressão sistólica final; RPVDF = relação pressão-volume diastólica final; VD = ventrículo direito; VDF = volume diastólico final; VE = ventrículo esquerdo; VSF = volume sistólico final.

TABELA 1 Etiologias de sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume e cardiomiopatia no VD

Sobrecarga de pressão no VD	Sobrecarga de volume no VD	Cardiomiopatia no VD
Hipertensão pulmonar*	Regurgitação valvular	Infarto do miocárdio
Hipertensão arterial pulmonar	Tricúspide	CAVD
Devido a cardiopatia esquerda	Pulmonar	Cardiomiopatia dilatada
Devido a doença pulmonar e/ou hipoxia	Derivação sistêmico-pulmonar	Cardiomiopatia hipertrófica
HPTEC e outras obstruções da artéria pulmonar	Defeito no septo atrial	Amiloidose
Mecanismos pouco claros e/ou multifatoriais	Drenagem anômala parcial da veia pulmonar	Miocardite
Estenose da valva pulmonar	Estados de alta saída ¹ (isto é, tireotoxicose)	Sarcoide
Estenose da artéria pulmonar		Transplante
Embolia pulmonar		Pós-cirúrgica
		Pós-DAVE
		Cardiotoxicidade (isto é, quimioterapia)
		Sepse

¹Principais grupos de acordo com a classificação da European Society of Cardiology. *Sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo concomitante. CAVD = cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito; DAPVP = drenagem anômala parcial da veia pulmonar; DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda; HPTEC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

compartilhem os miócitos circunferenciais epicárdicos e o espaço pericárdico, que constituem a base anatômica para a interdependência sistólica e diastólica funcional biventricular (11).

As disparidades entre o VD e o VE surgem de diferenças nas origens embriológicas e no ambiente hemodinâmico. A morfogênese do sistema cardiovascular começa em torno da 3ª semana de gestação e está majoritariamente formada pela 8ª semana em humanos. As células derivadas da mesoderme da placa lateral anterior coalescem ao longo da linha média ventral para formar um tubo cardíaco primitivo. O “primeiro” campo cardíaco que forma o tubo cardíaco acaba contribuindo para futuras câmaras específicas: VE, septo interventricular muscular e átrios. O futuro VD, a maior parte do septo interventricular membranoso e as vias de saída derivam de células precursoras cardíacas no campo cardíaco anterior ou “secundário” (12). No embrião e no feto, o VD é a câmara dominante, responsável por cerca de 60% do débito cardíaco total; além disso, durante o desenvolvimento fetal, a espessura da parede e as forças geradas pelo VD e pelo VE são iguais (13). Ao nascer, a resistência vascular pulmonar diminui rapidamente e, no primeiro ano pós-natal, a espessura da parede do VD regride, aumentando a complacência e levando à morfologia cardíaca normal com convexidade septal direita (Ilustração Central).

ESTRUTURA, METABOLISMO E PERFUSÃO NORMAIS.

Está bem estabelecido que os cardiomiócitos do VD humano são cerca de 15% menores que os cardiomiócitos do VE (14). Curiosamente, apesar da maior adesão e, provavelmente, por causa do menor tamanho dos miócitos, o VD contém 30% a mais de colágeno (15). As potenciais diferenças na expressão de genes e proteínas entre cardiomiócitos do VE e do VD têm sido pouco estudadas. Os estudos proteômicos e transcriptômicos sugerem

que os cardiomiócitos do VD e do VE de mamíferos têm uma grande sobreposição na expressão gênica, além de uma composição proteica muito similar (16, 17). Assim, é seguro assumir que os processos de excitação e contração são bem semelhantes nos cardiomiócitos do VD e do VE. Não existem estudos em humanos sobre alterações na composição ou na função dos cardiomiócitos devido ao aumento da idade; entretanto, modelos animais indicam perda de miócitos, anormalidades no manuseio de cálcio e reduções na contratilidade (18). Estudos de imagem demonstraram menor massa do VD e menor VDF e maior FE (embora com deformação reduzida) com o aumento da idade, talvez como uma resposta compensatória à perda de miócitos e ao enrijecimento da artéria pulmonar (AP) (19). As reduções no volume do VD e na substituição de miócitos pelo tecido conjuntivo podem contribuir para o prejuízo do enchimento diastólico do VD em idosos (20). Apesar de não haver estudos celulares e moleculares comparando o VD de homens e mulheres, os volumes e a massa do VD tendem a ser maiores em homens, enquanto a FE do VD é menor (19). Isso pode estar relacionado aos efeitos cardioprotetores dos estrogênios, conforme corroborado por estudos observacionais e experimentais (21, 22).

Também não há dados convincentes para sugerir que a fonte de energia para contração no VD é diferente do VE (23). No coração adulto normal, a oxidação de ácidos graxos é a fonte predominante de produção de adenosina-trifosfato (60% a 90%), com o metabolismo da glicose gerando o restante. O metabolismo oxidativo consome oxigênio, mas produz muito mais adenosina-trifosfato do que a glicólise citoplasmática (anaeróbica) (24). A realização de estudos comparativos entre VD-VE em humanos é difícil devido à inacessibilidade do VD normal em imagem metabólica. Em um modelo de roedores, a expressão de enzimas glicolíticas anaeróbicas pareceu maior no VD que nos cardiomiócitos do VE (25),

TABELA 2 Resumo de modalidades invasivas e não invasivas para avaliação de VD e seus parâmetros medidos	
Invasivo	
Cateterismo cardíaco direito	
Ventriculografia de contraste	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção, movimento da parede regional
Cateterização padrão	Pressão diastólica final, pressão sistólica máxima
Termodiluição	Débito cardíaco, volume de bombeamento
Micromanômetro de alta fidelidade	dp/dt
Cateter de condutância	Elastância sistólica final, elastância arterial, elastância diastólica final, β de rigidez constante, trabalho sistólico, trabalho sistólico recrutável na pré-carga, potência do VD
Ecocardiografia intracardíaca	Dimensões e função
Não invasivo	
Ultrassom	
Modo M	TAPSE, diâmetros, espessura da parede, tamanho do átrio direito
2D	Alteração da área fracionada, índice de excentricidade, espessura da parede, movimento da parede regional, tamanho do átrio direito <i>Speckle tracking: strain</i> miocárdico, taxa de <i>strain</i> , dissincronia
3D	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção, espessura da parede, movimento da parede regional, tamanho do átrio direito <i>Speckle tracking: strain</i> miocárdico, taxa de <i>strain</i> , dissincronia
Doppler	E, A, tempo de desaceleração, tempo de relaxamento isovolumétrico, índice de desempenho miocárdico, dp/dt, volume de bombeamento Doppler tecidual: E', A', E'/E', S', índice de desempenho miocárdico, velocidade isovolumétrica máxima, aceleração isovolumétrica, <i>strain</i> , taxa de <i>strain</i> , dissincronia
Contraste	Padrões de fluxo intraventricular, vorticidade
Ressonância magnética	
Cine	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção, massa, movimento da parede regional, tamanho do átrio direito <i>Feature tracking: strain</i> miocárdico, taxa de <i>strain</i> , dissincronia
Marcação	<i>Strain</i>
Imagem codificada do <i>strain</i> (SENC)	<i>Strain</i>
Contraste de fase	Volume de bombeamento, débito cardíaco, velocidade miocárdica
Imagem da primeira passagem com contraste	Perfusão miocárdica
Imagem ponderada de T2	Edema miocárdico
Aumento tardio do gadolínio	Fibrose/necrose
Mapeamento de T1	T1 nativo, VEC
Tomografia computadorizada	
Sem contraste	Infiltração gordurosa do miocárdio
Aumento de contraste*	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção, massa, espessura da parede, movimento da parede regional, tamanho do átrio direito
Imagem nuclear	
Angiografia por radionuclídeos de primeira passagem	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção
Angiografia por radionuclídeos em equilíbrio	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção
SPECT	
Traçadores 99TC	Volume diastólico final, volume sistólico final, volume de bombeamento, fração de ejeção, perfusão
BMIPP	Metabolismo do ácido graxo
TEP	
18F-FDG	Metabolismo da glicose
11C-palmitato	Metabolismo do ácido graxo
18F-FTHA	Metabolismo do ácido graxo
11C-acetato	Consumo de oxigênio
Traçadores de 15O2	Consumo de oxigênio
Teste de exercício cardiopulmonar	Pico de consumo de oxigênio, ventilação por minuto, eficiência ventilatória, pulso de oxigênio
*Acoplamento retrospectivo ao ECG. 2D = bidimensional; 3D = tridimensional; BMIPP = ¹²³ I ido beta-metil-p-iodofenil-pentadecano; FDG = fluorodesoxiglicose; FTHA = ácido fluoro-6-tioheptadecanóico; SPECT = tomografia computadorizada de emissão de fóton único; TAPSE = excursão sistólica do plano anular tricúspide; TEP = tomografia por emissão de positrões; VEC = volume extracelular.	

o que poderia explicar, em parte, a relativa resistência do VD à isquemia. O suprimento sanguíneo do VD tem características distintas em comparação ao VE (26). O fluxo sanguíneo coronariano em repouso e a condutância são menores no VD, e o fluxo coronariano ocorre tanto na sístole quanto na diástole. Devido à parede mais fina

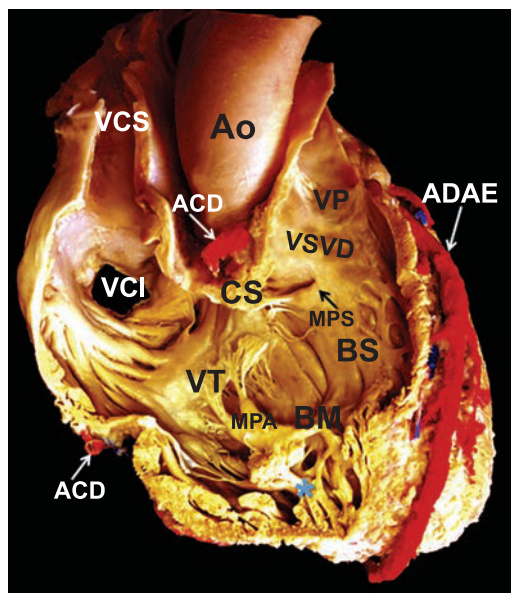
e à maior dependência da pressão de perfusão coronariana, a perfusão do VD é mais vulnerável ao aumento da pressão cavitária (e, portanto, intramural) do VD e à hipotensão sistêmica. O consumo de oxigênio e a extração em repouso também são menores em comparação ao VE, resultando em maior reserva de extração de oxigênio.

