

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA E CIÊNCIAS
PNEUMOLÓGICAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Título:

**HIPERTENSÃO PULMONAR E ESCLERODERMIA: UM ESTUDO
CASO-CONTROLE DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL PELA ERGOESPIROMETRIA
E ECOCARDIOGRAFIA DE ESFORÇO**

Mestranda:

NATÁLIA MORAES DE QUEVEDO

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA E CIÊNCIAS
PNEUMOLÓGICAS

Hipertensão pulmonar e esclerodermia: um estudo caso-controle da avaliação funcional pela ergoespirometria e ecocardiografia de esforço.

Mestranda: Natália Moraes de Quevedo

Orientador: Professor Dr. Marco Antonio Rodrigues Torres

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

PORTO ALEGRE

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Quevedo, Natália Moraes de
Hipertensão pulmonar e esclerodermia: um estudo
caso-controle da avaliação funcional pela
ergoespirometria e ecocardiografia de esforço. /
Natália Moraes de Quevedo. -- 2021.
81 f.
Orientador: Marco Antônio Rodrigues Torres.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2021.

1. Hipertensão arterial pulmonar . 2. Teste de
exercício cardiopulmonar. 3. Ecocardiografia de stress
físico . 4. Esclerose sistêmica progressiva . I.
Torres, Marco Antônio Rodrigues, orient. II. Título.

*"Lembra que o que importa é,
tudo que semeares colherás.
Por isso, marca a tua passagem,
deixa algo de ti, do teu minuto,
da tua hora, do teu dia, da tua vida".*

Mário Quintana

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por nos presentear com a vida e diariamente nos mostrar nas pequenas coisas, grandes aprendizados.

À minha família, que me incentivou em todos os momentos e principalmente à minha mãe, que me ajudou em todos os sentidos: emocionais, psicológicos, estruturais, espirituais... Que soube escutar as várias lamentações e angústias que senti e me consolar, mesmo quando isto era possível apenas por telefone.

Ao meu irmão, que esteve ao meu lado, escutando, me acompanhando, auxiliando no que era possível e por ter sido meu ponto de equilíbrio, me consolando quando as dificuldades, provações, cansaço e o estresse estavam presentes.

Ao meu orientador, Professor Marco Antonio Rodrigues Torres, por acreditar no meu potencial, me incentivar e estar ao meu lado sempre, e acima de tudo, pela paciência e parceria na elaboração e desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr Altair Ivory Heidemann Junior cardiologista e ecocardiografista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela análise das imagens ecocardiográficas. Sua contribuição foi de inestimável valor.

Ao Dr Igor Benedetto pneumologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre responsável pelo meu treinamento em ergoespirometria e pela ajuda nos achados ergoespirométricos.

Ao professor Rafael Mendonça da Silva Chakr, reumatologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e responsável pelo ambulatório de esclerodermia, pelo apoio desde os primeiros momentos e pela parceria.

Ao professor Marcelo Basso Gazzana pneumologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e responsável pelo ambulatório de hipertensão pulmonar, pelo auxílio e contribuição para o desenvolvimento e realização do presente estudo.

Ao professor Danilo Cortozi Berton pelo apoio e pela permissão de utilização do setor de provas funcionais respiratórias no serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos funcionários da Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que me ajudaram e me socorreram em minhas muitas dúvidas e dificuldades.

Aos Coordenadores e aos Professores do PPG Ciências Pneumológicas da FAMED/UFRGS, que contribuíram de forma ímpar para meu aperfeiçoamento pessoal e profissional.

Aos colegas do grupo de pesquisa SE 2020 porque sem eles este projeto não teria se realizado, em especial à Rosa Elisa Bernardo Simbine que participou dos exames e à Clarissa Carmona de Azevedo Bellagamba pela participação no material iconográfico. Minha imensa gratidão e sinceros agradecimentos: Vocês foram imprescindíveis para que tudo fosse possível!

À Estatística Aline Castello Branco Mancuso responsável pela execução de todas as análises, pela sua competência e acolhimento.

E a todos que, de alguma forma ou outra, estiveram presentes e compartilharam ao meu lado, momentos estes que se tornaram inesquecíveis.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

-	- Subtração
%	- Porcentagem
+	- Adição
<	- Menor que
=	- Igual a
>	- Maior que
±	- Mais ou menos
≤	- Menor ou igual a
≥	- Maior ou igual a
ACC	- American College of Cardiology
ACCP	- American College of Chest Physicians
AD	- Átrio Direito
ADA	- Artéria descendente anterior
AESP	- Ambulatório especializado de esclerodermia
AHA	- American Heart Association
Amb ESP	- Ambulatório de Esclerose Sistêmica Progressiva
ASC	- Área de superfície corporal
ASE	- American Society of Echocardiography
ATP	- Adenosina trifosfato
ATS	- The American Thoracic Society
bpm	- Batimentos por minuto
cat VD	- Cateterismo cardíaco do ventrículo direito
CDMO	- Capacidade de difusão de monóxido de carbono
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CFV	- Capacidade vital forçada
cm	- Centímetro
CO ₂	- Gás carbônico
CONEP	- Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CR	- Coeficiente respiratório
CREST	- Calcinose, Raynaud, Esôfago, Esclerodactilia, Teleangiectasias
CVF	- Capacidade vital funcional
DC	- Débito cardíaco
DIC	- Departamento de Imagem Cardíaca
DM	- Diabete melitus
DPI	- Doença pulmonar intersticial
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
EACVI	- European Association of Cardiovascular Imaging
ECG	- Eletrocardiograma
ECO	- Ecocardiograma
ERP	- Espessura relativa da parede
ESP	- Esclerose sistêmica progressiva
FC	- Frequência cardíaca
FE	- Fração de ejeção
FR	- Frequência respiratória
g	- Grama
g/m ²	- Grama por metro quadrado
HAP	- Hipertensão arterial pulmonar

HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HC	- Hipertrofia concêntrica
HCPA	- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HE	- Hipertrofia excêntrica
IECA	- Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IMC	- Índice de massa corporal
IMVE	- Índice de massa ventricular esquerda
Kg	- Quilograma
L	- Litro
LGPD	- Lei Geral de Proteção de Dados
linhas-B	- Linhas-B do ultrassom pulmonar
LL	- Limiar de Lactato
m	- Metro
m/s	- Metro por segundo
m ²	- Metro quadrado
MHz	- Megahertz
min	- Minuto
mL	- Mililitro
mm	- Milímetro
mmHg	- Milímetros de mercúrio
ms	- Milisegundo
N	- Geometria normal
n°	- Número
NYHA	- New York Heart Association
O ₂	- Oxigênio
PA	- Pressão arterial
PAD	- Pressão no átrio direito
PAP	- Pressão arterial pulmonar
PAS	- Pressão arterial sistólica
pcts	- Pacientes
PET O ₂	- Pressão expiratória final de oxigênio
PET CO ₂	- Pressão expiratória final de dióxido de carbono
PFP	- Provas de função pulmonar
PMAP	- Pressão arterial pulmonar média
PNI	- Pressão arterial não-invasiva
PP	- Parede posterior
Pred	- Predito
PSAP	- Pressão sistólica arteria pulmonar
RC	- Remodelação concêntrica
RCP	- Reserva cinética parietal
RCVE	- Reserva contrátil do ventrículo esquerdo
RCVE	- Reserva contrátil do ventrículo esquerdo
RFC	- Reserva da frequência cardíaca
RVFD	- Reserva da velocidade do fluxo diastólico
RVP	- Resistência vascular pulmonar
S	- Espessura septal
s	- Segundo

SBC	- Sociedade Brasileira de Cardiologia
SE	- Ecocardiograma de estresse
SPneu	- Serviço de Pneumologia
SpO2	- Saturação periférica de oxigênio
SPSS	- Statistical Package for the Social Science
SReu	- Serviço de Reumatologia
TAC	- Tempo de aceleração pulmonar
TCLE	- Termo de conhecimento livre e esclarecido
TECP	- Teste de exercício cardiopulmonar
TEP	- Tromboembolismo pulmonar crônico
TFP	- Testes funcionais pulmonares
TRACT	- Protocolo VRT e TAC
TT	- Taxa de trabalho
UFP	- Unidade de Fisiologia Pulmonar
UW	- Unidades Wood
VCI	- Veia cava inferior
VCO2	- Liberação de gás carbônico
VD	- Ventrículo direito
VDF	- Volume diastólico final
VE	- Ventrículo esquerdo
VE	- Volume minuto expirado
VE máx	- Volume minuto expirado máximo
VEF1	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO2	- Captação de oxigênio
VO2/TT	- Equivalente de oxigênio para o trabalho
VRT	- Velocidade de regurgitação tricúspide
vs	- Versus
VSF	- Volume sistólico final
VVM	- Ventilação voluntária máxima
Watts	- Nível de trabalho
Δ	- Delta - Razão do repouso para o pico do exercício

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas dos grupos.....	56
Tabela 2.	Medicamentos em uso pelos indivíduos com risco de HAP e ESP (casos) e sem risco (controle).....	56
Tabela 3.	Parâmetros relacionados à ergoespirometria, comparação entre os grupos.....	57
Tabela 4.	TECP - parâmetros hemodinâmicos entre grupos, momentos e interação....	59
Tabela 5	SE - comparação entre grupos, fase do teste e interação repouso-pico do exercício.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Gráfico demonstra através da porcentagem do predito, variáveis do TECP e seus respectivos valores de P.....	60
Figura 2.	Gráfico demonstrativo sobre a frequência cardíaca e sua variação de acordo com os momentos, repouso-stress-recuperação.....	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	EMBASAMENTO TEÓRICO	25
	2.1 ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA.....	26
	2.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR E ESCLERODERMIA.....	27
	2.3 ECOCARDIOGRAFIA.....	28
	2.4 TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR.....	29
3	JUSTIFICATIVA	30
4	OBJETIVOS	32
	4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	33
	4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	33
5	MATERIAIS E MÉTODOS	34
	5.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	35
	5.2 DESENHO DO ESTUDO	35
	5.3 INDIVÍDUOS DE PESQUISA	35
	5.3.1 Critérios de inclusão	36
	5.3.2 Critérios de exclusão	36
	5.4 LOGÍSTICA DA COLETA DE DADOS.....	36
	5.4.1 Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)	38
	5.4.2 SE de exercício em cicloergômetro	40
	5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
6	REFERÊNCIAS	43
7	ARTIGO CIENTÍFICO	48
8	CONCLUSÕES	71
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	ANEXOS	77

RESUMO

Título. Hipertensão pulmonar e esclerodermia: um estudo caso controle da avaliação funcional pela ergoespirometria e ecocardiografia de esforço.

Embasmamento. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pacientes (pcts) com esclerose sistêmica progressiva (ESP)/esclerodermia é a principal causa de morte. A identificação precoce da HAP permanece um desafio para a sobrevida e qualidade de vida dessa população.

Objetivo. Avaliar a alteração funcional, se houver, de HAP assintomática ou não gravemente limitante em pct's com ESP com avaliação de variáveis de ecocardiograma de stress (SE) e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) simultaneamente conduzidos em exercício com bicicleta ergométrica.

Métodos. Estudo clínico, transversal, observacional, caso/controle de pct's com ESP vs saudáveis através de SE e TECP em cicloergômetro, avaliando principalmente a alteração da pressão sistólica artéria pulmonar (PSAP), reserva ventilatória e obtenção de padrão de exercício máximo, observada pelo limiar de lactato (LL) e captação de oxigênio (VO₂) (pico).

Resultados. Dezenove pct's com ESP (média 52,58±11,27 anos, sexo feminino 17 (89.5%), grupo caso, foram comparados em repouso/pico no SE e TECP. Igual número de voluntários sadios, os controles (média 32,10±6,67, sexo masculino 17 (89.4%) foi estudado. A duração do exercício não diferiu (caso) 9,2±2,93 vs (controle) 10,14±1,78 min, e as variáveis calculadas exibiram: taxa de trabalho (TT) (Watts) (% Pred) 57,16±17,39 vs 104,35±29,27; captação de oxigênio (VO₂) (pico) 1,23±0,55 vs 2,45±0,7; VO₂ (% pred) 80,21±18,22 vs 99,70±23,66; coeficiente respiratório (CR) (pico) 1,10±0,10 vs 1,17±0,09; razão equivalente respiratório pelo gás carbono (VE/VCO₂) 31.90±3.65 vs 23.79±2.64; tempo aceleração fluxo pulmonar (TAC) 100,14±10,63 vs 108,86±6,38 (repouso) e 81.9±6,54 vs 73,39±5,18 (pico); velocidade regurgitação tricúspide (VRT) (m/s) 2.48±0.14 vs 2.08±0.12 (repouso) e 3,33±0.32 vs 2.34±0.09 (pico); permitindo o cálculo da pressão sistólica artéria pulmonar (PSAP) de 33.32±6.49 vs 28.47±3.93 (repouso) e 53.34±7.88 vs 43.33±5.49 (pico), p<0.05. Não houve diferença significativa na reserva ventilatória obtida pela fórmula ($\dot{V}E \text{ Máx}/VVM$) equivalente respiratório máximo pela ventilação ventilatória máxima 1,93±0,60 vs 1,76±0,36 (p=NS).

Conclusões. O TAC foi superior à VRT durante o SE-exercício para avaliação da PSAP em que a exequibilidade da obtenção da VRT e quantificação da pressão sistólica da artéria pulmonar é menor devido à hiperventilação e movimentação do tórax no cicloergômetro. Os pacientes com esclerodermia não interromperam o teste devido ao comprometimento pulmonar causado por esta doença.