Há evidências sugerindo que a autorregulação do fluxo de pressão está um tanto comprometida, de modo que o VD aumenta o consumo de oxigênio durante o exercício por meio do aumento da extração de oxigênio, em vez do fluxo coronariano (26).

FUNÇÃO NORMAL. O VD se contrai de modo altamente sincronizado, o que ocorre de 20 a 50 ms antes no seio e ápice do que no cone, resultando em um movimento do tipo peristáltico (5, 8, 27). O cone pode servir como um amortecedor contra altas pressões sistólicas transmitidas à AP devido a sua contração tardia, curvatura mais alta e possivelmente maior resposta inotrópica (5, 7). O fluxo helicoidal desenvolvido na saída também pode contribuir para uma melhor estabilidade do fluxo da AP (28). A maioria (embora não todos) dos estudos sugeriu que a FE apical é menor quando comparada com as regiões de entrada e saída (27, 29, 30). Os dados iniciais sugerem que, diferente da organização do fluxo dominado por vórtices do VE, os padrões de fluxo direto do VD são relativamente simples, seguindo um caminho suave e curvado desde a entrada até a saída ao longo do septo, contornando amplamente o ápice (28, 31) (Figura 3). Isso é considerado uma consequência direta do formato peculiar do VD e de acordo com seus baixos níveis de pressão, de modo que pouca ajuda é necessária para o redirecionamento do fluxo em oposição à circulação sistêmica. Essas descobertas também sugerem que o papel do ápice pode estar mantendo um fluxo sanguíneo suave e contínuo em vez de contribuir para a ejeção (27, 31). Provavelmente devido ao predomínio de miócitos subendocárdicos longitudinais mencionado previamente, o encurtamento longitudinal representa aproximadamente 75% da contração do VD (32). Em relação à função regional do VD, embora os resultados tenham variado um pouco entre os relatórios, provavelmente devido a desfechos e técnicas diferentes, a maioria indicou a diminuição de velocidade de parede livre da base ao ápice, porém, com maior deformação apical (7, 33-35).

O VE é um colaborador importante para a ejeção do VD: em modelos experimentais, a contração do VE gera de 20% a 40% do volume de bombeamento (VB) do VD e do fluxo pulmonar (4, 23). Isso é amplamente mediado pela contração septal, embora existam outros mecanismos que contribuem (11, 36). Por outro lado, o VD também é importante na manutenção do débito cardíaco, principalmente durante o exercício, como mostrado indiretamente por uma redução de 30% a 50% na captação máxima de oxigênio prevista em pacientes saudáveis de Fontan (37). A importância do VD não está na geração de pressão, mas na racionalização de quantidades variáveis do retorno venoso em um VB relativamente constante que é ejetado na circulação

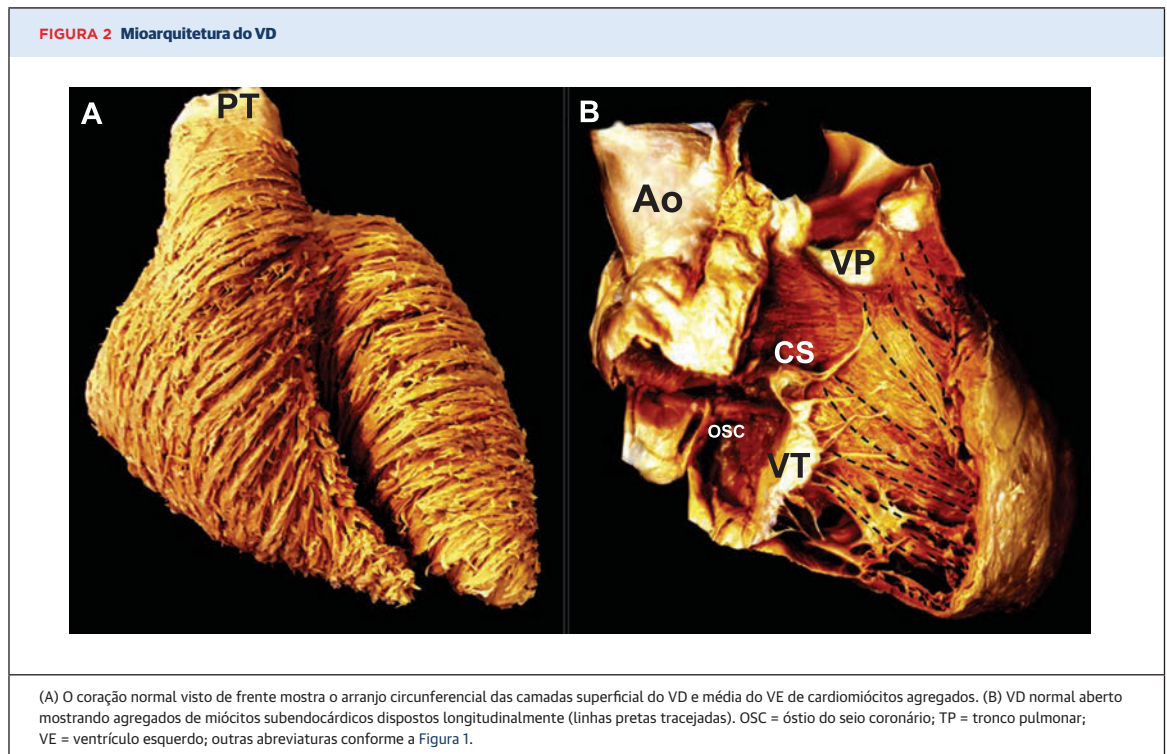
FIGURA 1 Dissecção de janela de um coração



Dissecção de janela de um coração preparada pela remoção da parede anterior superior do VD, revelando a entrada (TV), o ápice trabecular (*) e VSVD ou infundíbulo. ACD = artéria coronária direita; ADAE = artéria descendente anterior esquerda; Ao = aorta; AP = artéria pulmonar; BM = banda moderadora; BS = banda septomarginal ou septal; CS = crista supraventricular; MPA = músculo papilar anterior; MPS = músculo papilar septal; VCI = veia cava inferior; VCS = veia cava superior; VD = ventrículo direito; VP = válvula pulmonar; VSVD = via de saída do ventrículo direito; VT = válvula tricúspide.

pulmonar de baixa impedância com um quarto do trabalho sistólico do VE (5). A parede mais fina e a menor relação entre a área de volume e a superfície da parede tornam o VD mais complacente e capaz de acomodar o aumento da pré-carga, mas incapaz de lidar com incrementos rápidos nas pressões da AP. Um aumento agudo da pré-carga ou pós-carga é imediatamente associado à dilatação do VD para preservar o VB. Após vários minutos, essa adaptação “heterométrica” é substituída por uma adaptação “homeométrica” com normalização do VDF e com aumento da contratilidade. Apesar das diferenças embriológicas e estruturais, as adaptações homeométricas e heterométricas do VD e do VE em relação às mudanças nas condições de carga são basicamente as mesmas (38).

Embora a pré-carga do VD seja facilmente definida como VDF (o momento do alongamento máximo das fibras miocárdicas antes da contração isovolumétrica), existem várias definições válidas, mas conceitualmente diferentes, da pós-carga do VD (23). A primeira é a tensão máxima da parede, que é diretamente proporcional ao volume e à pressão e inversamente à espessura da parede, conforme determinado pela lei de Laplace para estruturas esféricas. Essa pode ser considerada a



definição de referência da pós-carga, mas é difícil de ser aplicada ao VD devido ao seu formato irregular e à sua contração não homogênea. Outra definição é o trabalho ou a potência externa do VD, a energia perdida pelo VD conforme o sangue flui pela circulação pulmonar, calculada como o VB vezes a pressão da AP. A impedância ou carga hidráulica compreende todas as forças que se opõem à saída do fluxo do VD. Ela é calculada com a integração de ondas instantâneas de pressão e fluxo da AP, mas é instável, propensa a erros e tem disponibilidade limitada. Por fim, a pós-carga pode ser medida como elastância arterial (EA). A elastância, a mudança de pressão para uma determinada mudança no volume, é uma propriedade que descreve uma câmara elástica. A EA pode ser obtida a partir de curvas pressão-volume do VD (Figura 4) como a pressão sistólica final do VD dividida pelo VB. A pressão média da AP é uma aproximação razoável da pressão sistólica final no VD normal, de modo que a EA possa ser calculada como a pressão média da AP dividida pelo VB, ou como a resistência vascular pulmonar multiplicada pela frequência cardíaca (39). A elastância máxima é a estimativa padrão-ouro da contratilidade e ocorre um pouco antes da sístole final no VD normal e na sístole final na presença de HP. Assim, a elastância sistólica final (ESF) do VD geralmente é uma aproximação aceitável para a elastância máxima (5) e é calculada a partir das curvas pressão-volume invasivas como pressão sistólica final (ou pressão média da AP)

dividida pelo volume sistólico final (VSF) (Figura 4). A função diastólica também pode ser descrita a partir de curvas de pressão-volume invasivas como a constante de rigidez diastólica β ou a elastância diastólica final (Figura 4) (39, 40).

ACOPLAMENTO VENTRICULOARTERIAL NORMAL.

A comparação entre EA e ESF permite determinar a adequação da adaptação da contratilidade do VD à pós-carga ou ao “acoplamento” entre o VD e a circulação pulmonar, também chamada de unidade de circulação cardíaca-pulmonar direita (41). O acoplamento ventriculoarterial ideal ocorre quando há transferência máxima de energia potencial proveniente de uma câmara elástica (o ventrículo) para outra (o sistema arterial), e isso ocorre se ambas as elastâncias forem iguais ($ESF/EA = 1$). No entanto, a relação ideal entre ESF/EA para ejeção a um custo mínimo de energia, como visto no VD normal, é de 1,5 a 2,0 (23, 38). As medições de ESF e EA podem ser obtidas de uma família de ciclos de pressão-volume em vários níveis de pré-carga (42) ou de medições de pressão ventricular de batimento único e saída de fluxo (43) (Figura 4). O método de batimento único evita medições tecnicamente exigentes em níveis variáveis de carga e de volumes absolutos de VD; no entanto, ambas apresentam desafios técnicos e logísticos, tendo sido desenvolvidas abordagens simplificadas (38). O método de batimento único pode ser reduzido

a uma razão de pressões, a qual é fácil de obter durante um cateterismo cardíaco direito padrão (44). Da mesma forma, como a ESF e s EA têm um termo de pressão comum, o acoplamento pode ser simplificado como VB/VSF, quantificável por ressonância magnética (45). O método do volume está intimamente relacionado à FE, a qual também é um índice de acoplamento ventriculoarterial em vez de uma contratilidade do VD (46). Ambos os métodos simplificados se baseiam em suposições que podem não ser igualmente verdadeiras em todas as circunstâncias (38, 39), portanto uma validação adicional é necessária. Também tem havido um interesse recente na estimativa do acoplamento ventriculoarterial por uma razão entre a excursão do plano anular tricúspide (como uma substituta da contratilidade) e a pressão sistólica da AP (como uma substituta da pós-carga). Isso se correlaciona com a ESF/EA, mas não estreitamente (47), portanto, são necessários mais estudos para entender melhor o seu significado.

VD EM SOBRECARGA DE PRESSÃO

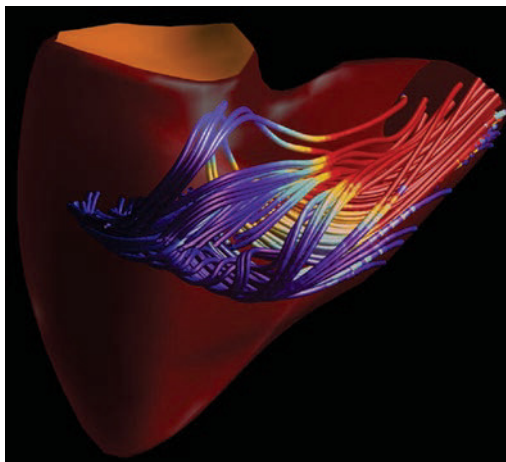
ANATOMIA DO VD EM SOBRECARGA DE PRESSÃO.

O VD em sobrecarga de pressão, comumente secundária à HP, leva à hipertrofia do VD, predominantemente ao aplanamento sistólico final e diastólico final do septo interventricular e, eventualmente, à dilatação e disfunção progressiva do VD (Ilustração Central). A hipertrofia miocitária e o desarranjo (Figura 5) envolvem não apenas a parede compactada do VD, como também as trabeculações e bandas musculares (48). Uma banda septoparietal proeminente contendo cardiomiócitos agregados circunferencialmente alinhados ou entrecruzados pode contribuir para a estenose subpulmonar muscular (49). Embora estudos sobre cardiopatias congênitas (50) ou alguns modelos experimentais (51) sugiram uma orientação mais circunferencial dos agregados de miócitos, outros estudos apresentaram estrutura do VD global preservada (52) ou reorientação predominantemente longitudinal (53), por isso, ainda não está determinado se a sobrecarga de pressão do VD leva a mudanças previsíveis na mioarquitetura. Curiosamente, a sobrecarga de pressão tem melhor tolerância no contexto de cardiopatia congênita (estenose da valva pulmonar, Eisenmenger), provavelmente devido à ausência de regressão da hipertrofia do VD após o nascimento e à persistência de um fenótipo “fetal” (54).

ESTRUTURA DO VD, METABOLISMO E PERFUSÃO EM SOBRECARGA DE PRESSÃO.

Ficou evidente que a capacidade adaptativa do VD é imensa e, de fato, é muito maior que a do VE. Com HP, o VD pode sofrer um aumento de cinco vezes na pós-carga, o que é muito maior do que o aumento de aproximadamente 50% na hipertensão

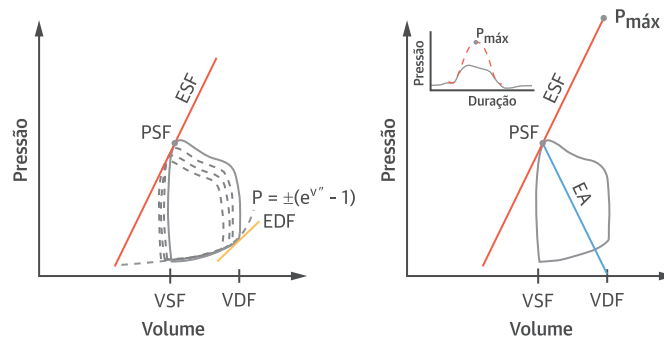
FIGURA 3 Representação tridimensional de linhas de direção helicoidais do fluxo intracavitário do VD normal durante a sístole



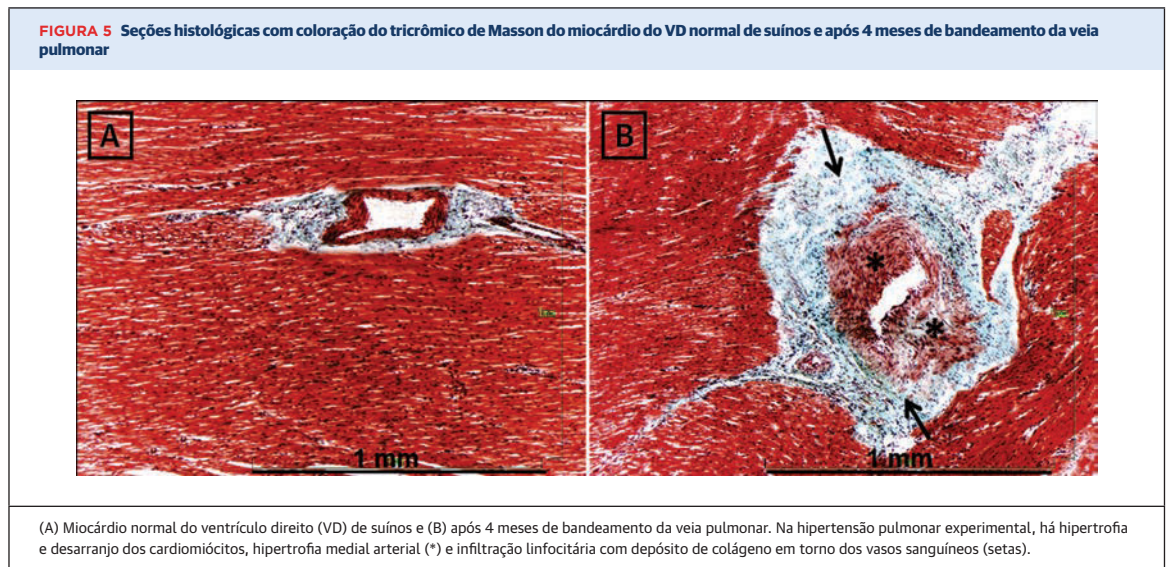
Reimpresso com permissão de Sengupta e Narula (28).

arterial sistêmica ou na estenose aórtica. A primeira etapa na adaptação do VD é via mecanotransdução, a habilidade intrínseca dos cardiomiócitos em detectar e responder à carga por meio de mudanças conformacionais nas integrinhas, nos canais iônicos ativados por es-

FIGURA 4 Métodos de batimentos múltiplos e batimento único para calcular a EA e a ESF do VD



(Esquerda) Método de batimentos múltiplos; (direita) método de batimento único. Em ambos os métodos, a elastância arterial (EA) é calculada a partir da razão da pressão sistólica final (PSF) e o volume de bombeamento [inclinação da linha que conecta os volumes sistólico final (VSF) e diastólico final (VDF)]. A elastância sistólica final (ESF) é estimada pela razão da PSF para VSF. No método de batimentos múltiplos, diferentes curvas de pressão-volume são geradas pela mudança da pré-carga, e a ESF é calculada a partir da inclinação da linha que conecta as relações pressão-volume sistólicas finais. No método de batimento único, a pressão máxima do VD ($P_{máx}$) ou pressão máxima gerada durante uma contração isovolumétrica é estimada a partir da extrapolação não linear das porções sistólica e diastólica precoces da curva da pressão do VD. A ESF é calculada a partir da inclinação de uma linha reta de $P_{máx}$ tangente à relação pressão-volume sistólica final do VD (ou $P_{máx}$ -PSF/volume de bombeamento). A constante de rigidez diastólica- é calculada ajustando a curva exponencial não linear através da origem, bem como as relações pressão-volume diastólicas iniciais e finais, em que P é a pressão, é uma constante de ajuste de curva e V é o volume. A elastância diastólica final (EDF) é calculada como a inclinação da relação pressão-volume na diástole final.