Palavras-chave: Ecocardiografia de stress físico; teste de exercício cardiopulmonar; hipertensão arterial pulmonar latente e oculta e esclerose sistêmica progressiva.

ABSTRACT

Title. Pulmonary arterial hypertension (PAH) and scleroderma: a case control study for functional assessment by ergospirometry and exercise echocardiography.

Background. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients (pts) with progressive systemic sclerosis (ESP)/scleroderma is the main cause of death. The early identification of PAH remains a challenge for the survival and quality of life of this population.

Objective. To assess the functional change, if any, of asymptomatic or non-severely limiting PAH in pts with ESP with stress echocardiography (SE) and cardiopulmonary exercise testing (CPET) conducted simultaneously

Methods. Clinical, cross-sectional, observational, case/control study of patients with ESP vs healthy patients using SE and CPET on a cycle ergometer to study the change in pulmonary artery systolic pressure (PASP), ventilatory reserve, and obtaining maximal exercise pattern, observed by the threshold lactate (LL) and oxygen uptake (VO₂) (peak).

Results. Nineteen patients with ESP (mean 52.58±11.27 years, female 17 (89.5%) had a rest/peak comparison in SE and CPET in equal group size in controls (mean 32.10±6.67, male 17 (89.4%). Exercise duration did not differ 9.2±2.93 vs 10.14±1.78 minutes, and the calculated variables showed: work rate (TT) (Watts) (% Pred) 57.16± 17.39 vs 104.35±29.27; oxygen uptake (VO₂) (peak) 1.23±0.55 vs 2.45±0.7; VO₂ (% pred) 80.21±18.22 vs 99.70±23.66; respiratory coefficient (CR) (peak) 1.10±0.10 vs 1.17±0.09; respiratory equivalent ratio for carbonic gas (VE/VCO₂) 31.90±3.65 vs 23.79±2.64; pulmonary flow acceleration time (ACT) 100.14±10.63 vs 108.86±6.38 (rest), and 81.9±6.54 vs 73.39±5.18 (peak); tricuspid regurgitation velocity (TRV) (m/s) 2.48±0.14 vs 2.08±0.12 (rest) and 3.33±0.32 vs 2.34±0.09 (peak); allowing the calculation of pulmonary artery systolic pressure (PASP) of 33.32±6.49 vs 28.47±3.93 (rest) and 53.34±7.88 vs 43.33±5.49 (peak), p<0.05. There was no significant difference in the ventilatory reserve obtained by the formula ($\dot{V}E_{Max}/MVV$) maximal respiratory equivalent by maximal ventilatory ventilation 1.93±0.60 vs 1.76±0.36 (p=NS).

Conclusions. ACT was superior to TRV during SE-exercise for PASP assessment in which the feasibility of obtaining TRV and quantifying pulmonary artery systolic pressure is lower due to hyperventilation and chest movement on the cycle ergometer. Patients with scleroderma did not discontinue the test due to the pulmonary impairment caused by this disease.

Keywords: exercise echocardiography; ergospirometry; pulmonary arterial hypertension latent and overt and scleroderma

1

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é geralmente uma síndrome grave e limitante que constitui uma área de interesse de estudo para diversos pesquisadores.

O tema conta com a atenção de clínicas especializadas, uma vez que as doenças da circulação pulmonar compõem um campo de atuação tanto de pneumologistas quanto de cardiologistas.

Entre as várias etiologias da HAP secundária às doenças auto-imunes do tecido conjuntivo a esclerose sistêmica progressiva (ESP) ou esclerodermia é a que mais está associada à mesma, embora mereça atenção a forma "primária" muito mais rara, de cunho genético e hereditário, onde o diagnóstico é estabelecido com a exclusão de todas as outras causas.

A ESP é uma doença grave e progressiva caracterizada pela desregulação do sistema imunológico, formação extensa de tecido fibroso e por vasculopatia. Por se tratar de uma das doenças do tecido conjuntivo que apresenta maior mortalidade, por estar associada à HAP, doença pulmonar intersticial (DPI) e cardiopatias adquiridas relacionadas à esta doença (1), será o foco do presente estudo.

A HAP secundária à ESP comumente envolve o coração de uma forma diferente das demais HAP, pois pode haver comprometimento do ventrículo esquerdo (VE) manifestadas por disfunção diastólica relacionada à fibrose miocárdica bem como sobrecargas de pressão ou de volume da câmara, esta última diante da agressão valvular.

Quando este quadro está presente, esses pacientes devem ser diagnosticados por exames de imagem cardíaca além de testes funcionais cardiopulmonares para a obtenção de diversas variáveis dos métodos de análise cardiopulmonar (2). Todos devem também ser submetidos a um cateterismo cardíaco direito minucioso e compreensivo.

Para se diagnosticar precocemente a HAP é indispensável submeter o paciente sob suspeita desta a um teste de *stress*, geralmente, e no caso, um exercício físico programado, dada sua característica fisiológica passível de reprodução.

O conceito do *stress* cardiovascular advém da engenharia de materiais e é largamente utilizada em várias especialidades médicas na sua forma de infusão de fármacos na circulação ou na forma mais fisiológica que é o exercício. Tal como no conceito da engenharia para testar um material ou mesmo uma bomba, a primeira função do coração deve obrigatoriamente ser testada em condição de *stress*, pois só assim a sua função, mas também a

função pulmonar pode ser melhor definida. Logo, o *stress* do exercício é definido como este "desafio" e visa poder desvelar respostas patológicas que não sejam evidentes no repouso. (3)

Mudou também ao longo das décadas desde seu advento, a execução do SE e este passou a incorporar a análise repouso-exercício de cinco parâmetros: a reserva cinética parietal (RCP), isto é, o grau de espessamento sistólico do miocárdio do ventrículo esquerdo (VE) e do ventrículo direito (VD), a reserva contrátil do VE (RCVE), a reserva da velocidade do fluxo diastólico da artéria descendente anterior (RVFD-ADA), o monitoramento das modificações de edema pulmonar por meio da quantificação das linhas-B do ultrassom pulmonar (linhas-B) e a reserva da frequência cardíaca (RFC), constituindo o moderno "protocolo ABCDE" de SE que tem importância diagnóstica e prognóstica. (4),(5)

A avaliação das respostas metabólicas, ventilatórias, cardiovasculares e subjetivas obtidas durante o exercício dinâmico, é importante porque a análise de todos os parâmetros daí provenientes identifica as bases da intolerância ao esforço (se predominantemente pulmonar ou cardíaca) e tem um importante potencial diagnóstico e prognóstico, que excede a investigação isolada no repouso. (6,7)

Sabe-se que os pacientes com suspeita de HAP em repouso podem mostrar um incremento anormal das pressões pulmonares, desproporcional, em comparação ao incremento de fluxo durante o exercício dinâmico e têm uma maior probabilidade de desenvolver sucessivamente HAP no *stress*. (8), (9)

Para tanto, recomendações sobre o uso clínico do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), a ergoespirometria, são importantes para avaliação de intolerância ao exercício, de intervenções terapêuticas e do prognóstico. (10)

As diretrizes do *American College of Cardiology and American Heart Association* (ACC/AHA, 2011) apontam uma indicação de adequação "incerta" (2c) para a avaliação da HAP durante exercício na suspeita desta e valores normais de pressão arterial pulmonar (PAP) calculadas ao ecocardiograma de repouso (11).

As recomendações recentes da *European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography* (ASE-EACVI, 2017) propõem a utilização de stress-ecocardiograma (SE) de esforço para avaliar a resposta da PAP nos pacientes com dispneia e/ou risco aumentado de HAP (12). É também sugerido integrar a medição da PAP

com a do débito cardíaco (DC), bem como da duração do exercício, para haver um índice mais confiável da reserva vascular pulmonar (RVP) (12).

Assim sendo, a idealização de uma forma mais assertiva para a investigação da HAP, através de avaliação SE com o TECP, de uma maneira conjunta, avaliando e compilando os dados advindos de métodos já amplamente conhecidos, pode ser de importância neste contexto específico.

EMBASAMENTO TEÓRICO

2.1 ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA

A ESP ou esclerodermia (palavra derivada do grego, skleros: duro e derma: pele) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, que se caracteriza por fibrose ou endurecimento da pele e dos órgãos internos, responsável pelas alterações funcionais característica da doença. (13), (14), (15)

É uma doença complexa com grau variável de envolvimento sistêmico, que pode acometer pequenos vasos sanguíneos e gerar auto anticorpos, afeta pessoas de todas as partes do mundo, cuja causa é obscura e complexa. (13,14), (15) Acredita-se que apesar de obscura, alguns mecanismos de ação, fatores genéticos, ambientais e imunológicos que se relacionam a distúrbios intrínsecos da célula endotelial e fibroblastos, podem estar relacionados ao seu desenvolvimento. (13)

A prevalência da ESP é de 1 a 5:1000 indivíduos/ano. Nos Estados Unidos da América (EUA), a sua incidência é de aproximadamente 67 pacientes do sexo masculino e 265 do sexo feminino por 100.000 indivíduos/ano, podendo haver uma predileção pelas mulheres, apresentando-se em até quatro vezes mais frequentemente do que homens, com manifestação principalmente na quarta ou quinta década de vida. (13,16)

No Brasil, um estudo descreveu no ano de 2014, a incidência de ESP em Campo Grande (MS) de 11,9 por um milhão/habitantes e com prevalência de 105,6 por milhão/habitantes. (17)

A ESP se subdivide em esclerose sistêmica limitada e difusa e está relacionada com a extensão do comprometimento cutâneo. A esclerose sistêmica difusa afeta a pele e os órgãos internos do organismo, a forma limitada afeta uma área mais restrita da pele e o acrônimo CREST (calcinose, Raynaud, esôfago, esclerodactilia, teleangiectasias) define um grupo de pacientes. (13,14)

Existe a possibilidade do envolvimento de vários órgãos e sistemas na ESP, dentre eles, o coração, rins, trato gastrointestinal e sistema muscular esquelético, bem como a circulação pulmonar também pode ser afetada na forma de HAP. (13,16)

O diagnóstico de ESP é eminentemente clínico, sendo a biópsia de pele raramente necessária (13) e após a confirmação da ESP segue investigação com ecocardiograma (ECO), TECP e testes funcionais pulmonares (TFP). (1)

Os TFP são úteis na investigação de HAP pois podem determinar padrões de doença pulmonar intersticial que acarretam HAP. Essa investigação é feita através da medição da capacidade vital funcional (CVF) e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDMO). A proporção de CVF/CDMO $> 1,6$ indica a HAP.(1)

Este rastreamento precisa ser realizado anualmente e a evolução do comprometimento dos órgãos-alvo deve compor um registro sistemático do paciente, pois o diagnóstico precoce de envolvimento cardiovascular e pulmonar influencia o curso clínico e prognóstico da doença. (1,18)

2.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR E ESCLERODERMIA

A HAP é uma síndrome clínica e hemodinâmica caracterizada pela remodelação proliferativa de artérias pulmonares de pequenos calibres. Essas alterações resultam no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os seus níveis pressóricos, provocando a sobrecarga do ventrículo direito (VD) e comprometendo a sobrevida (19,20).

A HAP na ESP é uma das complicações vasculares mais graves, mais frequentes e o prognóstico é pior. (16) Possui uma prevalência de 35 casos por milhão de habitantes (IC 95%, 13-65). (16)

A HAP afeta pessoas de todas as faixas etárias e grupos étnicos, embora a maior prevalência seja observada em mulheres adultas que pode ocorrer associada a condições médicas subjacentes, ou exclusivamente ligada à circulação pulmonar. (21,22)

A etiologia da HAP, no contexto da ESP, pode ser extremamente heterogênea, sendo bastante comum que em um determinado paciente, vários mecanismos possam atuar juntos, assim sendo, a HAP pode se manifestar com um amplo espectro de fenótipos diferentes. (16)

As definições hemodinâmicas da HAP, foram recentemente atualizadas durante o *VI Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar* realizado em Nice (França, 2018), com redução para uma PAP média (PMAP) para um patamar > 20 mmHg, como contexto de uma resistência vascular pulmonar (RVP) elevada ≥ 3 unidades Wood (UW) e pressões diastólicas do VE normais, isto é ≤ 12 mmHg medidas por cateterismo cardíaco do ventrículo direito com o cateter encunhado para medição da pressão capilar pulmonar (CAT VD). (16,21)

Geralmente há um tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico chamado de tempo de latência da HAP, em que a elevação da PSAP pode estar oculta e a identificação da doença em seu estágio inicial, através da avaliação da capacidade de exercício, variáveis ecocardiográficas, medidas hemodinâmicas ao cat VD, bem como utilização da classe funcional da New York Heart Association (NYHA), gera marcadores utilizados na avaliação e na definição prognóstica dos pacientes com HAP. (1,19,20,23,24)

2.3 ECOCARDIOGRAFIA

O ECO é um método diagnóstico que utiliza as características das ondas magnéticas do ultrassom (comprimento de onda > 20.000 ciclos/segundo) para obtenção de imagens cardíacas. Com ECO é possível obter e estimar a probabilidade de HAP pela medição da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) e/ou através do tempo de aceleração do fluxo para a artéria pulmonar (TAC) na via de saída do ventrículo direito (VD). Ambas nos permitem estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP).

No caso de se dispor da VRT isso é realizado calculando a diferença de pressão entre o átrio direito (AD) e o VD pela VRT em m/s usando a equação de *Bernoulli* simplificada e adicionando a pressão AD (PAD) a esse valor. (25) A pressão AD varia na dependência da volemia, da reserva diastólica VD, da PSAP, das pericardiopatias, do ritmo cardíaco e respiratório e da higidez da válvula tricúspide. Todas estas considerações têm que ser levadas em conta, mas a estimativa da pressão da veia cava inferior (VCI) pode ser feita e rotineiramente é quantificada pela visualização e pela variação dinâmica do seu diâmetro quando adequadamente observada e visualizada pelos cortes subcostais.