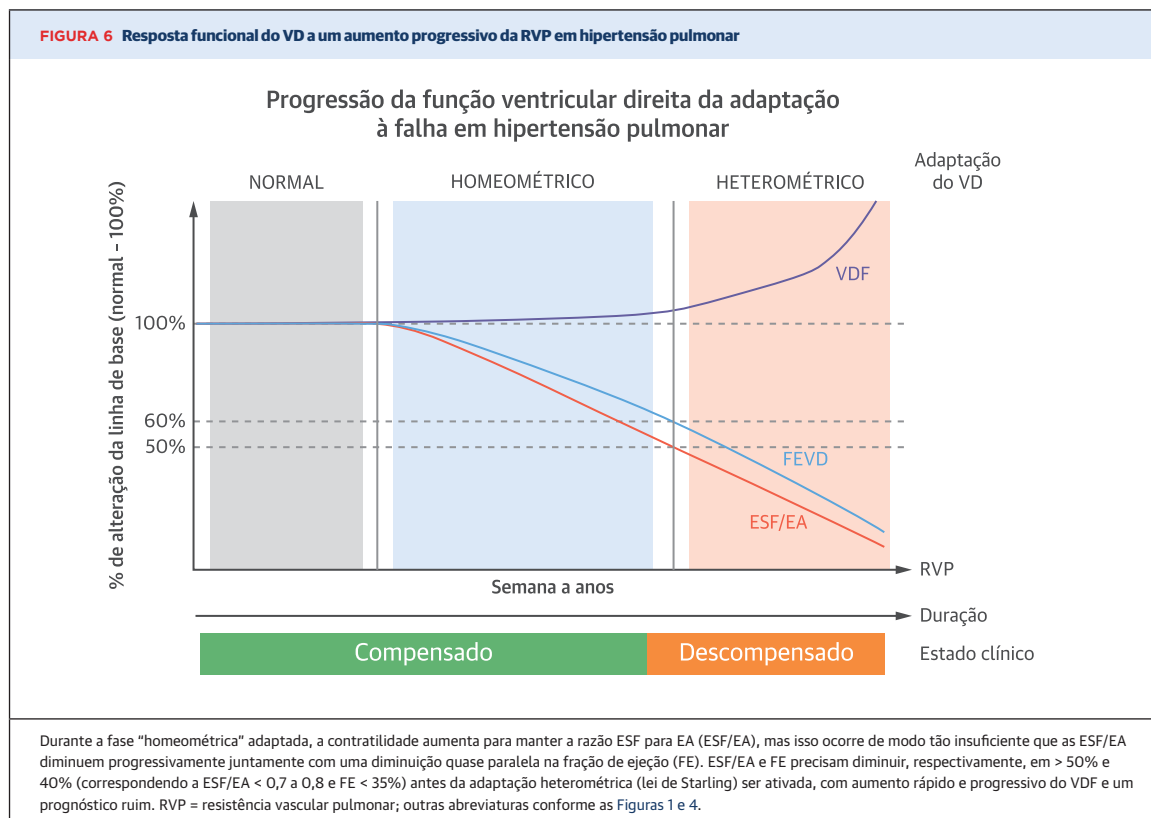


tiramento e na maior titina proteína sarcomérica (55). Entretanto, os sinais parácrinos tróficos de fibroblastos cardíacos estirados podem ser igualmente importantes (56). Embora, em muitas circunstâncias, a hipertrofia do VE seja considerada uma resposta mal-adaptativa, é impensável uma adaptação bem-sucedida do VD sem hipertrofia. A hipertrofia de cardiomiócitos ocorre pelo acúmulo de proteínas sarcoméricas, geralmente acompanhadas pelo ressurgimento de um padrão de expressão gênica fetal, como a expressão aumentada de peptídeos natriuréticos e uma mudança da cadeia pesada de α -miosina para β -miosina que exige requisitos de energia reduzidos, mas também contratilidade (57). Em contraste com a hipertrofia do VE, a expressão gênica fetal não discrimina os estágios adaptativos e de má adaptação da hipertrofia do VD (16). Assim como ocorre na insuficiência VE, é difícil se ter uma distinção clara entre adaptação molecular “boa” e “ruim”. As principais características patológicas da insuficiência cardíaca, como a ativação neuro-hormonal e o manuseio comprometido do cálcio, são definitivamente vistas na insuficiência VD e VE (57).

A hipertrofia do tecido aumenta a demanda de oxigênio e requer um aumento proporcional no suprimento sanguíneo, um processo no qual a angiogênese orientada pelo fator-1 α induzível por hipóxia/eixo do fator de crescimento endotelial vascular desempenha um papel fundamental. O bloqueio deste último realmente interfere na adaptação cardíaca normal à sobrecarga de pressão (58). Embora um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio tenha sido certamente demonstrado em pacientes com insuficiência cardíaca direita associada à HP (59), ainda não está claro se isso está relacionado a uma redução global da perfusão e/ou à

rarefação capilar. Vários grupos demonstraram perda de capilares no VD em falência de ratos (60), mas essas descobertas não puderam ser confirmadas usando quantificações estereológicas (61). Vários outros mecanismos poderiam explicar a perfusão comprometida do VD em falência, como hipotensão sistêmica, comprometimento do fluxo coronariano sistólico no contexto de aumento do estresse da parede, ineficiência mecânica e compressão da artéria coronária direita por uma AP dilatada (36, 39, 62).

Outra possível consequência do comprometimento do suprimento de oxigênio é a remodelação metabólica. Estudos proteômicos em ratos mostraram diminuição de enzimas de betaoxidação e aumento das enzimas glicolíticas anaeróbicas (63), sugerindo uma “alteração metabólica” da fonte de energia preferida, trocando a oxidação de ácidos graxos baseada em mitocôndrias pela glicólise anaeróbica, que é menos eficiente, mas poupa oxigênio. Estudos em autópsia em humanos também confirmaram o aumento da expressão de enzimas glicolíticas anaeróbicas no VD em sobrecarga de pressão (64). O diagnóstico por imagem em pacientes com HP mostrou grande aumento na captação de glicose no VD (65); entretanto, é incerta a noção de quanto isso é secundário a uma verdadeira mudança metabólica ou ao aumento do trabalho sistólico ou da isquemia. Os dados sobre a captação de ácidos graxos no VD têm sido controversos (23). Estudos experimentais sugerem que a transição da hipertrofia adaptativa para a mal-adaptativa do VD é caracterizada por um declínio final na captação de glicose e na glicólise, favorecendo o desenvolvimento de isquemia do VD (66). Isso não foi confirmado no coração humano e está sendo debatido atualmente (24). A função do VD no cenário de sobrecarga de pressão



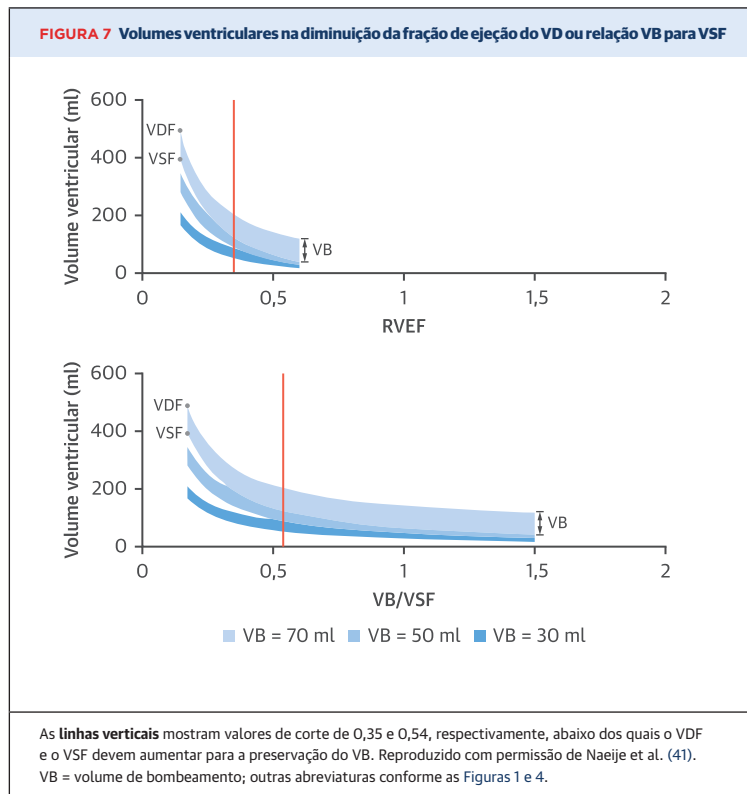
apresenta melhor preservação em mulheres, e uma das explicações propostas é a expressão predominante de genes relacionados à função mitocondrial em mulheres e à biossíntese de matriz em homens (67).

Embora os infartos macroscópicos do VD sejam raros com HP, episódios curtos de isquemia poderiam ser responsáveis pelo desenvolvimento da fibrose do VD (Figura 5). Vários estudos apresentaram a fibrose miocárdica no VD e sua relevância na HP experimental (68, 69). A sugestão de que ela possa estar presente na sobrecarga de pressão do VD humano provém de estudos histológicos (40) e de ressonância magnética (70). Curiosamente, os corações de Eisenmenger mostram menos fibrose do que aqueles com HP idiopática, sugerindo novamente uma melhor adaptação (71). Mesmo que a fibrose se desenvolva, ela parece ser muito menor do que na sobrecarga de pressão do VE, o que pode explicar por que a maioria dos pacientes recupera a função do VD após o transplante de pulmão (72). No entanto, os dados da autópsia quanto à fibrose do VD em sobrecarga de pressão não foram consistentes (23). Isso também ocorre com a inflamação cardíaca (Figura 5), que também pode ser resultado de incómodos recorrentes de isquemia do VD. Embora o influxo de células inflamatórias no VD tenha sido demonstrado na falência aguda do VD devido à embolia pulmonar maciça, há poucos

dados sobre o possível papel da inflamação no desenvolvimento de falha do VD em sobrecarga de pressão (73).

FUNÇÃO VD EM SOBRECARGA DE PRESSÃO. No cenário de sobrecarga de pressão crônica, o VD responde inicialmente com um remodelamento "adaptativo" caracterizado por volumes e funções relativamente preservados e hipertrofia "concêntrica" compensatória (aumento da razão massa/volume que diminui a tensão da parede). Isso corresponde a um estágio em que o *status* funcional, a capacidade de exercício e o débito cardíaco podem permanecer razoavelmente bem preservados. Quando essa adaptação homeométrica fica exausta e a contratilidade não pode mais ser aumentada para coincidir com a pós-carga, ocorre a remodelação "mal-adaptativa" com hipertrofia "excêntrica", dilatação e dissincronia progressivas do VD, além da manutenção do VB por meio de mecanismos de Frank-Starling (adaptação heterométrica). Para isso, há o aumento das pressões de enchimento e, eventualmente, a descompensação clínica (23, 72) (Figura 6). Assim, as dimensões do diagnóstico por imagem do VD se tornam essenciais para o diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca direita.

É frequente as anormalidades na função sistólica do VD estarem presentes em repouso, mas o exercício também pode revelar uma reserva reduzida, assim



como o desacoplamento ventriculoarterial limítrofe ou latente e pendência de insuficiência cardíaca direita (74, 75). À medida que a HP progride, o VD se torna menos dependente do encurtamento longitudinal e mais dependente do movimento da parede transversal (32, 35). A deformação miocárdica e a FE são reduzidas preferencialmente no ápice (27, 30, 33-35), mesmo quando a função global parece preservada (29). A dissincronia é um importante componente da disfunção contrátil do VD em sobrecarga de pressão. A dissincronia intraventricular do VD pode estar presente nas fases iniciais da doença (76) e leva à perda do movimento peristáltico (27) e ao aumento heterogêneo na carga de trabalho de parede livre do VD (77), além de estar associada ao agravamento clínico (78). Além disso, a dissincronia interventricular (atraso do encurtamento do pico da parede livre do VD em comparação ao septo ou à parede livre do VE) ocorre em estágios mais avançados. A contração do VD é prolongada na HP e pode se estender para além do fechamento da valva pulmonar (contração isovolumétrica pós-sistólica), contribuindo para o aumento do estresse da parede e para a ineficiência mecânica (39). Essa contração prolongada é um dos principais determinantes da dissincronia interventricular e do desvio septal para a esquerda, o que leva ao subenchimento do VE e à subsequente redução da

VB (79). A dilatação eventual do VD causa interação ventricular deletéria adicional em diástole (consulte a seção sobre o VD em sobrecarga de volume). Por essas razões, é importante conhecer as dimensões e funções do VD em HP. A sobrecarga de pressão do VD também está associada à sua disfunção diastólica com complacência e relaxamento reduzidos (80), além de hipertrofia e a fibrose dos cardiomiócitos contribuírem para o aumento da rigidez (40). A disfunção diastólica prediz desfechos, mas está intimamente relacionada à gravidade da doença e à ESF (40, 81). Permanece como questão a ser explorada a premissa de que a rigidez diastólica prediz o desfecho durante a adaptação ou má adaptação do VD à HP independente da ESF.

ACOPLAMENTO VENTRICULOARTERIAL EM HP. O acoplamento do VD à circulação pulmonar na HP humana foi relatado pela primeira vez em 2004, com cálculo de batimento único da razão ESF/EA em seis pacientes estáveis e seis controles (82). A ESF foi praticamente duplicada, mas na face de uma EA quadruplicada, de modo que ESF/EA foi cerca de metade da dos sujeitos controle, o que implica contratilidade e desacoplamento insuficientes. No entanto, os volumes de VD não aumentaram, indicando uma compensação adequada. Os níveis críticos de desacoplamento associados ao início da dilatação do VD (adaptação heterométrica) não são exatamente conhecidos, mas as observações experimentais em animais e as medidas em pacientes sugeriram uma ESF/EA de ~0,7 no início da diminuição do VB (83). Métodos simplificados de acoplamento ventriculoarterial têm sido utilizados na HP. Na sobrecarga de pressão crônica, o formato da curva pressão-volume do VD fica menos trapezoidal e mais quadrado (mais “parecido com o VE”). Como resultado, a pressão média da AP subestima a pressão sistólica final em um grau que pode ser estimado matematicamente (84). Comparado com o método de volume, o método de pressão leva a ESF/EA maiores e parece ter uma concordância melhor com a abordagem de batimento único (44). No entanto, o método do volume foi um prognosticador independente em pacientes com HP, enquanto o método de pressão e a FE do VD não o foram (44). Em outro estudo, FE e VB/VSF foram igualmente preditivos de desfecho em hipertensão arterial pulmonar (85). A relação entre FE e VB/VSF é não linear, assim, eles podem ter sensibilidade diferente em diferentes estágios da doença (86). Como mostrado na Figura 7, os valores de corte de aproximadamente 0,35 para FE e 0,54 para VB/VSF predizem o aumento nos volumes de VD necessários para manter o VB. Curiosamente, esses pontos de corte foram validados como preditores de desfecho ruim na HP (44, 85, 87).

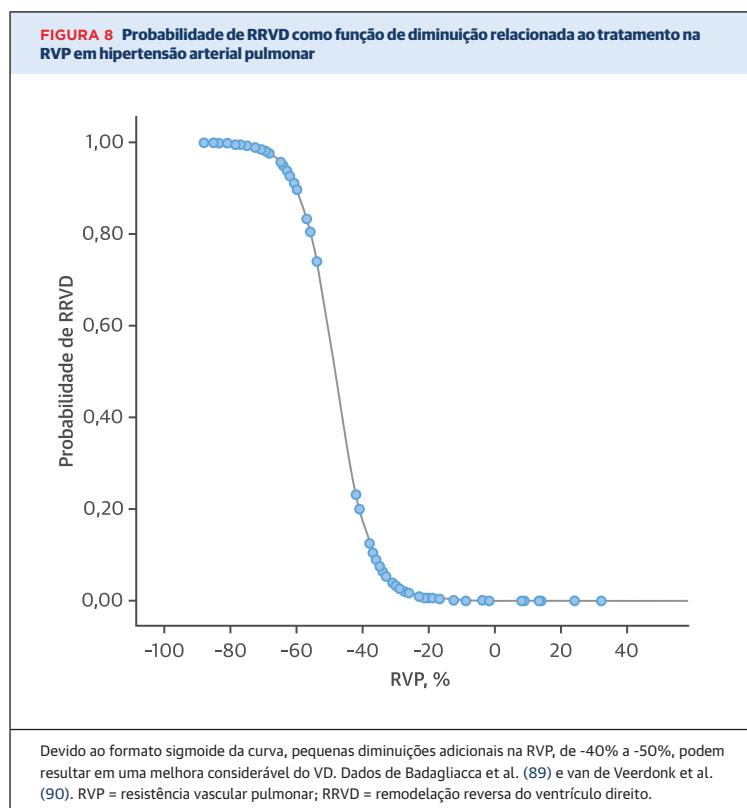
Embora a ESF e a EA sejam medidas padrão-ouro de contratilidade e pós-carga, sua relação pode não ser sensível a intervenções terapêuticas, porque drogas que

diminuem a pós-carga causarão uma redução concomitante na contratilidade para preservar o acoplamento, embora os volumes do VD ou da FE possam melhorar (88). Em HP grave, o remodelamento reverso do VD, conforme definido pelas dimensões reduzidas do VD e/ou pela FE aumentada, requer reduções na resistência vascular pulmonar de pelo menos 40 a 50% (89, 90) (Figura 8).

VD EM SOBRECARGA DE VOLUME

ANATOMIA E ESTRUTURA DO VD EM SOBRECARGA DE VOLUME. Os marcos do VD em sobrecarga de volume são a dilatação e a hipertrofia do VD (aumento da massa da parede livre, ainda que com espessura preservada) e desvio septal predominantemente diastólico para a esquerda (Ilustração Central). Devido às características anatômicas e fisiológicas discutidas anteriormente, a sobrecarga de volume tem tolerância muito maior do que a sobrecarga de pressão (4). Embora a sobrecarga de volume represente, conceitualmente, um aumento predominante na pré-carga, a dilatação do VD leva a uma tensão de parede aumentada, conforme descrito anteriormente, além de um inevitável aumento simultâneo na pós-carga.

Os mecanismos de adaptação do VD à sobrecarga de volume foram menos estudados em comparação à sobrecarga de pressão. Nos modelos felino e murino, o resultado foi um grau de hipertrofia comparável à sobrecarga de pressão e a alterações cardiomiócitas ultraestruturais semelhantes; inversamente, não foram observadas reduções na densidade dos miócitos ou aumentos na cadeia pesada da β -miosina ou no colágeno (91, 92). Porém, em um modelo diferente de sobrecarga de volume em camundongos secundário à insuficiência pulmonar induzida experimentalmente, houve um aumento progressivo da fibrose no VD e da apoptose de cardiomiócitos (93). No início da sobrecarga de volume, vários genes apresentaram regulação descendente, incluindo vias relacionadas ao metabolismo celular, transporte transmembrana de nutrientes e sinalização de cálcio, embora tenha havido reativação de programas genéticos fetais com aumentos na cadeia pesada da β -miosina. Após 3 meses, a regulação descendente persistente dos genes de manipulação do cálcio e a regulação ascendente das vias inflamatórias por meio do fator de transformação do crescimento- β podem ter contribuído, respectivamente, para a disfunção contrátil e para a deposição aumentada de colágeno e remodelação da matriz extracelular (93). Além disso, houve uma regulação descendente tardia de genes envolvidos na betaoxidação e uma regulação ascendente daqueles necessários para a glicogenólise (93), sugerindo uma mudança metabólica similar àquela observada em sobrecarga de pressão. É incerto se mudanças similares



ocorrem em humanos. Um pequeno estudo demonstrou um aumento na taxa metabólica de glicose no septo interventricular em pacientes com comunicação interatrial, além de uma tendência semelhante na parede livre do VD, sem reduções na perfusão ou na captação de ácidos graxos (94). Novamente, não se sabe se isso reflete uma verdadeira mudança metabólica ou apenas uma hipertrofia e/ou aumento da contribuição septal para a ejeção do VD.

FUNÇÕES DO VD EM SOBRECARGA DE VOLUME. Estudos experimentais demonstram que a contratilidade do VD permanece preservada no VD em sobrecarga de volume por longos períodos, embora a reserva contrátil possa ser comprometida (95, 96). Em pacientes com sobrecarga de volume, o formato das curvas pressão-volume era indistinguível em relação àqueles do VD normal (97). Uma importante consequência da sobrecarga de volume do VD é a disfunção simultânea do VE, evidenciada pela redução da complacência e da FE (11, 96). O subenchimento é o mecanismo primário devido, predominantemente, ao deslocamento septal e às mudanças na geometria do VE em vez da diminuição do avanço do VD em relação ao VB (4). Um mecanismo potencial adicional para o desempenho sistólico biventricular comprometido é a reorientação das fibras

miocárdicas, o que poderia, em teoria, interferir na mecânica miocárdica normal (98).

Os padrões de contratilidade regional do VD parecem diferir de acordo com a doença de base. Em pacientes com defeito no septo atrial, os estudos têm demonstrado consistentemente *strains* longitudinais globais preservados na parede livre do VD, mas um *strain* apical supranormal, sugerindo que a contração apical do VD contribui significativamente para o aumento do débito do VD (99, 100). No entanto, após a correção cirúrgica (mesmo 35 anos depois), o *strain* longitudinal é reduzido, particularmente no ápice (100, 101). É incerto se essas anormalidades residuais são sequelas da sobrecarga de volume de longa duração do VD, de intervenção cirúrgica ou ambas (101). Por outro lado, no cenário de sobrecarga de volume do VD secundária à regurgitação pulmonar na tetralogia de Fallot reparada, há redução da deformação longitudinal da parede livre do VD, a qual fica mais grave em direção ao ápice (99, 101). É preciso reconhecer, porém, que a tetralogia de Fallot representa uma situação única de volume, mas também, pelo menos antes do reparo, uma sobrecarga de pressão que pode não ser extrapolável para outras configurações. De fato, esses corações demonstram uma camada intermediária de VD de agregados de miócitos predominantemente circunferenciais, sendo, supostamente, parte do distúrbio congênito, em oposição à simples adaptação ao aumento da carga (50). Além disso, anormalidades na cicatrização da parede segmentar, que são consequência do reparo cirúrgico, são frequentemente observadas na via de saída do VD e contribuem para reduções da FE e do VB (102).