A VRT é classificada em m/s e as diretrizes europeias recomendam considerá-la ao invés de estimar e de se proceder ao cálculo da PSAP pela equação de Bernouille. Assim, se classifica com 3 níveis: um valor $\leq 2,8$ m/s, ou não mensurável; 2,9 - 3,4 m/s, e VRT $> 3,4$ m/s atribuindo-se um risco baixo, intermediário ou alto de HAP. (23–25)

Evidências atuais vêm recomendando o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) na avaliação prognóstica e de intervenções terapêuticas em doenças pulmonares e cardíacas (23). E com isso vem emergindo também, diferentes aplicações para a ECO, no intuito de avaliar a HAP no SE induzido pelo exercício aeróbico que é fisiológico. (26)

2.4 TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR.

O TECP agrega a análise de variáveis ventilatórias, gases expirados e oximetria à interpretação clínica e eletrocardiográfica do teste ergométrico convencional. (27)

A resposta cardiovascular ao exercício visa principalmente aumentar o fornecimento de oxigênio (O_2) ao músculo em atividade. O exercício físico envolve sempre um aumento da demanda que é retirada dos substratos energéticos (metabolismos aeróbio e anaeróbio, o último ao fim obtendo o organismo a partir dos ácidos graxos). O metabolismo a partir do ciclo de Krebs que é glicolítico, é o primeiro e imediato fornecedor das necessidades orgânicas de suprimento de energia para a contração muscular e essa energia provém na grande maioria na sua forma de adenosina trifosfato (ATP). (6,28) Ocorre que o metabolismo via ciclo de Krebs é muitíssimo mais eficaz do que aquele obtido por seu recrutamento a partir dos ácidos graxos. (29,30)

O ATP armazenado e disponibilizado, embora em grande quantidade, fica retido no retículo sarcoplasmático, no citoplasma do miócito, rapidamente sendo degradado, combinando-se com vários receptores extracelulares é limitado devido à alta demanda para manutenção de todas as funções celulares da célula miocárdica como a contração, e relaxamento, as atividades citossômicas e da membrana celular, as bombas de íons vinculadas tanto à atividade eletrofisiológica do miócito e do miocárdio no seu conjunto e, adicionalmente, é necessário para aquilo que se denominou chamar *was and repair* (que em tradução livre é encerrar e limpar) e que mantém o miócito vivo. (6)

Para exercícios incrementais limitados por sintomas, as interpretações de mudanças induzidas pelo TECP, como pico de captação de O_2 (VO_2), VO_2 no limiar de lactato, a inclinação da relação ventilação-produção de gás carbônico (CO_2) e a presença da dessaturação arterial de O_2 demonstraram ter um poder na avaliação prognóstica dos pacientes. (31)

Neste sentido, busca-se com uma utilização do SE associado ao TECP a avaliação combinada dos dois sistemas, o respiratório e o circulatório, podendo inclusive estratificar os níveis da pressão sistólica da artéria pulmonar e seus distúrbios associados à esclerodermia.

JUSTIFICATIVA

O presente estudo justifica-se para buscar investigar em uma população brasileira (estudo clínico, transversal, unicêntrico, caso-controle), a aplicabilidade de dois métodos diagnósticos - a SE e o TECP - com suas coletas de dados multiparamétricos, na investigação precoce da HAP em indivíduos com diagnóstico de ESP que estão em acompanhamento no ambulatório especializado de esclerodermia do Serviço de Reumatologia - HCPA (AESP - SReu - HCPA) em Porto Alegre (RS), Brasil, com intenção de sistematizar a abordagem desta população.

A European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography (ASE-EACVI, 2017), and The American Thoracic Society/American College of Chest Physicians (ATS/ACCP - 2003) produziram documentos que incluem o Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, e descrevem a aplicabilidade do TECP e suas evidências de diagnóstico e no manejo da HAP.

OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar as respostas funcionais cardiopulmonares ao exercício em pacientes com diagnóstico de ESP de uma forma não invasiva com SE e o TECP simultaneamente conduzidos, com vistas ao diagnóstico mais precoce e à estratificação da HAP.

4.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Buscar avaliar através do SE e da TECP os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à interrupção do exercício por dispnéia e exaustão.

MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA sob número CAAE Nº 63787417.2.1001.5327 no dia 01/12/2017 (Anexo 1), pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), através do parecer número 2.368.480 em 08/11/2017, e, também, por se tratar de parte de um estudo multicêntrico internacional advindo da Itália originariamente, neste País sob o número 148 do *Comitato Etico Lazio-1*, na data de 16 de julho de 2016 (*Clinical trials.Gov Identifier NCT 030.49995*).

O Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi sempre por mim (NMQ) lido e discutido minuciosamente com todos os voluntários que receberam uma cópia de igual teor e os mesmos estão arquivados e à disposição de toda e qualquer autoridade que autorizou a presente pesquisa clínica. (Anexo 2).

5.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo clínico, transversal, observacional, caso/controle realizado na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia (UFP - SPneumo - HCPA), em indivíduos com ESP em acompanhamento regular no Ambulatório de esclerose sistêmica progressiva do Serviço de Reumatologia do mesmo hospital (AESP - SReu - HCPA), submetidos a SE e TECP simultaneamente.

5.3 INDIVÍDUOS DE PESQUISA

Indivíduos em acompanhamento regular no AESP - SReu - HCPA, Porto Alegre (RS), com diagnóstico de ESP e HAP secundária ESP constituindo o grupo caso. Todos receberam um laudo com o retorno das informações pertinentes dos exames SE e TCLE e tais documentos foram encaminhados a todos os médicos responsáveis pela assistência no nível institucional do HCPA.

O grupo controle incluiu 19 voluntários recrutados por oferta pública, em sua grande maioria alunos de graduação da UFRGS e demais indivíduos alheios ao HCPA/UFRGS e que atenderam critérios de inclusão (saudáveis em todos os requisitos) bem como de exclusão e

que são abaixo apresentados, tendo todos eles recebido cópias dos seus laudos de exames para encaminhamento aos seus médicos assistentes.

5.3.1 Critérios de inclusão

- ESP atendidos no AESP - SReu - HCPA (n = 19) com Idade > 18 até 76 anos aptos a realizar exercícios no cicloergômetro e com boa janela acústica ecocardiográfica em repouso e em exercício;
- Voluntários saudáveis (n =19);
- Terem concordado e assinado o TCLE.

5.3.2 Critérios de exclusão

- Comorbidades com limitação prognóstica, como câncer avançado com expectativa de vida < 1 ano;
- Limitações de mobilidade impossibilitando a realização do exercício físico no cicloergômetro;
- Existência de comprometimento pulmonar grave a ponto de comprometer o desempenho no exercício, exceto diagnóstico de HAP;
- Gravidez ou puerpério e amamentação;
- Não concordância na assinatura do TCLE.

5.4 LOGÍSTICA DA COLETA DE DADOS

Por se tratar de um estudo clínico transversal caso-controle foi precedido da análise dos prontuários realizada pelos pesquisadores (NMQ, MART) em dia ou momento anterior ao dia da consulta, com a finalidade de identificar dados gerais pertinentes.

No dia da consulta de rotina nesse AESP - SReu - HCPA, ocorria o convite para participação do estudo, quando eram apresentados os objetivos da pesquisa e esclarecidas dúvidas sobre o processo.

O agendamento da ECO, do SE e da TECP obedeceu à escala de horários disponíveis no UFP - SPneumo - HCPA.

Na data dos exames procedeu-se sempre coleta de dados biométricos gerais como sexo, idade, peso, altura, pressão arterial (PA), frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), oximetria digital, classe funcional da New York Heart Association (NYHA), cálculo da área da superfície corporal (ASC), índice de massa corporal (IMC), caracterização das doenças prévias como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM) e histórico de tabagismo ativo.

Para obtenção do IMC, (32) utilizou-se a fórmula: peso (Kg) / altura (m) x Altura (m), e ASC através do método de DuBois (33) $ASC = 0,007184 \times Altura^{0,725} \times Peso^{0,425}$.

Antes da submissão ao exercício todos fizeram um exame com semiologia cardiológica minuciosa e um ECO basal, provas de função pulmonar (PFP) / espirometria sem broncodilatadores para coleta de dados iniciais da reserva pulmonar.

A submissão ao exercício através do TECP sucedeu-se e o registro e a captura das imagens em um estudo completo do ECO e depois as do SE foi feita com comparação repouso-pico do exercício, este sempre definido por dados do TECP e percepção de fadiga através da escala de Borg. (6)

Em todos os voluntários buscou-se atingir um grau de conforto com respeito à sua integridade física e emocional, o que de fato ocorreu durante toda a coleta dos dados e execução dos exames.

Todos os exames foram realizados nas mesmas instalações, UFP - SPneumo - HCPA, no turno vespertino entre 13:00 - 16:00 horas com intervalo > 2 horas pós prandial. O ambiente climatizado, forneceu temperaturas com variação de 21-24 graus centígrados.

Os dados cardiopulmonares de ambos os testes SE e TECP, os relatórios (laudos) gerados através do programa da TECP bem como das imagens cardíacas, foram armazenadas em arquivos nos discos rígidos dos equipamentos abaixo citados, sendo todas essas variáveis catalogadas sem a identificação dos voluntários da pesquisa, e a seguir salvas em formato digital no iCloud ou no Google Drive e foram submetidos subsequentemente à análise e compilação por profissionais treinados, certificados pelas Sociedades brasileiras e independentes, que não participaram da fase de coleta.

O armazenamento dos dados gerados, seguiu as orientações previstas na Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD). (34)

5.4.1 Teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

O equipamento para realização do TECP é utilizado rotineiramente em testes convencionais estando disponível na UFP - SPneumo - HCPA, é um cicloergômetro de freio eletrônico (Corival ®, Lode, Groningen, Netherlands) que utiliza um sistema computadorizado Vmax 229d® (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA) para registro dos resultados.

O equipamento, assim como seu sistema computadorizado, era calibrado antes da execução do teste, de acordo com o protocolo institucional e registros da ação armazenados com data e horário de conferência, em arquivo no próprio Setor da UFP - SPneumo - HCPA. Esta calibração se faz necessária, a fim de garantir medições mais precisas e reproduzíveis. A calibração do equipamento, assim como a condução do exame de ergoespirometria, foi realizada pelos pesquisadores (NMQ, MART), após treinamento direcionado para tal.

O participante realizava provas de função pulmonar (PFP)/espirometria para obtenção de variáveis basais utilizadas no TECP. A PFP ocorria com o participante na posição sentada, um *clip* nasal era colocado para auxílio no desempenho das manobras, o bocal descartável e esterilizado era acoplado ao sensor de fluxo e então eram disparados os comandos de inspiração e expiração forçadas, até obtenção de curvas respiratórias de bom padrão, obedecendo um limiar de regularidade entre elas.

O protocolo incremental de rampa foi empregado no TECP, com aumento gradual de carga durante a realização do exame que variou de 5-25 Watts/min. A definição da carga, era avaliada de acordo com o que melhor se adaptava ao quadro clínico apresentado pelo participante, através da anamnese, avaliação física preliminar e análise indireta de curvas respiratórias durante o PFP.

A duração do exame não foi pré-definida, porém, o tempo de 7-10 minutos de exercício foi estipulado para uma boa eficácia da avaliação, com aceitação mínima de 4-6 minutos. (6) Cada participante necessitava manter o mesmo nível de rendimento, atribuídos

ao incremento de carga, até o limite definido pela sua percepção de fadiga, tanto respiratório, quanto de fadiga muscular.

Para quantificar o esforço, utilizou-se a escala de Borg. (6) A avaliação foi realizada antes, durante e após o término de cada teste, para auxiliar na complementação de dados objetivos e subjetivos de força declarada.

Imediatamente antes do início do exercício em cicloergômetro, ocorria a monitorização cardíaca com 12 derivações e monitorização acoplada ao aparelho de ECO, oximetria, ajuste de manguito para avaliação de pressão arterial não invasiva (PNI), além do ajuste da máscara com a vedação adequada e a instalação do pneumotacógrafo.

Iniciado o teste, nos primeiros 2 minutos o participante permanecia parado e avaliações de fluxo iniciais do TECP eram obtidas, tais como o volume minuto expirado ($\dot{V}E$), consumo de O_2 (VO_2), liberação de CO_2 (VCO_2), coeficiente respiratório (CR), assim como análise e monitoramento do eletrocardiograma (ECG), da pressão arterial (PA) e da saturação periférica de oxigênio (SpO_2).

Nos 2-3 minutos seguintes, o aquecimento, iniciou-se o exercício, sem incremento de carga, para possíveis ajustes e adaptação no cicloergômetro. Passado o período iniciou-se exercício em posição sentada.

Durante todo o TECP eram registradas minuto a minuto os diversos parâmetros do TECP bem como eram obtidas imagens ao ECO, registrando-se no disco rígido dos equipamentos. A cada 2 minutos, era verificado e registrado a PNI e escala de Borg e quando o participante sinalizava o desejo de encerrar o exame, iniciava-se o período de recuperação pelos próximos 5 minutos subsequentes, com a manutenção das monitorizações e registros a cada minuto.

Os parâmetros foram tabulados logo após cada exame de TECP nos diferentes períodos e armazenada para posterior análise para acompanhamento.