Provavelmente como resultado de todos os fatores mencionados, é cada vez mais evidente que a sobrecarga crônica de volume pode acabar levando à disfunção sistólica do VD e ao aumento da morbimortalidade, particularmente na presença de sobrecarga de pressão sobreposta e/ou de aumento acentuado do VD, que defende intervenções corretivas antes da dilatação significativa do VD (4). No caso da regurgitação pulmonar em Fallot, os estudos identificaram consistentemente limiares de VDF e VSF do VD nas proximidades de 160 e 80 mL/m², respectivamente. Acima disso, a recuperação funcional do VD é menos provável (103). Curiosamente, foi sugerido um limiar semelhante de VDF < 164 mL/m² para o tempo de reparação da regurgitação tricúspide (104).

VD CARDIOMIOPÁTICO

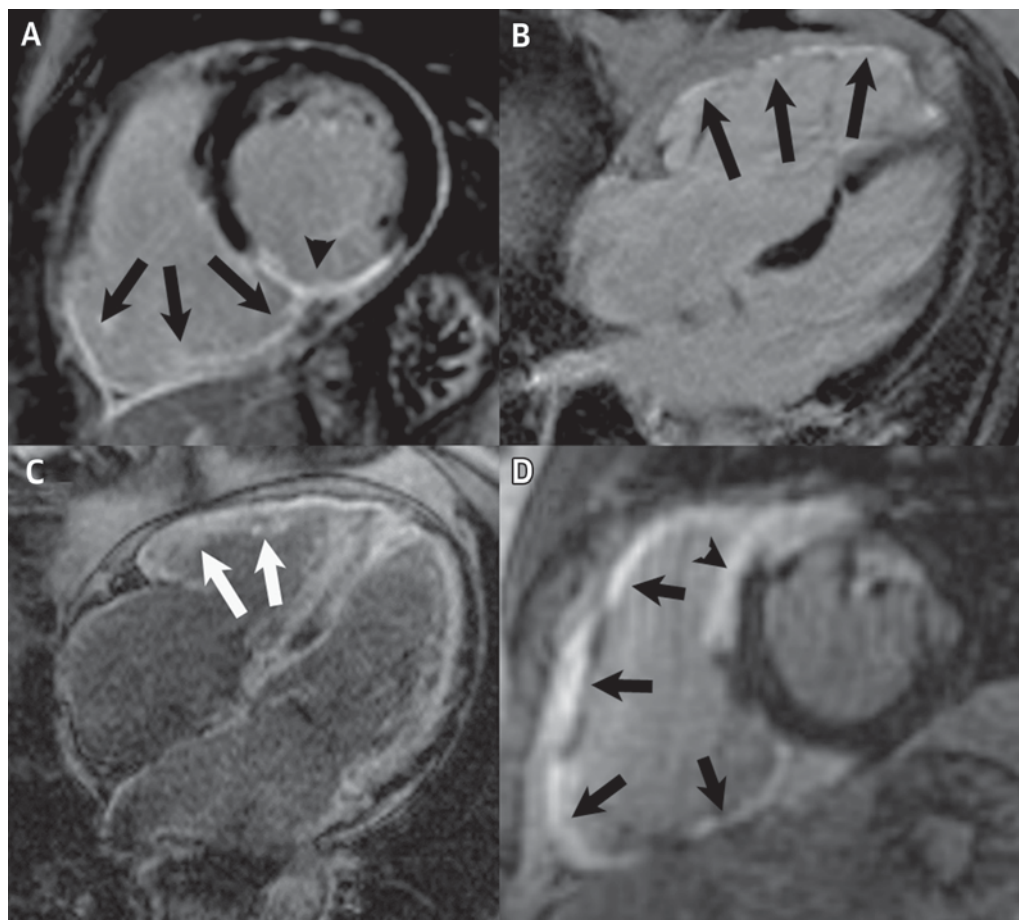
Insultos miocárdicos de várias etiologias podem envolver o VD e levar a anormalidades estruturais e funcionais. A resposta adaptativa do VD nesse contexto difere não apenas de acordo com o processo patológico de base, mas também de acordo com qualquer sobre-

carga de volume e/ou pressão associada. De modo semelhante, um componente do envolvimento miopático do VD pode explicar uma pior adaptação à HP em certas condições, como a esclerodermia (74).

CARDIOPATIA ISQUÊMICA. Pós-morte, o envolvimento do VD pode ser detectado em até 50% dos infartos agudos do miocárdio (105), sugerindo que o infarto do VD é frequentemente subdiagnosticado. Séries contemporâneas de pacientes consecutivos com infarto agudo com reperfusão identificaram aumento tardio do gadolínio no VD, compatível com necrose, em 10% a 30% dos pacientes, e edema em até 50% (106, 107). A presença de obstrução microvascular, no entanto, é extremamente rara (107). A lesão do VD é mais comum e extensa em infartos inferiores, mas também está presente em uma proporção substancial de infartos anteriores (106). Após a fase aguda, a função do VD tende a se recuperar, sugerindo que, devido à relativa resistência à isquemia descrita no texto anterior, não é frequente a ocorrência de infartos crônicos do VD. Entretanto, não é rara a descoberta de infartos cicatrizados em séries de autópsias (105), sendo identificados *in vivo* em 5% a 13% dos pacientes por meio de ressonância magnética (106, 108, 109) (Figura 9A). A prevalência de disfunção crônica do VD variou entre 17% e 60% em diferentes relatórios, dependendo da definição empregada, e é incerto se as cicatrizes crônicas apresentam outras significâncias prognósticas além da diminuição da FE do VD (108, 109). Devido à prevalência relativamente baixa de cicatrizes crônicas, é provável que a disfunção do VD após o infarto seja multifatorial quanto à etiologia, incluindo interações entre o VD e o VE, aumento da pós-carga, isquemia e regurgitação mitral (109).

CARDIOMIOPATIA ARRITMOGÊNICA. Tradicionalmente, considera-se que a substituição fibrogordurosa na cardiomiopatia arritmogênica (Ilustração Central) envolve, predominantemente, o chamado “triângulo da displasia” da parede livre do VD (Figura 9B), o qual compreende o infundíbulo, a região subtricúspide e o ápice (110). Entretanto, o mapeamento eletroanatômico e por imagem em portadores comprovados de mutação mostrou, recentemente, o envolvimento preferencial dos segmentos basais inferior e anterior do VD nas fases iniciais da doença (assim como o segmento inferolateral basal do VE denominado “novo triângulo da displasia”), com envolvimento apical do VD apenas em estágios avançados (111). É amplamente aceito que anormalidades elétricas precedem o desarranjo estrutural, resultando em três estágios da doença: uma fase subclínica ou oculta (em que nenhuma anormalidade é identificável), uma fase elétrica e uma fase estrutural final com dilatação regional ou global do VD e disfunção sistólica (112). No entanto, imagens de deformação

FIGURA 9 Imagens de ressonância magnética de diferentes cardiomiopatias



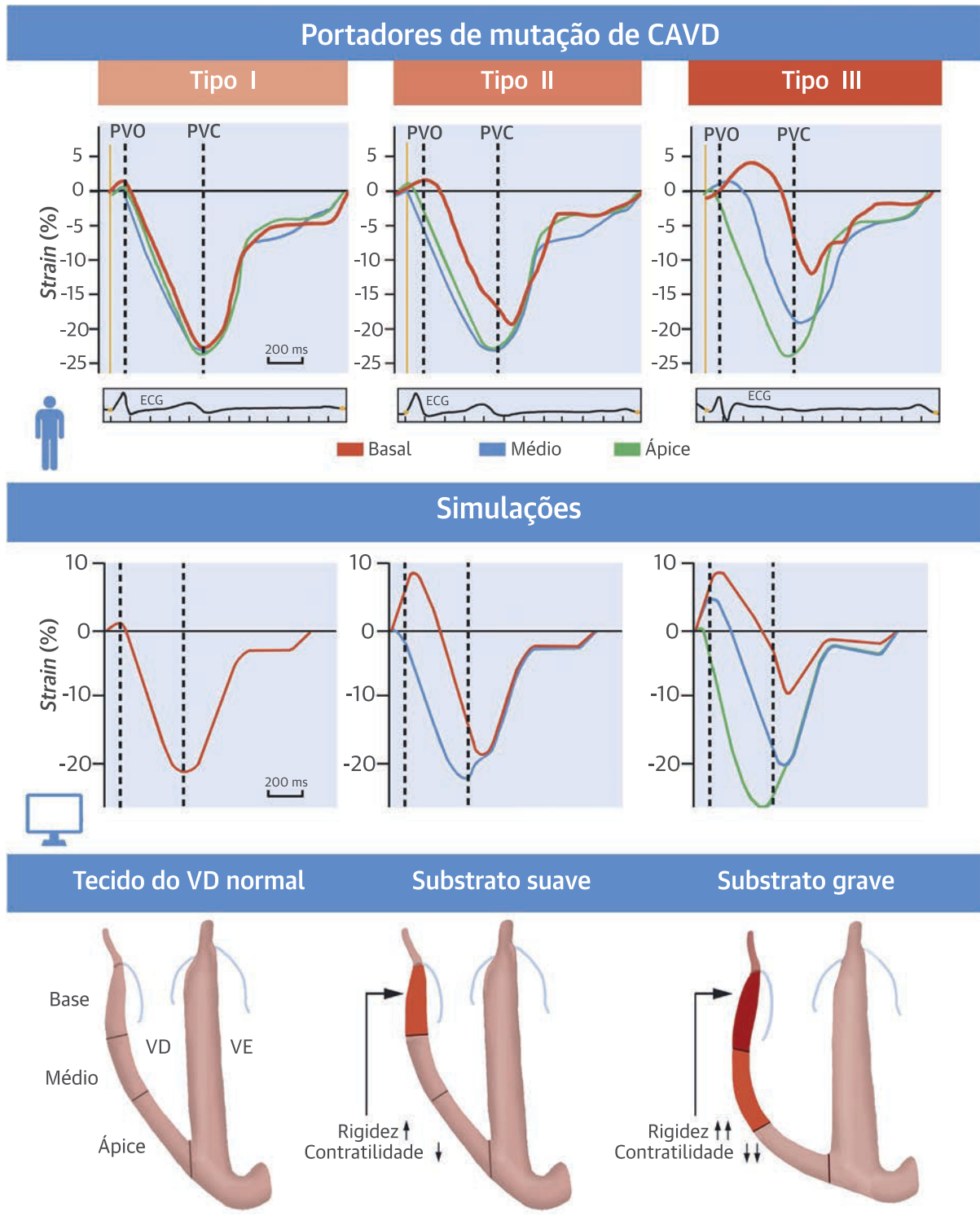
(A) Infarto do miocárdio inferior (ponta de seta) com envolvimento da parede inferior do ventrículo direito (VD), como demonstrado pelo realce tardio do gadolínio (setas). (B) Fibrose de parede livre de VD (setas) em um paciente com cardiomiopatia arritmogênica. (C) Aumento do VD (setas brancas) secundário à infiltração amiloide. (D) Sarcoidose cardíaca com extenso aumento tardio pelo gadolínio no septo (ponta de seta) e na parede livre do VD (setas).

miocárdica demonstraram anormalidades envolvendo, predominantemente, a região subtricúspide em portadores assintomáticos, incluindo aqueles em estágio oculto, os quais têm sido associados à progressão da doença [113]. Para avaliar se essas anormalidades de deformação são secundárias à doença elétrica, foram estudados 84 portadores de mutações (21 no estágio subclínico) com ecocardiografia de *speckle tracking*. Foram identificados três padrões de deformação longitudinal do VD subtricúspide (Figura 10). Foram observados padrões anormais em aproximadamente metade dos portadores no estágio oculto. Curiosamente, as simulações computadorizadas reproduziram os padrões anormais de deformação não por meio da alteração das propriedades elétricas do sistema, mas, sim, apenas quando foram simuladas as características mecânicas miocárdicas alteradas (contratilidade redu-

zida e rigidez aumentada) (Figura 10). Isso sugere que a deformação miocárdica anormal está relacionada à doença estrutural subclínica e desafia a noção de que a doença elétrica precede necessariamente as anormalidades estruturais [114]. A heterogeneidade espacial na deformação miocárdica foi adicionalmente associada ao aumento da arritmogenicidade [115].

OUTRAS CARDIOMIOPATIAS NÃO ISQUÊMICAS. Na cardiomiopatia dilatada não isquêmica, a disfunção do VD (definida como $FE \leq 45\%$) está presente em 35% a 40% dos pacientes e também é provável que seja de origem multifatorial [116, 117]. Contudo, tipicamente, a cicatriz do VD está ausente [116]. Na cardiomiopatia hipertrófica, a hipertrofia do VD é identificada por meio de ressonância magnética em aproximadamente um terço dos pacientes, além disso, dados preliminares sugerem

FIGURA 10 Padrões de deformação longitudinal do VD subtricuspídeo em portadores de mutações de cardiomiopatia arritmogênica



Tipo I, normal; tipo II: início tardio do encurtamento com redução do pico de esforço sistólico e encurtamento pós-sistólico leve; e tipo III: pico grave de pressão sistólica e estiramento pós-sistólico. Simulações computacionais reproduziram padrões de deformação, alterando as propriedades mecânicas do miocárdio. Reprodução com permissão de Mast et al. (114). CVDA = cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica; ECG = ecocardiograma; outras abreviaturas conforme as Figuras 1 e 2.

que sua presença pode ter implicações prognósticas negativas (118). O desarranjo miocárdico no VD afeta, predominantemente, a camada circunferencial (superficial), já a hipertrofia envolve os agregados longitudinais principalmente (119). Mesmo quando os índices padrão da função sistólica estão normais, a deformação da parede livre do VD, a função diastólica e a reserva contrátil em resposta ao exercício são reduzidas (120).

Em pacientes com amiloide cardíaca, as anormalidades na função sistólica e diastólica do VD estão provavelmente relacionadas à deposição de amiloide do VD, ao aumento da carga e, provavelmente mais importante, à gravidade do envolvimento do VE (121). A prevalência de infiltração de VD na amiloidose cardíaca não é conhecida, embora seja provavelmente comum (Figura 9C). Em uma série de 82 pacientes com diagnóstico ecocardiográfico de amiloide cardíaca, o aumento da espessura da parede do VD e o aumento tardio estavam presentes em 62% e 61% dos pacientes, respectivamente (121). Com base em dados limitados de autópsia e opostos à amiloide do VE, não há um gradiente basal-apical claro ou uma deposição subendocárdica/trabecular preferencial (121, 122). Além disso, a extensão da infiltração do VD parece ser mais alta com a cadeia leve do que com a amiloide de transtirretina (122).

A frequência do envolvimento do VD na miocardite aguda não é bem conhecida, principalmente porque as biópsias endomiocárdicas são tipicamente obtidas do septo interventricular. Em uma série recente de 151 pacientes consecutivos hemodinamicamente estáveis com miocardite aguda, o envolvimento da parede livre do VD foi demonstrado em 18% deles pela presença de edema e/ou aumento tardio. A miocardite do VD estava associada ao aumento de volumes e massa do VD, à função sistólica reduzida e a desfechos de 4 anos comprometidos (123). Na sarcoidose, o aumento tardio

envolvendo a parede livre do VD ou o aspecto direito do septo interventricular (Figura 9D) pode ser observado em 15% a 20% dos pacientes com doença extracardíaca comprovada e está associado ao *status* do VD, bem como à HP (124). O envolvimento do VD parece identificar um grupo que apresenta um risco especialmente alto de taquiarritmia ventricular e morte (124, 125).

CONCLUSÕES

O VD é anatômica e funcionalmente diferente do VE e, portanto, nosso conhecimento da fisiopatologia do VE não pode ser diretamente repassado para o coração direito. O VD desempenha um papel essencial na determinação do *status* sintomático e do prognóstico em quase todos os distúrbios cardiovasculares estudados até o momento. Sua resposta à doença é uma consequência de várias combinações de sobrecarga de pressão e/ou volume, bem como déficits miocárdicos intrínsecos, em que a anormalidade predominante pode determinar a apresentação e a evolução clínica. A melhoria das lacunas de conhecimento, recentemente revisadas em outros lugares (23), da nossa compreensão da adaptação do VD a diferentes condições é fundamental para o desenvolvimento de terapias específicas do VD que podem, por fim, resultar em desfechos melhores.

AGRADECIMENTOS. Os autores estão em dívida com os Drs. Rebecca Vanderpool e Roberto Badagliacca pela generosa assistência com algumas das figuras deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Javier Sanz, Mount Sinai Hospital, One Gustave L. Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, EUA. E-mail: Javier. Sanz@mountsinai.org. Twitter: @MountSinaiNYC.

REFERÊNCIAS

1. Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J* 1943;26:291-301.
2. Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation* 1952;5:816-23.
3. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8.
4. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e578-622.
5. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991;16:653-720.
6. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29.
7. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117:1436-48.
8. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98: 339-45.
9. Alva C, Ho SY, Lincoln CR, Rigby ML, Wright A, Anderson RH. The nature of the obstructive muscular bundles in double-chambered right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1180-9.
10. Loukas M, Klaassen Z, Tubbs RS, et al. Anatomical observations of the moderator band. *Clin Anat* 2010;23:443-50.
11. Naeije R, Badagliacca R. The overloaded right heart and ventricular interdependence. *Cardiovasc Res* 2017;113:1474-85.
12. Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4.
13. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004;24:1049-59.
14. Ashley LM. A determination of the diameters of ventricular myocardial fibers in man and other mammals. *Am J Anat* 1945;77:325-63.

15. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1637-52.
16. Drake JI, Bogaard HJ, Mizuno S, et al. Molecular signature of a right heart failure program in chronic severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:1239-47.
17. Phillips D, Aponte AM, Covian R, Neufeld E, Yu ZX, Balaban RS. Homogenous protein programming in the mammalian left and right ventricle free walls. *Physiol Genomics* 2011;43:1198-206.
18. Feridooni HA, Dibb KM, Howlett SE. How cardiomyocyte excitation, calcium release and contraction become altered with age. *J Mol Cell Cardiol* 2015;83:62-72.
19. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011;123:2542-51.
20. Chia EM, Hsieh CH, Boyd A, et al. Effects of age and gender on right ventricular systolic and diastolic function using two-dimensional speckletracking strain. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27: 1079-10786.e1.
21. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, et al. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 659-67.
22. Liu A, Schreier D, Tian L, et al. Direct and indirect protection of right ventricular function by estrogen in an experimental model of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H273-83.
23. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: knowledge gaps and pathways forward. An official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198: e15-43.
24. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014;115:176-88.
25. Waskova-Arnostova P, Elsnicova B, Kasparova D, et al. Right-to-left ventricular differences in the expression of mitochondrial hexokinase and phosphorylation of Akt. *Cell Physiol Biochem* 2013;31:66-79.
26. Zong P, Tune JD, Downey HF. Mechanisms of oxygen demand/supply balance in the right ventricle. *Exp Biol Med* 2005;230:507-19.
27. Calcutteea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: three-dimensional echo study. *Heart* 2011; 97:1004-11.
28. Sengupta PP, Narula J. RV form and function: a piston pump, vortex impeller, or hydraulic ram? *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:636-9.
29. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Guzman G, et al. Apical right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension demonstrated with magnetic resonance. *Heart* 2011;97:1250-6.
30. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D- 3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001584.
31. Fredriksson AG, Zajac J, Eriksson J, et al. 4-D blood flow in the human right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2344-50.
32. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 140:27-33.
33. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Fu M. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:545-51.
34. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Differential strain and velocity generation along the right ventricular free wall in pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2009;25:e73-7.
35. Kind T, Mauritz GJ, Marcus JT, van de Veerdonk M, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Right ventricular ejection fraction is better reflected by transverse rather than longitudinal wall motion in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:35.
36. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29:120-7.
37. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:99-107.
38. Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014; 4:395-406.
39. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-43.
40. Rain S, Handoko ML, Trip P, et al. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2013; 128:2016-25. 1-10.
41. Naeije R, Vanderpool R, Peacock A, Badagliacca R. The right heart-pulmonary circulation unit: pathophysiology. *Heart Fail Clin* 2018; 14:237-45.
42. Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res* 1979;44:309-15.
43. Brimiouille S, Wauthy P, Ewalenko P, et al. Single-beat estimation of right ventricular endsystolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1625-30.
44. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, et al. RVpulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart* 2015;101:37-43.
45. Sanz J, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart* 2012;98:238-43.
46. Guihaire J, Haddad F, Boulate D, et al. Noninvasive indices of right ventricular function are markers of ventricular-arterial coupling rather than ventricular contractility: insights from a porcine model of chronic pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:1140-9.
47. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018;266: 229-35.
48. Dong Y, Sun J, Yang D, et al. Right ventricular septomarginal trabeculation hypertrophy is associated with disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1439-49.
49. Saremi F, Gera A, Ho SY, Hijazi ZM, Sanchez-Quintana D. CT and MR imaging of the pulmonary valve. *Radiographics* 2014;34:51-71.
50. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Ventricular myoarchitecture in tetralogy of Fallot. *Heart* 1996;76:280-6.
51. Tezuka F, Hort W, Lange PE, Nurnberg JH. Muscle fiber orientation in the development and regression of right ventricular hypertrophy in pigs. *Acta Pathol Jpn* 1990;40:402-7.
52. Nielsen E, Smerup M, Agger P, et al. Normal right ventricular three-dimensional architecture, as assessed with diffusion tensor magnetic resonance imaging, is preserved during experimentally induced right ventricular hypertrophy. *Anat Rec (Hoboken)* 2009;292:640-51.
53. Park DW, Sebastiani A, Yap CH, Simon MA, Kim K. Quantification of coupled stiffness and fiber orientation remodeling in hypertensive rat rightventricular myocardium using 3D ultrasound speckle tracking with biaxial testing. *PLoS One* 2016;11:e0165320.
54. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2002;89:34-8.
55. Lyon RC, Zanella F, Omens JH, Sheikh F. Mechanotransduction in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2015;116:1462-76.
56. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreier ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117:1538-49.
57. Bogaard HJ, Abe K, Vonk-Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135:794-804.
58. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension* 2006;47:887-93.
59. Vogel-Claussen J, Skrok J, Shehata ML, et al. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology* 2011; 258:119-27.
60. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009;120:1951-60.
61. Graham BB, Kumar R, Mickael C, et al. Vascular adaptation of the right ventricle in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59:479-89.