Buscou-se determinar o seguinte:

- VO_2 , VCO_2 , Taxa de trabalho (TT), Pulso do O_2 , $\dot{V}E$ máx, Pico CO_2 , Pico VO_2 , Pico CR (Coeficiente respiratório).
- Existência de limiar lactato (LL), com suas respectivas correlações de acordo com VO_2/LL , VCO_2/LL , CR/LL , $\dot{V}E/LL$.
- Relação do limiar anaeróbio com $\dot{V}E$ e VCO_2 , através das taxas relativas a

$$\Delta \dot{V}E/VO_2 \text{ LL e } \Delta \dot{V}E/VCO_2 \text{ LL.}$$

- Eventual pico no VO_2 diante de um aumento na carga de esforço (VO_2/TT).
- Equivalentes ventilatórios: Razão entre a taxa ventilatória instantânea e a taxa de captação de O_2 e liberação de CO_2 ($\dot{V}E/VO_2$ e $\dot{V}E/VCO_2$).

Todos estes dados compõem uma fina e completa gama de variáveis para análise do desempenho dos indivíduos desta pesquisa pelo TECP. (2,6)

5.4.2 SE de exercício em cicloergômetro

Utilizaram-se equipamentos comercialmente disponíveis para obtenção dos ECOs basais tais como Philips EPIQ 7 model com transdutor X5-1 5 MHz, IE 33 (Philips, Medical Systems, Andover, MA, USA) com transdutores phased-array 2.5-3.5 e 4 MHz Vivid 7 (GE Healthcare, USA, manufaturados em Horten, Norway) com transdutores standardizados.

Para casos com imagens que foram passíveis de análise com realização do SE durante TECP sempre que possível utilizaram-se equipamentos portáteis, muito adequados para serem deslocados ao redor dos indivíduos sentados em cicloergômetro bem como para estudo da ultrassonografia pulmonar, como por exemplo o SonoSite (FUJIFILM SonoSite, Inc. Bothell, WA 98021 USA, Triple Transducer Connect), com a utilização de transdutor cardíaco (Modelo P21, 5-1 MHz, Scan Depth 35cm).

Previamente à realização do TECP os participantes tinham feito uma avaliação cardiológica, de semiologia cardíaca, somando-se ao ECO basal, por outro pesquisador em posição convencional em decúbito lateral esquerdo com obtenção de imagens segundo as diretrizes atualizadas da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), sendo o ecocardiografista habilitado pelo Departamento de Imagem Cardíaca (DIC-SBC). Utilizou-se sempre o mesmo protocolo para SE de exercício universalmente utilizado. (35)

Próximo ao pico do esforço, observada através da elevação dos índices respiratórios do TECP e percepção de esforço e fadiga através da escala de Borg, (6) registraram-se as imagens do ECO que foram continuamente obtidas em todo o exame com as janelas tecnicamente possíveis, o que incluiu em todos os casos no mínimo três delas (apical, parasternal e subcostal), para averiguar os dados no pico do *stress*.

As variáveis adquiridas no SE durante os TECP, as mesmas do ECO basal, foram registradas em todos os participantes do presente estudo e só foram analisados os casos em que as imagens foram tecnicamente adequadas.

A resposta da PSAP, foi calculada a partir da velocidade regurgitante tricúspide (VRT), utilizando equação de *Bernoulli simplificada* (gradiente pressórico = $VRT^2 \times 4$). Quando a PSAP não foi calculada e na ausência de registro de Doppler espectral contínuo com boa qualidade para análise, mediu-se o tempo de aceleração pulmonar (TAC), através do fluxo da via de saída do VD, imediatamente abaixo da válvula pulmonar, utilizando a equação (PSAP = 134 - (0,9 X TAC)). (36)

Outras variáveis medidas foram calculadas como: volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF), dimensões das câmaras, FE (Teichholz) e Simpson biplanar, espessuras septal (S) e da parede posterior (PP, mm), massa VE, índice de massa VE, e espessura relativa da parede posterior (ERP) e para classificação da geometria do VE seguiu os preceitos já descritos em literatura. (37)

O débito cardíaco (DC) foi estimado em repouso e pico no SE para normalizarem-se os achados calculados da PSAP porque incrementos do DC acarretam elevação da mesma em indivíduos de ambos os grupos caso e controle. (38,39)

A variável descritora da contratilidade, a força ou elastância VE foi calculada conforme publicação prévia. (40)

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram descritos como média \pm desvio padrão (para as variáveis de distribuição normal), mediana e intervalo interquartil (para as variáveis de distribuição assimétricas).

O Teste T, foi utilizado para estabelecer a comparação entre os grupos de variáveis independentes que assumem igualdade das variâncias e o Mann-Whitney U Test para os casos que não assumem a igualdade das variâncias. O Teste Qui quadrado de Pearson foi utilizado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos.

Para comparação entre grupos e momentos do TECP/SE, utilizou-se GE com distribuição normal ou GAMA e post hoc de Bonferroni. Um $p < 0,05$ foi considerado significativo, e demonstrado através de sistema de letras.

As análises estatísticas foram efetuadas com o software Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc., Chicago, Illinois, version 18).

REFERÊNCIAS

1. Adrovic A, Oztunc F, Barut K, Koka A, Gojak R, Sahin S, et al. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2015 Aug 22;15(4):30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2015.596>
2. Yazbek P Jr, Carvalho RT de, Sabbag LM dos S, Battistella LR. Ergoespirometria. Teste de esforço cardiopulmonar, metodologia e interpretação. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2021 Nov 21];71(5):719–24. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5fPX7GqQksnG8WyHWj6wVgK/?lang=pt&format=pdf>
3. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Apr;35(16):1033–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh350>
4. Picano E, Zagatina A, Wierzbowska-Drabik K, Borguezan Daros C, D'Andrea A, Ciampi Q. Sustainability and Versatility of the ABCDE Protocol for Stress Echocardiography. *J Clin Med Res* [Internet]. 2020 Sep 30;9(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103184>
5. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Oct 1;42(37):3869–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab493>
6. [No title] [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_140_45_99%20Teste%20do%20exercicio%20cardiopulmonar.pdf
7. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS de, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 Nov;107(5):467–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160171>
8. Gargani L, Pignone A, Agoston G, Moreo A, Capati E, Badano LP, et al. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a multicenter study. *Am Heart J* [Internet]. 2013 Feb;165(2):200–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.10.020>
9. Argiento P, Vanderpool RR, Mulè M, Russo MG, D'Alto M, Bossone E, et al. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest* [Internet]. 2012 Nov;142(5):1158–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0071>
10. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recomendações sobre o uso dos testes de exercício na prática clínica. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2007 Jul;13(4):628–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30370-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30370-6)
11. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force,

- American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Mar 1;57(9):1126–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.002>
12. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography [Internet]. Vol. 30, *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017. p. 101–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.10.016>
 13. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/cop0004_17_06_2008.html
 14. Esclerodermia [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/esclerodermia/>
 15. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2017 Sep 30;26(145). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0056-2017>
 16. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, Loffredo S, Abete P, Petretta M, et al. Pulmonary Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis: The Right Diagnosis for the Right Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jun 22;21(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21124430>
 17. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MR da, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* [Internet]. 2017 Mar;57(2):107–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.005>
 18. Pope JE. Pulmonary arterial hypertension in scleroderma: care gaps in screening. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 Jun 6;19(1):128. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1347-4>
 19. Website [Internet]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>
 20. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Dec

- 8];33(3):155–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.09.015>
21. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019 Sep 30 [cited 2021 Dec 8];28(153). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/28/153/190023.abstract>
 22. O que é hipertensão arterial pulmonar? Quais suas causas? Quais seus sintomas? – BVS Atenção Primária em Saúde [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://aps.bvs.br/aps/o-que-e-hipertensao-arterial-pulmonar-quais-suas-causas-quais-seu-s-sintomas/>
 23. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Sep;95(9):1978–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>
 24. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2017 Feb 3;114(5):73–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0073>
 25. Leha A, Hellenkamp K, Unsöld B, Mushemi-Blake S, Shah AM, Hasenfuß G, et al. A machine learning approach for the prediction of pulmonary hypertension. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 25;14(10):e0224453. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224453>
 26. Picano E, Ciampi Q, Citro R, D’Andrea A, Scali MC, Cortigiani L, et al. Stress echo 2020: the international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2017 Jan 18;15(1):3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12947-016-0092-1>
 27. Guimarães JI, Stein R, Vilas-Boas F. Normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria [Internet]. Vol. 80, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003. p. 457–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2003000400011>
 28. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Donghi V, Alfonzetti E, Gaeta M, et al. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining $\Delta VO_2/\Delta$ Work Rate flattening: insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2014 Sep;7(5):782–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001061>
 29. Greenwell AA, Gopal K, Ussher JR. Myocardial Energy Metabolism in Non-ischemic Cardiomyopathy. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Sep 16;11:570421. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.570421>
 30. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease [Internet]. Vol. 90, *Physiological Reviews*. 2010. p. 207–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>

31. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice [Internet]. Vol. 29, *European Respiratory Journal*. 2006. p. 185–209. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00046906>
32. Saadati HM, Sabour S, Mansournia MA, Mehrabi Y, Nazari SSH. O Efeito Direto do Índice de Massa Corporal nos Resultados Cardiovasculares entre Participantes sem Obesidade Central pela Estimativa por Máxima Verossimilhança Direcionada [Internet]. Vol. 116, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021. p. 879–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200231>
33. Bois DD, Bois EFD. A height-weight formula to estimate the surface area of man [Internet]. Vol. 13, *Experimental Biology and Medicine*. 1916. p. 77–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-13-45>
34. Garcia LR, Aguilera-Fernandes E, Gonçalves RAM, Pereira-Barretto MR. Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD): Guia de implantação [Internet]. Editora Blucher; 2020. 128 p. Available from: <https://play.google.com/store/books/details?id=IS3sDwAAQBAJ>
35. Picano E. Stress Echocardiography [Internet]. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-20958-6>
36. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography [Internet]. Saunders W.B.; 2018. 592 p. Available from: https://books.google.com/books/about/Textbook_of_Clinical_Echocardiography.html?hl=&id=GAhLswEACAAJ
37. Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 Oct 2;40(7):1311–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02105-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02105-8)
38. Junior RCB, Leão BCC de. Monitorização do débito cardíaco: vantagens e desvantagens dos métodos disponíveis. *Rev Assoc Med Minas Gerais* [Internet]. [cited 2021 Dec 8];20(2):29–45. Available from: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1015>
39. Ferrara F, Zhou X, Gargani L, Wierzbowska-Drabik K, Vríz O, Fadel BM, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2019 Mar 4;21(4):22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-019-1109-9>
40. Torres MAR, Texeira TF, Camarozano AC, Bellagamba CCA, Quevedo NM, Junior AIH, et al. The value of a simplified approach to end-systolic volume measurement for assessment of left ventricular contractile reserve during stress-echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019 Jun;35(6):1019–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-019-01599-5>

ARTIGO CIENTÍFICO

**HIPERTENSÃO PULMONAR E ESCLERODERMIA: UM ESTUDO
CASO-CONTROLE DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL PELA ERGOESPIROMETRIA
E ECOCARDIOGRAFIA DE ESFORÇO**

Natália Moraes de Quevedo¹, Marco Antonio Rodrigues Torres¹

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

* Autor para correspondência

Natália Moraes de Quevedo

Rua Dom Vital 248 - Apto 407B

CEP: 90660-030

Bairro Glória

Porto Alegre - RS

Brasil.

RESUMO

Título. Hipertensão pulmonar e esclerodermia: um estudo caso controle da avaliação funcional pela ergoespirometria e ecocardiografia de esforço.

Embasamento. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pacientes (pcts) com esclerose sistêmica progressiva (ESP)/esclerodermia é a principal causa de morte. A identificação precoce da HAP permanece um desafio para a sobrevida e qualidade de vida dessa população.

Objetivo. Avaliar a alteração funcional, se houver, de HAP assintomática ou não gravemente limitante em pct's com ESP com avaliação de variáveis de ecocardiograma de stress (SE) e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) simultaneamente conduzidos em exercício com bicicleta ergométrica.

Métodos. Estudo clínico, transversal, observacional, caso/controle de pct's com ESP vs saudáveis através de SE e TECP em cicloergômetro, avaliando principalmente a alteração da pressão sistólica artéria pulmonar (PSAP), reserva ventilatória e obtenção de padrão de exercício máximo, observada pelo limiar de lactato (LL) e captação de oxigênio (VO₂) (pico).

Resultados. Dezenove pct's com ESP (média 52,58±11,27 anos, sexo feminino 17 (89.5%), grupo caso, foram comparados em repouso/pico no SE e TECP. Igual número de voluntários sadios, os controles (média 32,10±6,67, sexo masculino 17 (89.4%) foi estudado. A duração do exercício não diferiu (caso) 9,2±2,93 vs (controle) 10,14±1,78 min, e as variáveis calculadas exibiram: taxa de trabalho (TT) (Watts) (% Pred) 57,16±17,39 vs 104,35±29,27; captação de oxigênio (VO₂) (pico) 1,23±0,55 vs 2,45±0,7; VO₂ (% pred) 80,21±18,22 vs 99,70±23,66; coeficiente respiratório (CR) (pico) 1,10±0,10 vs 1,17±0,09; razão equivalente respiratório pelo gás carbono (VE/VCO₂) 31.90±3.65 vs 23.79±2.64; tempo aceleração fluxo pulmonar (TAC) 100,14±10,63 vs 108,86±6,38 (repouso) e 81.9±6,54 vs 73,39±5,18 (pico); velocidade regurgitação tricúspide (VRT) (m/s) 2.48±0.14 vs 2.08±0.12 (repouso) e 3,33±0.32 vs 2.34±0.09 (pico); permitindo o cálculo da pressão sistólica artéria pulmonar (PSAP) de 33.32±6.49 vs 28.47±3.93 (repouso) e 53.34±7.88 vs 43.33±5.49 (pico), p<0.05. Não houve diferença significativa na reserva ventilatória obtida pela fórmula ($\dot{V}E \text{ Máx}/VVM$) equivalente respiratório máximo pela ventilação ventilatória máxima 1,93±0,60 vs 1,76±0,36 (p=NS).

Conclusões. O TAC foi superior à VRT durante o SE-exercício para avaliação da PSAP em que a exequibilidade da obtenção da VRT e quantificação da pressão sistólica da artéria pulmonar é menor devido à hiperventilação e movimentação do tórax no cicloergômetro. Os pacientes com esclerodermia não interromperam o teste devido ao comprometimento pulmonar causado por esta doença.

Palavras-chave: ecocardiografia de stress físico; teste de exercício cardiopulmonar; hipertensão arterial pulmonar latente e oculta e esclerose sistêmica progressiva.

ABSTRACT

Title. Pulmonary arterial hypertension (PAH) and scleroderma: a case control study for functional assessment by ergospirometry and exercise echocardiography.

Background. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients (pts) with progressive systemic sclerosis (ESP)/scleroderma is the main cause of death. The early identification of PAH remains a challenge for the survival and quality of life of this population.

Objective. To assess the functional change, if any, of asymptomatic or non-severely limiting PAH in pts with ESP with stress echocardiography (SE) and cardiopulmonary exercise testing (CPET) conducted simultaneously

Methods. Clinical, cross-sectional, observational, case/control study of patients with ESP vs healthy patients using SE and CPET on a cycle ergometer to study the change in pulmonary artery systolic pressure (PASP), ventilatory reserve, and obtaining maximal exercise pattern, observed by the threshold lactate (LL) and oxygen uptake (VO₂) (peak).

Results. Nineteen patients with ESP (mean 52.58±11.27 years, female 17 (89.5%) had a rest/peak comparison in SE and CPET in equal group size in controls (mean 32.10±6.67, male 17 (89.4%). Exercise duration did not differ 9.2±2.93 vs 10.14±1.78 minutes, and the calculated variables showed: work rate (TT) (Watts) (% Pred) 57.16± 17.39 vs 104.35±29.27; oxygen uptake (VO₂) (peak) 1.23±0.55 vs 2.45±0.7; VO₂ (% pred) 80.21±18.22 vs 99.70±23.66; respiratory coefficient (CR) (peak) 1.10±0.10 vs 1.17±0.09; respiratory equivalent ratio for carbonic gas (VE/VCO₂) 31.90±3.65 vs 23.79±2.64; pulmonary flow acceleration time (ACT) 100.14±10.63 vs 108.86±6.38 (rest), and 81.9±6.54 vs 73.39±5.18 (peak); tricuspid regurgitation velocity (TRV) (m/s) 2.48±0.14 vs 2.08±0.12 (rest) and 3.33±0.32 vs 2.34±0.09 (peak); allowing the calculation of pulmonary artery systolic pressure (PASP) of 33.32±6.49 vs 28.47±3.93 (rest) and 53.34±7.88 vs 43.33±5.49 (peak), p<0.05. There was no significant difference in the ventilatory reserve obtained by the formula (VE Max/MVV) maximal respiratory equivalent by maximal ventilatory ventilation 1.93±0.60 vs 1.76±0.36 (p=NS).

Conclusions. ACT was superior to TRV during SE-exercise for PASP assessment in which the feasibility of obtaining TRV and quantifying pulmonary artery systolic pressure is lower due to hyperventilation and chest movement on the cycle ergometer. Patients with scleroderma did not discontinue the test due to the pulmonary impairment caused by this disease.

Keywords: exercise echocardiography; ergospirometry; pulmonary arterial hypertension latent and overt and scleroderma

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome de um grupo de comorbidades em geral graves e limitantes. Ela constitui na atualidade uma área de interesse de estudo para diversos pesquisadores. (1)

Dentre as várias etiologias da HAP merece especial atenção a dita "primária" de cunho genético e hereditário onde o diagnóstico é estabelecido após a exclusão de todas as outras causas. (2)

A HAP secundária às doenças auto-imunes do tecido conjuntivo das quais a esclerose sistêmica progressiva (ESP) ou esclerodermia é a que mais aparece associada à mesma é uma doença grave e progressiva caracterizada pela desregulação do sistema imunológico além de formação extensa de tecido fibroso e por vasculopatia. (3-5)

A HAP da ESP acomete comumente o coração, os pulmões e o esôfago de uma maneira diferente dos demais órgãos e sistemas e os pacientes devem ser avaliados por exames incluindo os de imagem cardíaca como o ecocardiograma (ECO) e testes funcionais cardiopulmonares como a ergoespirometria ou teste de exercício cardiopulmonar

Desvelar respostas patológicas que não sejam evidentes no repouso são o grande ambiente de pesquisa inovadora nesta área (6) e este conceito foi derivado dos aprendizados da engenharia na área de materiais.

O risco de desenvolver HAP na ESP frequentemente será definido no exercício dinâmico, segundo que, em algumas diretrizes, o exercício recomendado para o acompanhamento e evolução da mesma. (7,8).

O ecocardiograma de stress (do termo em inglês *stress echocardiography*, SE) é indicado para a investigação de crescente número de cardiopatias, dentre as que apresentam maior necessidade de abordagem terapêutica precoce, desde a identificação pré-clínica de portadores assintomáticos de HAP até a estratificação de risco nos pacientes em fase de doença avançada. (9,10)

Este estudo caso-controle visa avaliar por SE e TECP uma população de portadores desta grave doença do tecido conectivo atendidas no Ambulatório de Esclerose Sistêmica Progressiva do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Amb ESP - SReu - HCPA) que fizeram um exame combinado e simultâneo de SE e TECP na Unidade de

Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (UFP - SPneu - HCPA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho: Estudo clínico, transversal, observacional, caso/controlado realizado na UFP - SPneu - HCPA com portadores de ESP submetidos a SE e TECP.

Comitê de ética em pesquisa: Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA sob número CAAE N° 63787417.2.1001.5327 no dia 01/12/2017; pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), através do parecer número 2.368.480 em 08/11/2017, e por se tratar de um estudo multicêntrico internacional originariamente advindo da Itália, neste País sob o número 148 do *Comitato Etico Lazio-1*, na data de 16 de julho de 2016 (*Clinical trials.Gov Identifier NCT 030.49995*). O TCLE foi lido por mim (NMQ) e discutido minuciosamente com todos os voluntários que o assinaram e receberam uma cópia de igual teor.

Indivíduos da pesquisa: Os pacientes estavam em acompanhamento regular no Amb ESP - SReu - HCPA, com diagnóstico de ESP e risco de HAP constituindo. O grupo controle incluiu 19 voluntários recrutados por oferta pública (saudáveis em todos os aspectos clínicos e laboratoriais de rotina). A seleção ocorreu de acordo com critérios de inclusão propostos: Idade 18 - 76 anos capazes de realizar exercícios no cicloergômetro para o TECP e com boa janela acústica para ECO e SE, concordância com a assinatura do TCLE, ausência de limitações de mobilidade que pudessem impossibilitar realização do exercício físico, bem como de comorbidades com limitação prognóstica inferior a 1 ano, como por exemplo, câncer avançado. Exceto diagnóstico de HAP nenhum apresentava grave comprometimento do sistema respiratório e nenhum estava em período de gravidez ou puerpério e amamentação.

O SE e o TECP foram realizados em todos os indivíduos protocolados e agendados para estes exames e as variáveis-alvo das análises foram coletadas pelos mesmos pesquisadores (NMQ, MART), porém, submetidas à análise por observadores independentes

TECP ou Ergoespirometria: O equipamento para realização do TECP foi um cicloergômetro de freio eletrônico (Corival®, Lode, Groningen, Netherlands), utilizando um sistema computadorizado Vmax 229d® (Carefusion, Yorba Linda, CA, USA) para registro

dos resultados e calibrado antes do teste, com registro e armazenamento da ação. O participante realizava inicialmente provas de função pulmonar (PFP)/espirometria para obtenção de variáveis basais utilizadas no TECP. O protocolo incremental de rampa foi empregado para todos os participantes no TECP e o tempo de 7-10 minutos de exercício foi estipulado para uma boa eficácia da avaliação, com aceitação mínima de 4-6 minutos. (11,12) Manteve-se sempre o mesmo nível de rendimento atribuído ao incremento de carga até o limite definido pela sua percepção de fadiga respiratória e/ou muscular. Para quantificar o esforço usou-se a escala de Borg. (11) Buscou-se determinar principalmente: $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, taxa de trabalho (TT), $\dot{V}E$ max, pico CO_2 , pico $\dot{V}O_2$, pico coeficiente respiratório (CR), limiar lactato (LL), entre outros. (11,12)

SE de exercício: Utilizou-se frequentemente equipamento portátil (FUJIFILM SonoSite, Inc. Bothell, WA 98021 USA, triple transducer connect - modelo P21, 5-1 MHz, scan depth 35 cm) para facilitar o deslocamento ao redor da bicicleta ergométrica com os indivíduos em posição sentada. Os participantes, no momento imediatamente anterior ao teste, eram submetidos a um ECO em posição padronizada realizado por ecocardiografista habilitado pelo Departamento de imagem cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIC-SBC). Imagens em suas várias vistas e cortes foram obtidas durante todo o período de exercício e no pico, registraram-se com as janelas tecnicamente de melhor qualidade, incluindo, em todos os casos, no mínimo três delas (apical, parasternal e subcostal). A resposta da PSAP foi calculada a partir da velocidade regurgitante tricúspide (VRT) utilizando equação de *Bernoulli* simplificada. Quando este não era possível procedeu-se à avaliação do tempo de aceleração pulmonar (TAC) do fluxo da via de saída do ventrículo direito (VD) imediatamente abaixo da válvula pulmonar utilizando-se a equação $(PSAP = 134 - (0,9 \times TAC))$. (13)

Foram também realizadas outras medidas que permitiram coleta de dados e as imagens salvas no disco rígido do equipamento, analisadas por pesquisador (AIH) habilitado e aprovado em controle de qualidade no projeto multicêntrico do SE-2020, que inclui o presente estudo. (14)

Análise estatística: Os dados obtidos foram descritos como média \pm desvio padrão (para as variáveis de distribuição normal), mediana e intervalo interquartil (para as variáveis de distribuição assimétricas). O Teste T foi utilizado para estabelecer a comparação entre os

grupos de variáveis independentes que assumem igualdade das variâncias e o Mann-Whitney U Test, foi o escolhido para os casos que não assumem a igualdade das variâncias. O Teste Qui quadrado de Pearson foi utilizado para comparar as variáveis categóricas entre os grupos. Para comparação entre grupos e momentos utilizou-se GE com distribuição normal ou GAMA e post hoc de Bonferroni. Um $p < 0,05$ foi considerado significativo e demonstrado através de sistema de letras. As análises estatísticas foram efetuadas com o software Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc., Chicago, Illinois, version 18).

RESULTADOS

No Amb ESP - SReu - HCPA foram acompanhados 147 pacientes de alto risco de HAP associada e nenhum com doença conectiva mista, entre Junho/2019 - Fevereiro/2020, quando 51 deles foram entrevistados e seus prontuários minuciosamente examinados por dois pesquisadores, sendo considerados possíveis participantes do estudo (critérios de inclusão atendidos), porém, apenas 19 demonstraram interesse e disponibilidade para participar do estudo, assinando portanto o TCLE (grupo caso). O grupo controle incluiu 19 voluntários saudáveis recrutados por oferta pública. Nos pacientes com HAP diagnosticada excluíram-se os que apresentavam as formas idiopáticas, cardiopatias congênitas e tromboembolismo pulmonar crônico (TEP).

Embora os grupos apresentem diferenças de acordo com a idade média e ASC, não são discordantes na prevalência de HAS e DM. No entanto, observa-se que no grupo de ESP e risco de HAP ocorreu maior prevalência de mulheres, assim como ASC média.

O grupo caso, sendo o de risco de HAP, teve em contrapartida ao controle, alta prevalência de tabagismo, com 2 ativos (10,5%), 5 ex- tabagistas (26,3%) e 12 (63%) não tabagistas.

As características clínicas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas dos grupos.

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor de P
Sexo			< 0,001
Masculino n° (%)	2 (10,5%)	17 (89,4%)	
Feminino n° (%)	17 (89,5%)	2 (10,5%)	
Idade (anos)	52,58 ± 11,27	32,10 ± 6,67	< 0,001
IMC	25,04 ± 4,23	25,36 ± 2,72	0,778
ASC (m ²)	1,64 ± 0,17	1,95 ± 0,21	< 0,001
Hipertensão arterial n° (%)	3(15,8%)	1(5,3%)	0,392
Diabetes mellitus n° (%)	1 (5,3%)	0 (0%)	0,487
Tabagistas			0,004
Ativos n° (%)	2 (10,5%)	0 (0%)	
Não tabagistas n° (%)	12 (63,2%)	19 (100%)	
Ex-tabagistas n° (%)	5 (26,3%)	0 (0%)	

Dados expressos como média±desvio padrão.

IMC: Índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal.

Estatisticamente significativo, quando valor de P < 0,05.

Fonte: Elaboração própria.