62. Galie N, Saia F, Palazzini M, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2808-17.
63. Faber MJ, Dalinghaus M, Lankhuizen IM, et al. Proteomic changes in the pressure overloaded right ventricle after 6 weeks in young rats: correlations with the degree of hypertrophy. *Proteomics* 2005;5:2519-30.
64. Rich S, Pogoriler J, Husain AN, Toth PT, Gomborg-Maitland M, Archer SL. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2010;138:1234-9.
65. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, et al. Increased [¹⁸F]fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1849-55.
66. Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, et al. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)* 2013;91:1315-27.
67. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016;21:259-71.
68. Rol N, de Raaf MA, Sun X, et al. Nintedanib improves cardiac fibrosis but leaves pulmonary vascular remodeling unaltered in experimental pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2019;115: 432-9.
69. Garcia-Alvarez A, Garcia-Lunar I, Pereda D, et al. Association of myocardial T1-mapping CMR with hemodynamics and RV performance in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol Img* 2015; 8:76-82.
70. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:731-5.
71. Gomez-Arroyo J, Santos-Martinez LE, Aranda A, et al. Differences in right ventricular remodeling secondary to pressure overload in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:603-6.
72. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D22-33.
73. Sun XQ, Abbate A, Bogaard HJ. Role of cardiac inflammation in right ventricular failure. *Cardiovasc Res* 2017;113:1441-52.
74. Hsu S, Houston BA, Tampakakis E, et al. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2016;133:2413-22.
75. Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1050-7.
76. Lamia B, Muir JF, Molano LC, et al. Altered synchrony of right ventricular contraction in borderline pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1331-9.
77. Walmsley J, van Everdingen W, Cramer MJ, Prinzen FW, Delhaas T, Lumens J. Combining computer modelling and cardiac imaging to understand right ventricular pump function. *Cardiovasc Res* 2017;113:1486-98.
78. Badagliacca R, Reali M, Poscia R, et al. Right intraventricular dyssynchrony in idiopathic, heritable, and anorexigen-induced pulmonary arterial hypertension: clinical impact and reversibility. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:642-52.
79. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-7.
80. Hayabuchi Y, Ono A, Homma Y, Kagami S. Analysis of right ventricular myocardial stiffness and relaxation components in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008670.
81. Trip P, Rain S, Handoko ML, et al. Clinical relevance of right ventricular diastolic stiffness in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015;45: 1603-12.
82. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;110:2010-6.
83. Axell RG, Messer SJ, White PA, et al. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiol Rep* 2017;5:e13227.
84. Tello K, Richter MJ, Axmann J, et al. More on single-beat estimation of right ventriculo-arterial coupling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:816-8.
85. Brewis MJ, Bellofore A, Vanderpool RR, et al. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016;218:206-11.
86. Vanderpool RR, Rischard F, Naeije R, Hunter K, Simon MA. Simple functional imaging of the right ventricle in pulmonary hypertension: can right ventricular ejection fraction be improved? *Int J Cardiol* 2016;223:93-4.
87. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 2511-9.
88. Vanderpool RR, Desai AA, Knapp SM, et al. How prostacyclin therapy improves right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700764.
89. Badagliacca R, Raina A, Ghio S, et al. Influence of various therapeutic strategies on right ventricular morphology, function and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:365-75.
90. van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;49: 1700007.
91. Marino TA, Kent RL, Ubosh CE, Fernandez E, Thompson EW, Cooper Gt. Structural analysis of pressure versus volume overload hypertrophy of cat right ventricle. *Am J Physiol* 1985;249:H371-9.
92. Bartelds B, Borgdorff MA, Smit-van Oosten A, et al. Differential responses of the right ventricle to abnormal loading conditions in mice: pressure vs. volume load. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1275-82.
93. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, et al. Physiologic and molecular characterization of a murine model of right ventricular volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013;304:H1314-27.
94. Otani H, Kagaya Y, Yamane Y, et al. Long-term right ventricular volume overload increases myocardial fluorodeoxyglucose uptake in the interventricular septum in patients with atrial septal defect. *Circulation* 2000;101:1686-92.
95. Szabo G, Soos P, Bahrle S, et al. Adaptation of the right ventricle to an increased afterload in the chronically volume overloaded heart. *Ann Thorac Surg* 2006;82:989-95.
96. Kuehne T, Saeed M, Gleason K, et al. Effects of pulmonary insufficiency on biventricular function in the developing heart of growing swine. *Circulation* 2003;108:2007-13.
97. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J* 1990;63:45-9.
98. Agger P, Ilkjaer C, Laustsen C, et al. Changes in overall ventricular myocardial architecture in the setting of a porcine animal model of right ventricular dilation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:93.
99. Dragulescu A, Grosse-Wortmann L, Redington A, Friedberg MK, Mertens L. Differential effect of right ventricular dilatation on myocardial deformation in patients with atrial septal defects and patients after tetralogy of Fallot repair. *Int J Cardiol* 2013;168:803-10.
100. Van De Bruaene A, Buys R, Vanhees L, Delcroix M, Voigt JU, Budts W. Regional right ventricular deformation in patients with open and closed atrial septal defect. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:206-13.
101. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, et al. Ventricular myocardial deformation in adults after early surgical repair of atrial septal defect. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16: 549-57.
102. Wald RM, Haber I, Wald R, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Circulation* 2009;119:1370-7.
103. Heng EL, Gatzoulis MA, Uebing A, et al. Immediate and midterm cardiac remodeling after surgical pulmonary valve replacement in adults with repaired tetralogy of Fallot: a prospective cardiovascular magnetic resonance and clinical study. *Circulation* 2017;136:1703-13.
104. Kim HK, Kim YJ, Park EA, et al. Assessment of haemodynamic effects of surgical correction for severe functional tricuspid regurgitation: cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J* 2010;31:1520-8.
105. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 1987;10: 1223-32.
106. Masci PG, Francone M, Desmet W, et al. Right ventricular ischemic injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: characterization with cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2010;122:1405-12.
107. Grothoff M, Elpert C, Hoffmann J, et al. Right ventricular injury in ST-elevation myocardial

- infarction: risk stratification by visualization of wall motion, edema, and delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:60-8.
- 108.** Di Bella G, Siciliano V, Aquaro GD, et al. Right ventricular dysfunction: an independent and incremental predictor of cardiac deaths late after acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:379-87.
- 109.** Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K, Flamm SD, Griffin BP, Kwon DH. Predictors and prognostic significance of right ventricular ejection fraction in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2016;134:656-65.
- 110.** Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical diagnosis, imaging, and genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:784-804.
- 111.** Te Riele AS, James CA, Philips B, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1311-20.
- 112.** te Riele AS, James CA, Rastegar N, et al. Yield of serial evaluation in at-risk family members of patients with ARVD/C. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:293-301.
- 113.** Mast TP, Taha K, Cramer MJ, et al. The prognostic value of right ventricular deformation imaging in early arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019;12: 446-55.
- 114.** Mast TP, Teske AJ, Walmsley J, et al. Right ventricular imaging and computer simulation for electromechanical substrate characterization in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2185-97.
- 115.** Leren IS, Saberniak J, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Combination of ECG and echocardiography for identification of arrhythmic events in early ARVC. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:503-13.
- 116.** Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128: 1623-33.
- 117.** Pueschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, et al. The prevalence, correlates, and impact on cardiac mortality of right ventricular dysfunction in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:1225-36.
- 118.** Nagata Y, Konno T, Fujino N, et al. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging. *Can J Cardiol* 2015;31:702-8.
- 119.** Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1333-40.
- 120.** D'Andrea A, Limongelli G, Baldini L, et al. Exercise speckle-tracking strain imaging demonstrates impaired right ventricular contractile reserve in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017;227:209-16.
- 121.** Bodez D, Ternacle J, Guellich A, et al. Prognostic value of right ventricular systolic function in cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:158-67.
- 122.** Leone O, Longhi S, Quarta CC, et al. New pathological insights into cardiac amyloidosis: implications for non-invasive diagnosis. *Amyloid* 2012;19:99-105.
- 123.** Aquaro GD, Negri F, De Luca A, et al. Role of right ventricular involvement in acute myocarditis, assessed by cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2018;271:359-65.
- 124.** Smedema JP, van Geuns RJ, Ector J, Heidebuchel H, Ainslie G, Crijns H. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC Heart Fail* 2018;5:157-71.
- 125.** Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 329-36.

PALAVRAS-CHAVE hipertensão pulmonar, ventrículo direito, função ventricular direita