As medicações em uso são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Medicamentos em uso pelos indivíduos com risco de HAP e ESP (casos) e sem risco (controle).

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P
Associação Terapias Medicamentosas			< 0,001
Nenhum, n° (%)	2 (10,5)	18 (94,7)	
Apenas 1, n° (%)	10 (52,6)	1 (5,3)	
2, n° (%)	4 (21,1)	0	
3, n° (%)	3 (15,8)	0	
Grupos Medicamentos ou Medicamento			
IECA, n° (%)	4 (21,1)	0	0,047
Sartan, n° (%)	0	0	
Antagonista aldosterona, n° (%)	0	0	
Diurético, n° (%)	2 (10,5)	1 (5,3)	0,605
Digitais n° (%)	0	0	
Bloqueador canal cálcio, n° (%)	7 (36,8)	0	0,003
Nitrato, n° (%)	0	0	
Aspirina n° (%)	4 (21,1)	0	0,047
Antiplaquetários, n° (%)	0	0	

Continuação

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P
Anticoagulantes, n° (%)	0	0	
Amiodarona, n° (%)	0	0	
Sildenafil, n° (%)	4 (21,1)	0	0,047
Metotrexato, n° (%)	5 (26,3)	0	0,002

IECA = Inibidores da enzima conversora de angiotensina;

Estatisticamente significativo para $P < 0,05$.

Fonte: Elaboração própria.

Os grupos diferiram quanto ao uso de medicamentos e apenas 1 indivíduo do grupo controle era usuário de diuréticos.

A Tabela 3 demonstra achados do TECP.

Tabela 3- Parâmetros relacionados à ergoespirometria, comparação entre os grupos.

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P
Espirometria			
CVF (L)	2,98 ± 0,85	4,63 ± 1,24	< 0,001
VEF1 (L)	2,33 ± 0,82	3,74 ± 0,93	< 0,001
CVF/VEF1 (L)	77,4 ± 10,61	81,58 ± 6,30	0,143
VVM (L)	93,24 ± 32,80	149,89 ± 37,41	< 0,001
VE Máx/VVM (Reserva Pulmonar) (L)	1,93 ± 0,60	1,76 ± 0,36	0,304
Ergoespirometria			
TT (Watts) (% Pred)	57,16 ± 17,39	104,35 ± 29,27	< 0,001
Tempo de Exercício (min)	9,2 ± 2,93	10,14 ± 1,78	0,237
VCO ₂ (L/min)	1,20 ± 0,44	2,95 ± 0,64	< 0,001
VO ₂ (L/min)	1,23 ± 0,55	2,45 ± 0,70	< 0,001
VO ₂ (L/min) (% Pred)	80,21 ± 18,22	99,70 ± 23,66	0,007
O ₂ Pulso (mL/beats)	95,64 ± 22,49	119,68 ± 35,46	0,018
FR (mrpm) (% Pred)	88,21 ± 16,65	80,50 ± 14,90	0,136
VE Máx. (L/min) (% Pred)	73,95 ± 20,07	78,79 ± 18,31	0,442
CR (Pico)	1,10 ± 0,10	1,17 ± 0,09	0,036
PET CO ₂ (Pico)	34,95 ± 3,35	42,71 ± 4,19	< 0,001
PET O ₂ (Pico)	116,48 ± 4,12	110,88 ± 4,53	< 0,001
Slope VE/VO ₂ LL (N)	36,5(30,75 - 39,25) (10)	25 (23,25 - 28) (19)	< 0,001
Slope VE/VCO ₂ LL (N)	34,50 (32,25 - 44) (10)	27,50 (25,5 - 29) (19)	< 0,001
VO ₂ (L/min) LL (N)	0,68 ± 0,30 (10)	1,38 ± 0,41 (19)	< 0,001
VCO ₂ (L/min) LL (N)	0,72 ± 0,36 (10)	1,31 ± 0,49 (19)	0,003

Continuação

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P
CR LL (N)	0,99 ± 0,10 (10)	0,93 ± 0,10 (19)	0,169
ṠE (L/min) LL (N)	23,38 ± 8,33 (10)	35,72 ± 11,36 (19)	0,007
Δ VO ₂ /ΔTT	9,09 ± 2,08	10,65 ± 1,00	0,007
Δ ṠE/ΔVCO ₂	31,90 ± 3,65	23,79 ± 2,64	< 0,001
Escala Borg Stress			
Dispneia	5 (4 - 7)	7 (4 - 7)	0,879
Fadiga Pernas	7 (5 - 9)	8,5 (6 - 10)	0,258

Dados expressos como média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

Definição das abreviaturas: CVF - Capacidade Vital Forçada; ṠEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VVM - Ventilação voluntária máxima (ṠEF1*40); N - número efetivo de participantes da análise; Pred - predito; ṠE - volume minuto expirado, VO₂ - consumo de oxigênio (O₂); VCO₂ - liberação de gás carbônico (CO₂); CR = coeficiente respiratório (relação entre O₂ consumido e CO₂ produzido); FR - frequência respiratória; TT - taxa de trabalho; LL - limiar de lactato; Δ - razão do repouso para o pico do exercício; PETCO₂ - pressão expiratória final de dióxido de carbono; PET O₂ - pressão expiratória final de oxigênio; ṠE/VCO₂ - equivalente ventilatório para dióxido de carbono; VO₂/TT - equivalente de oxigênio para o trabalho; ṠE/VO₂ - equivalente ventilatório para oxigênio;

Estatisticamente significativo, quando valor de P < 0,05.

Fonte: Elaboração própria.

Com TECP/ergoespirometria em cicloergômetro permitimo-nos avaliar a capacidade ventilatória, onde, inicialmente, a análise do nível de trabalho atingido e o tempo trazem informações de eficiência do teste. Os pacientes atingiram um nível de trabalho (Watts) abaixo do 60% do previsto, apesar de que o exercício se mostrou efetivo e seu esforço demonstrou resultados de VO₂ acima de 80% do previsto e um tempo de exercício igual a 9,20 ± 2,93 vs 10,14 ± 1,78 min, P=0,237.

Tais resultados não se associaram com uma pressão arterial sistólica (PAS) mais elevada em ambos os grupos (146,84 ± 16,00 vs 155,50 ± 14,68 mmHg), mas quando analisamos os momentos do TECP (repouso e pico do stress), verificamos p < 0,001 (interação = 0,124). Os achados hemodinâmicos obtidos durante o TECP com SE, são descritos na tabela 4.

Tabela 4 - TECP - parâmetros hemodinâmicos entre grupos, momentos e interação.

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P		
			Grupos	Momentos	Interação
PAS (mmHg)			0,158	< 0,001	0,124
Repouso	115,37 ± 9,70	117,25 ± 9,93			
Stress	146,84 ± 16,00	155,50 ± 14,68			
PAD (mmHg)			0,031	< 0,001	0,834
Repouso	72,26 ± 8,82	75,75 ± 7,12			
Stress	89,47 ± 7,97	94,50 ± 6,04			
SpO ₂ (%)			0,243	0,001	0,029
Repouso	98,21 ± 1,47Aa	96,75 ± 2,19Ba			
Stress	96,32 ± 3,01Ab	96,35 ± 1,89Aa			
FC (bpm) (%)	82 ± 10,83	87,85 ± 12,99	0,019		
FC (bpm)			0,099	< 0,001	< 0,001
Repouso	83,05±2,76Aa	80±3,47Aa			
Stress	139±5,09Ab	170,80±2,72Bb			
Recuperação	110,26±5,49Ac	116±4,66Ac			

Dados expressos como média ± erro padrão.

Definição das abreviaturas: PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; SpO₂ - saturação periférica de oxigênio; FC - frequência cardíaca.

Grupos - caso/controle; Momentos - repouso/stress; Interação - comparação entre grupos e momentos.

Sistema de letras: maiúsculas - comparação entre grupos em cada momento; minúsculas - comparação entre momentos em cada grupo; médias significativamente diferentes - letras diferentes.

Estatisticamente significativo, quando valor de P < 0,05.

Fonte: Elaboração própria.

A Figura 1 apresenta o percentual dos preditos no TECP para ambos os grupos mostrando que o consumo de oxigênio (VO₂, L/min) bem como a taxa de trabalho (TT) foram significativamente diferentes, porém, a frequência respiratória e o volume minuto expirado máximo ($\dot{V}E$ máx) não o foram quando da comparação entre os grupos.

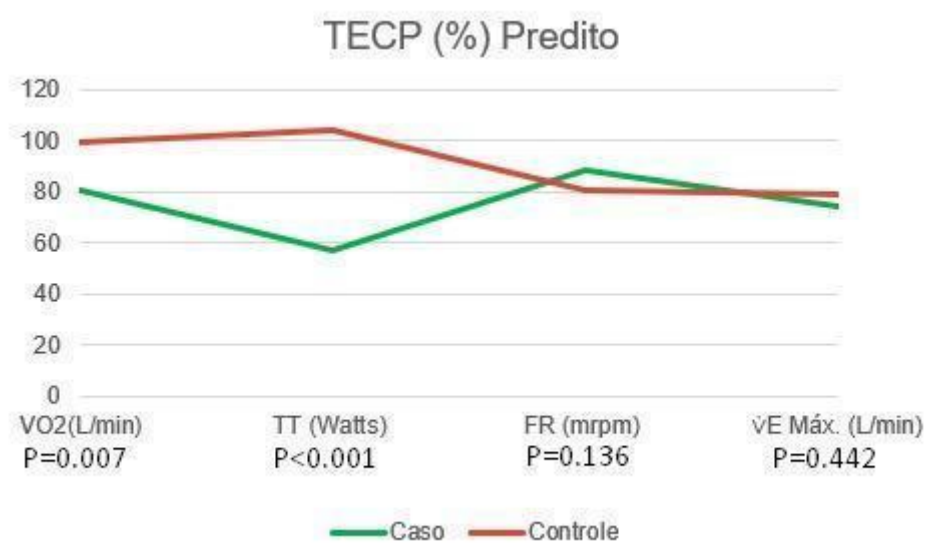


Figura 1 - Gráfico demonstra através da porcentagem do predito, variáveis do TECP e seus respectivos valores de P. Valores são estatisticamente significativos para $P < 0,05$.

Definição das abreviaturas: $\dot{V}E$ máx- volume minuto expirado máximo, VO_2 - consumo de oxigênio (O_2); FR - frequência respiratória; TT - taxa de trabalho.

Fonte: Elaboração própria.

O limiar de lactato com identificação do VO_2 pico foi obtido em 53% no grupo caso e 100% no grupo controle. Este limiar também pode ser obtido quando ocorre a quebra de linearidade do $\dot{V}E/VO_2$ e foi identificado em 100% dos participantes, o que demonstrou diferença estatística ($P < 0,001$).

A análise da produção de lactato, por ser maior em exercícios intensos em relação ao repouso, pode fornecer informações do metabolismo e constitui, provavelmente, o melhor parâmetro que discrimina o desempenho e resistência ao exercício.

A saturação de oxigênio, se apresenta como um fator de limitação e/ou suspensão do exercício quando $< 80\%$. Nesta avaliação não foi identificada queda significativa para suspensão do teste, porém, mostrou ser significativa tal queda, quando comparada entre os momentos de repouso e pico do stress nos pacientes do grupo caso.

Em ambos os grupos, houve um percentual de FC atingido, acima de 80% ($87,85 \pm 12,99$ vs $82 \pm 10,83$), sendo que no grupo caso, os percentuais atingiram patamares próximos a 90%. Ainda sobre a FC, independentemente do grupo, a interação repouso-pico-recuperação foi significativa.

Os achados da frequência cardíaca (FC), são descritos na figura 2, embora não tenha sido verificada uma diferença no tempo de duração do exercício e na FC em repouso igual a

83,05±2,76 versus 80±3,47, no pico do exercício a FC diferiu significativamente e foi igual a 139 ± 5,09 vs 170,80 ± 2,72, respectivamente nos indivíduos do grupo caso vs controle.

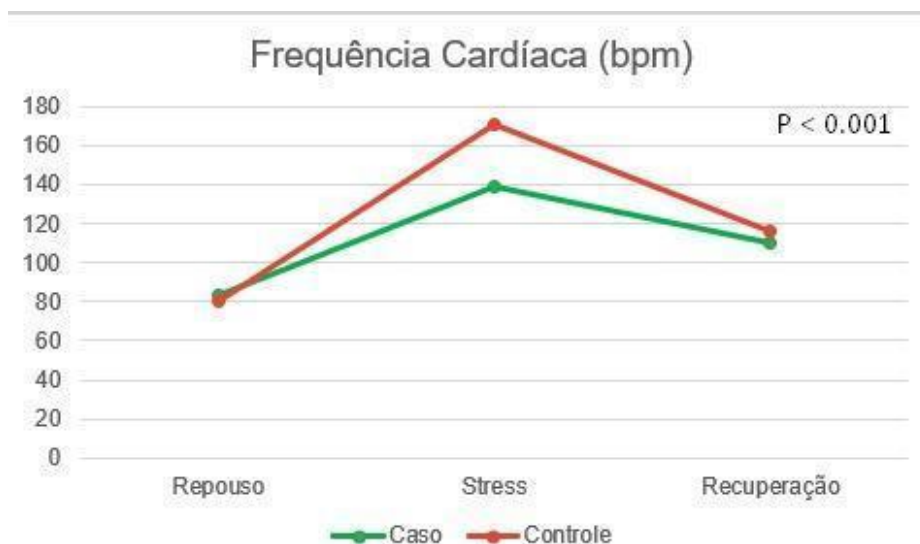


Figura 2 - Gráfico demonstrativo sobre a frequência cardíaca e sua variação de acordo com os momentos, repouso-stress-recuperação. O valor de P utilizado na imagem, descreve a interação entre grupos e momentos, sendo estatisticamente significativo para $P < 0,05$.

Fonte: Elaboração própria.

Os achados do SE são demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5- SE - comparação entre grupos, fase do teste e interação repouso-pico do exercício.

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P		
			Grupos	Momento	Interação
PP (mm)	7,56 ± 0,71	8,01 ± 1,10	0,126		
Septo (mm)	7,58 ± 0,98	8,24 ± 1,22	0,089		
Massa VE (g)	117,03 ± 34,84	129,94 ± 32,45	0,117		
Índice de Massa VE (g/m ²)	71,84 ± 20,62	67,83 ± 19,06	0,986		
Espessura Relativa PP	0,32 ± 0,05	0,34 ± 0,06	0,932		
Geometria VE			-		
0 (nº)	17	15			
1 (nº)	1	4			
2 (nº)	0	0			
3 (nº)	1	0			
RCVE	2,13 ± 1,19	1,86 ± 0,80	0,876		
VSF (mL)			0,247	0,003	0,546
Repouso	28,68±1,64	31,92±2,96			
Stress	21,86±2,43	26,68±3,98			

Continuação

Variável	Caso N=19	Controle N=19	Valor P		
			Grupos	Momento	Interação
VDF (mL)			0,473	0,733	0,877
Repouso	78,15±5,51	85,93±4,82			
Stress	77,10±8,58	82,91±10,84			
FEVE (%)			0,78	< 0,001	0,065
Repouso	61,82±1,79	63,48±2,55			
Stress	71,49±1,99	67,92±2,67			
TAC (m/s)			0,889	< 0,001	0,104
Repouso (N)	100,14±10,63 (13)	108,86±6,38(17)			
Stress (N)	81,97±6,54 (10)	73,39±5,18 (15)			
VRT (m/s)			0,001	0,002	0,099
Repouso (N)	2,48±0,14 (8)	2,08±0,12 (11)			
Stress (N)	3,33±0,32 (8)	2,34±0,09 (11)			
PSAP			0,318	< 0,001	0,832
Repouso (N)	33,32±6,49 (14)	28,47±3,93 (16)			
Stress (N)	53,34±7,88 (14)	43,33±5,49 (19)			
DC			0,313	< 0,001	0,52
Repouso	4,07±0,36	4,43±0,36			
Stress	7,89±1,12	9,60±1,30			
PSAP/DC			0,06	0,575	0,506
Repouso	10,25±2,84	7,08±1,01			
Stress	10,46±2,96	5,61±1,02			

Dados expressos como média ± desvio padrão ou média ± erro padrão quando GE foi utilizado..

Definição das abreviaturas: N - número de participantes; VSF - volume sistólico final; VDF - volume diastólico final; FEVE - fração ejeção do ventrículo esquerdo; PP - parede posterior VE; VE - ventrículo esquerdo; RCVE - reserva contrátil do ventrículo esquerdo; TAC - tempo de aceleração do fluxo pulmonar; PSAP - pressão sistólica da artéria pulmonar; DC - débito cardíaco. Geometria do VE 0 - Normal; 1 - remodelação concêntrica; 2 - hipertrofia concêntrica; 3 - hipertrofia excêntrica. Grupos - caso/controle; Fase do SE: repouso/stress; Interação - comparação entre grupos e momentos. Estatisticamente significativo para $P < 0,05$.

Fonte: Elaboração própria.

Em relação às respostas do ecocardiograma, associadas ao exercício, pode-se dizer que a avaliação do tempo de aceleração (TAC) e da velocidade tricúspide (VRT) são capazes de estimar a pressão da artéria pulmonar (PSAP). (2,16) Em nosso estudo, a estimativa da PSAP teve como prioridade a utilização da VRT e quando esta não foi possível, utilizou-se o TAC. Esta avaliação mostrou que houve aumento significativo da PSAP quando comparados os momentos (repouso/stress), em ambos os grupos, porém, sem diferença significativa quando realizada uma interação entre grupos e momentos.

Alguns estudos vêm descrevendo que com a comparação entre a PSAP e o débito cardíaco (DC), a PSAP/DC pode prever o desenvolvimento futuro de HAP em pacientes com doença do tecido conjuntivo. Porém em nosso estudo, esta relação não foi significativa. (10,17)

A exequibilidade para obtenção de parâmetros ecocardiográficos no pico do SE com a bicicleta ergométrica foi boa, obtendo-se medidas da VRT no grupo caso em 42% dos pacientes e da TAC em 53% versus os indivíduos normais do grupo controle, 58% para a VRT e 78% de TAC. Quando a combinação de ambas as variáveis é levada em conta, conseguiu-se obter, com o protocolo e a logística utilizada, uma estimativa da PSAP em ambos os grupos igual a 73% versus 100% respectivamente.

A variabilidade das medidas dos parâmetros do ECO é baixa e está reportada por meio do coeficiente de correlação intraclasse, sendo em repouso respectivamente de 0,96 e 0,99 para o TAC e VRT e no pico do exercício de 0,89 para o TAC e 0,96 para a VRT, como previamente publicado. (18)

Os achados das diferenças da PSAP quando calculadas por tempo de aceleração do fluxo na via de saída do VD através da válvula pulmonar (TAC) e por velocidade da regurgitação tricúspide (VRT) nos grupos caso versus controle. A PSAP nos pacientes do grupo caso variou de $33,32 \pm 6,49$ em repouso para $53,34 \pm 7,88$ no pico do exercício versus $28,47 \pm 3,93$ em repouso para $43,33 \pm 5,49$ no pico do stress físico ($P < 0.001$).

DISCUSSÃO

A HAP é uma complicação grave e comum na ESP. (10) Frequentemente só é medicada em fase tardia em que a resistência arterial pulmonar aumentada já induziu sobrecarga das cavidades cardíacas acometendo o VD que é uma câmara não habilitada para o manejo de hipertensão com aumento da pós carga da pequena circulação e o diagnóstico mais precoce na fase latente, oculta, pode conduzir o pneumologista a tratá-la mais precocemente.

Neste estudo, ficou documentada uma exequibilidade razoável das medições da VRT durante SE de exercício com o protocolo TRACT, mesmo tendo o ecocardiografista buscado vistas e fases respiratórias diferentes, o que pode ter limitado especialmente as mudanças repouso-exercício nas VRT nos indivíduos sem HAP.

Em contrapartida, a exequibilidade da TAC foi muito boa também nos indivíduos do grupo controle permitindo à dupla VRT mais a TAC 100% de mensurações com o cálculo da PSAP em exercício em todos os voluntários deste grupo controle. (17)

Nosso achado já é conhecido e está de acordo com publicações prévias que destacam a ECO como o exame mais utilizado para avaliação não invasiva das pressões da circulação pulmonar e se baseia no fluxo fisiológico normalmente presente em todos os examinandos, detectável com uma abordagem em múltiplas vistas e com a alta qualidade das vistas subcostais do ECO. (18–20)

Alguns estudos mostraram que pacientes apresentaram um incremento de fluxo diferente na artéria pulmonar, quando submetidos à SE. Os achados da ECO já sendo bem estabelecidos, o significado e indicações do SE- exercício nestes grupo de pacientes ainda não são contemplados nas atuais diretrizes, tais achados ainda não estão bem definidos bem como o seu significado no contexto clínico, demandando novos estudos até que a identificação precoce da HAP na ESP seja uma certeza. (18,20)

A correlação da VRT com a TAC já está reportada e é boa com protocolo TRACT e a associação de ambas as mensurações da VRT mais TAC (em inglês TR plus ACT) foi publicado recentemente. (17)

Já está também publicado que a VRT-stress e TAC-stress se correlacionaram melhor que seus valores de repouso com PSAP obtidos por cateterismo das câmaras cardíacas direitas e da circulação pulmonar (cat VD), e inclusive já sabemos que a VRT é melhor relacionada com a PSAP, enquanto que a TAC associa-se melhor com a PMAP. (17)

Dentre as variáveis do TECP de interesse para a presente pesquisa destaca-se no diagnóstico diferencial de dispnéia a reserva ventilatória (VE/VVM). (21)

Comparação com estudos prévios. Atualmente, a indicação baseada em diretrizes da SE (*stress echocardiography, SE*) e do teste cardiopulmonar de exercício (TECP) não são propostas como escolha indispensáveis nos pacientes com HAP. (10)

Nossos achados são consistentes com publicações recentes (17) e também com uma meta-análise de oito estudos com comparação de dados de VRT, TAC e de Cat VD, que mostraram uma exequibilidade de VRT em repouso em torno de 50%, podendo oscilar entre 24% a 86%, em contraste com uma exequibilidade de TAC >90%. (17,22)

Revisamos, adicionalmente, a variabilidade das medições pela VRT e concluímos que ela é muito grande, maior ainda em repouso e, a partir de uma abordagem de múltiplas vistas, cinco diferentes medições foram realizadas em 65 pacientes, dos quais 83% tinham HAP. Obtivemos como resultado a aceitação de um pico maior de VRT em 32% dos pacientes em comparação com a vista apical focada no VD, que é sempre utilizada, o que questiona a estratégia de uma vista e uma medição de um parâmetro apenas para cálculo da PSAP como sendo a melhor estratégia neste estudo que documentou tão significativa variabilidade da VRT quando medida por diferentes vistas. (23)

Sabe-se que o SE-exercício realizado em cicloergômetro é mais eficaz para a aquisição do ECO e se apresenta com aferição mais precisa de dados hemodinâmicos (como na tomada da PA), pois o tronco não apresenta tanta instabilidade e mobilidade durante o exercício, se comparado à esteira ergométrica, sendo também mais seguro para os pacientes. (11)

Os achados seguem os de outros estudos, mesmo não sendo totalmente concordantes com todos eles, porém adiciona dados às evidências muito limitadas até aqui publicadas, indicando que no SE-exercício, a combinação de VRT com a TAC (protocolo TRACT) permite a avaliação da PSAP em praticamente todos os pacientes na fase de repouso e no pico do SE-exercício.

Os achados do presente estudo trazem importantes dados adicionais por terem sido feitos em indivíduos de grupos caso e controle em exercício continuado com avaliação dos gases expirados combinados no TECP com SE-exercício em pacientes sentados em bicicleta ergométrica, cujas imagens foram contínua e ininterruptamente obtidas em todos os participantes, o que nos permitiu cálculos de variáveis adicionais.

Nossos dados demonstram concordância com estudos prévios mostrando uma boa-para-excelente correlação entre VRT e TAC em repouso (24), e uma excelente concordância entre TAC e VRT em repouso, identificando respostas anormais durante SE-exercício em algumas séries limitadas de pacientes com HAP oculta ou na fase pré-clínica. (25)

Implicações clínicas. Consensos recentes de *experts* recomendam VRT como um índice de importância primordial e o TAC um parâmetro complementar. (26) Uma das razões desta regra auxiliar é a falta de dados até este momento, embora esta situação esteja em

mudança. (22) A abordagem integrada do protocolo TRACT permite-nos obter informações com o TAC em quase todos os pacientes mesmo quando a VRT não pode ser obtida. O TAC também fornece um discernimento acerca da PMAP que o TAC que com ela se correlaciona, inclusive melhor que com a VRT.

Limitações: O tamanho da amostra foi pequeno porque muitos pacientes do Amb ESP - SReu HCPA não foram incluídos no estudo, o que constitui a principal limitação do estudo, que, contudo, foi o primeiro da nossa série sobre o tema que preocupou-se, desde sempre, na exequibilidade de obtenção das variáveis TAC e VRT para aferição da PSAP em repouso-pico do SE-exercício, enquanto estágios consecutivos de avaliação cardíaca com SE e pulmonar com TECP. O ecocardiografista também não estava cegado para as condições do estudo, pois o incremento da FC está no cerne da metodologia do exercício físico.

A aquisição das variáveis analisadas não foi simultânea, mas os dados foram registrados de uma maneira sequencial. Ademais, para estimação da PSAP baseada na VRT para todos os estágios do teste, adicionou-se o valor da pressão do AD de acordo com o diâmetro e a colapsibilidade medida em repouso, que foi relacionada aos embaraços da avaliação acurada das modificações da veia cava inferior (VCI) durante as alterações respiratórias e a taquipnéia.

Registra-se que para as avaliações não foi aplicada uma injeção de contraste (exemplo, os de bolhas como as suspensões injetáveis de microesferas de albumina sérica humana em suspensão ou de solução salina agitada) para magnificar o sinal Doppler e facilitar o registro da VRT, já que esta manobra requer injeções intravenosas, a fim de evitar complicações adicionais em um exame que demandaria maior duração do teste em execução pela equipe do ecocardiografista.

Estudos futuros: O presente estudo é parte de um multicêntrico, o SE 2020, e este artigo é um dos deste projeto coroado com muitos resultados. Os dados aqui apresentados eventualmente poderão ser adicionados ao "estudo mãe" que coletou em > 60 laboratórios de ECO em > 20 países. Os desfechos estarão sendo computados, analisados e publicados a partir de 31/12/2023 para a totalidade do protocolo ABCDE, do qual o protocolo TRACT, aqui utilizado, faz parte. (27)

Um novo estudo multicêntrico, o SE 2030 já está em andamento e esta área de investigação com o protocolo TRACT já se encontra contemplada no "Projeto SE 2030". (28)

CONCLUSÕES

O TAC foi superior à VRT durante o SE-exercício para avaliação da PSAP em que a exequibilidade da obtenção da VRT e quantificação da pressão sistólica da artéria pulmonar é menor devido à hiperventilação e movimentação do tórax no cicloergômetro. Os pacientes com esclerodermia não interromperam o teste devido ao comprometimento pulmonar causado por esta doença.

Apesar de a amostra ter se revelado relativamente pequena, as nossas conclusões podem indicar a necessidade de estudos futuros com intuito de com o uso de SE e do TECP diagnosticar e iniciar mais precocemente o uso de medicamentos para evitar as temíveis complicações consequentes ao aumento da resistência vascular pulmonar com redução da sobrevida nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e esclerose sistêmica progressiva.

REFERÊNCIAS

1. Website [Internet]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>
2. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Sep;95(9):1978–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>
3. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/cop0004_17_06_2008.html
4. Esclerodermia [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/esclerodermia/>
5. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2017 Sep 30;26(145). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0056-2017>
6. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Apr;35(16):1033–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh350>
7. Gargani L, Pignone A, Agoston G, Moreo A, Capati E, Badano LP, et al. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a multicenter study. *Am Heart J* [Internet]. 2013 Feb;165(2):200–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.10.020>
8. Argiento P, Vanderpool RR, Mulè M, Russo MG, D'Alto M, Bossone E, et al. Exercise

- stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest* [Internet]. 2012 Nov;142(5):1158–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0071>
9. Cherneva Z, Cherneva R. O Papel da Ecocardiografia sob Estresse na Detecção Precoce de Disfunção Diastólica em Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Não Grave [Internet]. Vol. 116, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021. p. 259–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20190623>
 10. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019 Sep 30;28(153). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0023-2019>
 11. [No title] [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_140_45_99%20Teste%20do%20exercicio%20cardiopulmonar.pdf
 12. Jr PY, Yazbek P Jr, de Carvalho RT, dos Santos Sabbag LM, Battistella LR. Ergoespirometria. Teste de esforço cardiopulmonar, metodologia e interpretação [Internet]. Vol. 71, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x1998001100014>
 13. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography* [Internet]. Saunders W.B.; 2018. 592 p. Available from: https://books.google.com/books/about/Textbook_of_Clinical_Echocardiography.html?hl=&id=GAhLswEACAAJ
 14. Ciampi Q, Picano E, Paterni M, Daros CB, Simova I, de Castro E Silva Pretto JL, et al. Quality control of regional wall motion analysis in stress Echo 2020. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 15;249:479–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.172>
 15. Leha A, Hellenkamp K, Unsöld B, Mushemi-Blake S, Shah AM, Hasenfuß G, et al. A machine learning approach for the prediction of pulmonary hypertension. *PLoS One* [Internet]. 2019 Oct 25;14(10):e0224453. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224453>
 16. Adrovic A, Oztunc F, Barut K, Koka A, Gojak R, Sahin S, et al. The frequency of pulmonary hypertension in patients with juvenile scleroderma. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2015 Aug 22;15(4):30–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2015.596>
 17. Wierzbowska-Drabik K, Picano E, Bossone E, Ciampi Q, Lipiec P, Kasprzak JD. The feasibility and clinical implication of tricuspid regurgitant velocity and pulmonary flow acceleration time evaluation for pulmonary pressure assessment during exercise stress echocardiography [Internet]. Vol. 20, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019. p. 1027–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jez029>
 18. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG, American Society of

- Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007 Sep;20(9):1021–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.07.003>
19. Santoro C, Sorrentino R, Esposito R, Lembo M, Capone V, Rozza F, et al. Cardiopulmonary exercise testing and echocardiographic exam: an useful interaction. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2019 Dec 3;17(1):29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12947-019-0180-0>
 20. Almeida AR, Loureiro MJ, Lopes L, Cotrim C, Lopes L, Repolho D, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in patients with pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2014 Mar;33(3):155–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2013.09.015>
 21. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS de, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 Nov;107(5):467–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160171>
 22. Wang Y-C, Huang C-H, Tu Y-K. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Artery Acceleration Time: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 31, *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018. p. 201–10.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.10.016>
 23. Schneider M, Pistrutto AM, Gerges C, Gerges M, Binder C, Lang I, et al. Multi-view approach for the diagnosis of pulmonary hypertension using transthoracic echocardiography [Internet]. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-017-1279-8>
 24. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, McCabe E, Picard MH, Baggish AL. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2011 Jun;24(6):687–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2011.03.008>
 25. Bossone E, Avelar E, Bach DS, Gillespie B, Rubenfire M, Armstrong WF. Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Card Imaging* [Internet]. 2000 Dec;16(6):429–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1023/a:1010604913656>
 26. Rudski LG, Gargani L, Armstrong WF, Lancellotti P, Lester SJ, Grünig E, et al. Stressing the Cardiopulmonary Vascular System: The Role of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2018 May;31(5):527–50.e11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2018.01.002>
 27. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Oct 1;42(37):3869–78. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab493>

28. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro E Silva Pretto JL, et al. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med Res* [Internet]. 2021 Aug 17;10(16). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10163641>

CONCLUSÕES

O TAC foi superior à VRT durante o SE-exercício para avaliação da PSAP em que a exequibilidade da obtenção da VRT e quantificação da pressão sistólica da artéria pulmonar é menor devido à hiperventilação e movimentação do tórax no cicloergômetro. Os pacientes com esclerodermia não interromperam o teste devido ao comprometimento pulmonar causado por esta doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão arterial pulmonar tem alta incidência na esclerose sistêmica progressiva (esclerodermia) e responde diretamente pela diminuição da sobrevida e piora da qualidade de vida nesta doença do tecido conjuntivo.

O padrão-ouro do diagnóstico desta condição síndrome é a medição das pressões das câmaras cardíacas direitas bem como das pulmonares, da resistência vascular pulmonar e do débito cardíaco.

Devido às necessidades de acompanhamento do tratamento e visando à busca do diagnóstico o mais precoce possível da hipertensão arterial pulmonar na esclerodermia e é rotineiramente feita uma investigação com ecocardiograma convencional, em repouso, com avaliação das medidas da velocidade da regurgitação tricúspide (m/s) o que permite a estratificação da mesma.

O teste cardiopulmonar de exercício, a ergoespirometria, no HCPA, é realizado no serviço de pneumologia com a utilização de cicloergômetro e os ecocardiogramas são feitos rotineiramente no serviço de cardiologia.

A combinação de ambos os testes nunca foi feita antes em nenhum projeto clínico e não é um exame oferecido para o manejo clínico dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar presente, latente ou oculta de qualquer etiologia.

O projeto "SE 2020" um estudo multicêntrico internacional que está aprovado desde 2017 no HCPA inclui como um dos seus subprojetos a investigação dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Trata-se de um projeto cuja fase de protocolar pacientes nos seus 8 subprojetos já terminou em 31/12/2020, mas ele prevê o acompanhamento pacientes protocolados e seus desfechos clínicos até 31/12/2023 e isto vem acontecendo nos diversos Centros participantes, legalmente inscritos e capitaneados pelo HCPA.

Centros estrangeiros que se habilitaram e vêm protocolando pacientes com hipertensão arterial pulmonar estão concentrados particularmente na Polônia, Itália e no Brasil. Com o presente estudo estamos nos juntando aos demais e provavelmente os dados coletados vão emergir em publicações futuras com um significativo e maior número de indivíduos protocolados.

O que nosso estudo traz de original para o "SE 2020" é a realização de estudos sequenciais de ergoespirometria associadamente à ecocardiografia de stress-exercício com os

pacientes em cicloergômetro, sentados, o que difere dos artigos já publicados pelos citados pesquisadores do SE 2020, nos quais em sua grande maioria os examinandos faziam exercício em esteiras ergométricas. O protocolo TRACT com aquisição de ambas as variáveis do ecocardiograma, usadas para quantificação da pressão sistólica arterial pulmonar, que foi motivado pela logística de execução dos teste ergoespirométricos no HCPA, nos parece superior pois com pacientes sentados a obtenção das imagens cardíacas foi possível obtenção de imagens adequadas em todos os voluntários da presente pesquisa tendo sido as imagens repouso-pico do stress obtidas em qualidade e quantidade adequada para análise e o término do projeto com as conclusões acima.

Ficou também constatado que a realização simultânea e obtenção das imagens dos ecocardiogramas em todas as fases do teste de ergoespirometria é factível, perfeitamente reproduzível, não acrescentando nenhum desconforto adicional aos participantes, para o paciente é seguro e vislumbra os mecanismos da interrupção do teste, desde que, é óbvio, seja feito por ecocardiografista e equipe treinados em pesquisas, como esta aqui terminada.

Os autores destacam que como qualquer trabalho científico, ocorreu a mobilização de uma grande e bem disposta equipe sob a liderança da mestrandia e a assistência, em todo o momento, a mais discreta possível, do orientador. Acrescentamos que nada disto teria sido suficiente, sem a boa vontade e o apoio das parcerias estabelecidas, como as do serviço de pneumologia que nos permitiu o uso das instalações da unidade de fisiologia pulmonar, da cirurgia torácica nos cedendo o ecocardiógrafo, da reumatologia nos franqueando acesso supervisionado aos pacientes do ambulatório de esclerose sistêmica progressiva e do serviço de cardiologia, onde muitos pacientes fizeram ecocardiogramas basais por encaminhamento do ambulatório especializado, e a parceria com um ecocardiografista do serviço que também fez a "leitura" independente das imagens obtidas no estudo, além é claro da possibilidade de termos discutido e executado a análise estatística dentro das instalações do próprio HCPA.

O que nossos achados acrescentam às publicações prévias? A resposta é que acrescentam às análises feitas, a realização dos testes ergoespirométricos que são muito mais específicos do que apenas a obtenção das variáveis com os testes ergométricos. Acrescentou também, uma facilitação maior para obtenção das imagens ecocardiográficas, por ter utilizado um equipamento muito fácil de ser manuseado, portátil e de baixo custo, presente em muitos

ambientes diferentes do HCPA, desde a emergência, passando pela terapia intensiva, anestesiologia, nefrologia e com uso preferencial no serviço de radiologia.

Nossos achados corroboram e estão de acordo com estudos prévios que demonstram que a avaliação do tempo de aceleração do fluxo pulmonar através da via de saída do ventrículo direito com o protocolo utilizado, acima definido, é algo realmente importante para os estudos futuros.

Adicionalmente, nossa análise nos possibilitou concluir que a interrupção dos testes por fadiga e dispnéia em alguns casos não foi determinada pela avaliação da reserva pulmonar na presente série caso-controle.

ANEXOS

Anexo 1 - Carta de Aprovação CEP - HCPA.



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 170213

Data da Versão do Projeto: 28/04/2017

Pesquisadores:

MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES
ALTAIR IVORY HEIDEMANN JUNIOR
THAIS FRANCIELE TEXEIRA
CLARISSA CARMONA DE AZEVEDO BELLAGAMBA
CAROLINA BERTOLUCI
DANIELE CAMILA MALTAURO


Título: Stress eco 2020: Exequibilidade e utilidade do ecocardiograma de estresse em outras cardiopatias além da coronáriopatia.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 01 de dezembro de 2017.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CAAE: 63787417.2.1001.5327

Título do Projeto: Stress-eco 2020: exequibilidade e utilidade da ecocardiografia de estresse em outras cardiopatias além da coronariopatia.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é ver se seu coração e sua circulação estão (ou não) funcionando bem. Para isto foi proposto um estudo que inclui pacientes com doenças cardíacas, todos voluntários, que fazem um exame chamado "ecocardiograma de estresse" e que residem em 8 (oito) países, inclusive o Brasil. Esta pesquisa está sendo realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e mais outros 6 (seis) Centros na região sul do Brasil.

Como você é paciente acompanhado num dos Ambulatórios do HCPA e seu médico pediu que você fizesse um "ecocardiograma de estresse" - e este exame é feito de rotina no Serviço de Cardiologia do HCPA -, eu e minha equipe pedimos sua autorização para incluir seus dados do exame, bem como seus dados consultados no prontuário e os obtidos por conversa com seu médico assistente e com seus familiares neste estudo de pesquisa. A equipe de pesquisa acessará no seu prontuário os dados de suas consultas ambulatoriais, exames, internações e todos os acontecimentos relacionados com sua saúde cardíaca por um período de 4 (quatro) anos.

Ao agendar o exame, você já assinou um Termo de Consentimento para ser feito o ecocardiograma de estresse. O médico que vai executar seu exame lhe dará todas as explicações sobre o exame, incluindo riscos e benefícios decorrentes da sua realização.

Não são conhecidos riscos pela sua participação na pesquisa, exceto a possível quebra de confidencialidade dos dados. Entretanto, os pesquisadores utilizarão um código para identificar cada participante do estudo e preservar com sigilo as suas informações.

Você não terá benefícios diretos ao participar da pesquisa. Há, porém benefícios indiretos, já que como neste estudo cerca de 10 mil pessoas serão incluídas, aquilo que for sendo descoberto vai sendo apresentado nos Congressos médicos e publicado nas revistas médicas, e outros médicos o aplicarão nos seus pacientes no Brasil e no mundo.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 1 de 2

Continuação - Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr Marco Antonio Rodrigues Torres, pelo telefone 51 3359-8287 ou 3359-8344 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Endereço: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Santa Cecília – Porto Alegre – RS – CEP: 90035-903. Você também poderá entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) no telefone (61) 3315-5878, telefax: (61) 3315-5879 ou no endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A, 3º Andar, Edifício Ex-INAN – Unidade II – Ministério da Saúde Brasília – DF, durante o horário de atendimento, que é de segunda a sexta-feira das 08h00 às 18h00.

Este Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outro para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 2