

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

DISSERTAÇÃO

**AVALIAÇÃO DO TESTE DO DEGRAU E DO TESTE DE SENTAR E
LEVANTAR E SUA RELAÇÃO COM A CAPACIDADE AERÓBIA DE PICO
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR**

LÍSIA CUNHA CÉ

PORTO ALEGRE, OUTUBRO DE 2023.

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

**AVALIAÇÃO DO TESTE DO DEGRAU E DO TESTE DE SENTAR E
LEVANTAR E SUA RELAÇÃO COM A CAPACIDADE AERÓBIA DE PICO
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR**

LÍSIA CUNHA CÉ

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
DO SUL, COMO REQUISITO PARCIAL PARA O TÍTULO DE MESTRE

ORIENTADOR: DR. MARCELO BASSO GAZZANA

CO-ORIENTADOR: DR. DANILO CORTOZI BERTON

PORTO ALEGRE, OUTUBRO DE 2023.

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Cé, Lísia Cunha
Avaliação do Teste do Degrau e do Teste de Sentar e
Levantar e sua relação com a Capacidade Aeróbia de
Pico em pacientes com Hipertensão Pulmonar / Lísia
Cunha Cé. -- 2023.
93 f.
Orientador: Marcelo Basso Gazzana.

Coorientador: Danilo Cortozi Berton.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Hipertensão Pulmonar. 2. Testes de Exercício. I.
Basso Gazzana, Marcelo, orient. II. Cortozi Berton,
Danilo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	6
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1 Hipertensão Pulmonar.....	14
2.2 Hipertensão Arterial Pulmonar.....	17
2.2.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia, Quadro clínico e Tratamento.....	17
2.2.2 Estratificação de risco e prognóstico	20
2.3 Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica.....	26
2.3.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia, Quadro clínico e Tratamento.....	26
2.3.2 Estratificação de risco e prognóstico.....	30
2.4 Testes de exercício.....	32
2.4.1 Teste máximo: Teste de Exercício Cardiopulmonar.....	33
2.4.2 Testes submáximos.....	36
2.4.2.1 Teste de caminhada de 6 minutos.....	36
2.4.2.2 Teste do Degrau.....	37
2.4.2.3 Teste de Sentar e Levantar.....	40
3 JUSTIFICATIVA.....	42
4 OBJETIVOS.....	43
4.1 Objetivo geral.....	43
4.2 Objetivos específicos.....	43
5 METODOLOGIA.....	44
5.1 Critérios de inclusão.....	44
5.2 Critérios de exclusão.....	45
5.3 Delineamento do estudo.....	45
5.4 Logística.....	45
5.5 Aspectos éticos.....	46
5.6 Avaliações funcionais.....	47

5.7 Tamanho da amostra.....	50
5.8 Análise estatística.....	51
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	52
7 ARTIGO.....	62
8 CONCLUSÕES.....	85
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86
10 ANEXOS.....	87
10.1 Carta de aprovação do projeto e Delegação de Funções.....	87
10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	89
10.3 Instrumento de coleta- Teste de Exercício Cardiopulmonar.....	92
10.4 Instrumento de coleta- Teste do Degrau.....	94
10.5 Instrumento de coleta- Teste de Sentar e Levantar.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AD- Átrio direito

AVK- Antagonistas da vitamina K

BNP- *Brain Natriuretic Peptide* (peptídeo natriurético cerebral)

DL_{CO}- capacidade de difusão do monóxido de carbono

CCD- Cateterismo cardíaco direito

COMPERA- Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension

Curva ROC- *Receiver Operating Characteristic*

DOACs- Anticoagulantes orais diretos

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

FE- Fração de ejeção

FOP- forame oval patente

FPHN- *French Pulmonary Hypertension Network*

HAP- Hipertensão arterial pulmonar

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HP- Hipertensão Pulmonar

HPTEC- Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

IC- Índice cardíaco

IVD- Insuficiência ventricular direita

NT-proBNP- *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (N-terminal-pro peptídeo natriurético cerebral)

NYHA- New York Heart Association

PAD- Pressão de átrio direito

PAPm- Pressão arterial pulmonar média

PAPo- Pressão de oclusão da artéria pulmonar

PETCO₂- Dióxido de carbono expirado

PuO₂- Pulso de oxigênio

REVEAL- *Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Hypertension Disease Management*

RMN- Ressonância magnética nuclear

RVP- Resistência vascular pulmonar

SAAF- Síndrome antifosfolípídeo

SPAHR- *Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry*

SPSS- *Statistical Package for Social Sciences*

SvO₂- Saturação venosa mista de oxigênio

TC6m- Teste de caminhada de 6 minutos

TD- Teste do degrau

TEAP- Tromboendarterectomia pulmonar

TECP- Teste de exercício cardiopulmonar

TSL- Teste de sentar e levantar

VE- Volume minuto expirado

VE/VC_{CO₂}- Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono (eficiência ventilatória)

VO₂- Consumo de oxigênio

VO₂/FC- Pulso de oxigênio

WU- *Wood Unit*

LISTA DE QUADROS

REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1- Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

Quadro 2- Avaliação de risco em pacientes com HAP (modelo dos 3 estratos).

Quadro 3- Variáveis utilizadas para cálculo da versão simplificada de avaliação de risco de 4 estratos

Quadro 4- Principais fatores de risco para HPTEC.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of patients

Table 2. Exercise parameters

Table 3. Characteristics and exercise parameters of low risk (> 72 steps) and not low risk (≤ 72 steps) patients according to ST

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Teste de Sentar e Levantar: cadeira utilizada e execução

Figura 2. Teste do Degrau: degrau utilizado e execução

ARTIGO

Figure 1. Correlation between $\dot{V}O_2$ and ST

Figure 2. Correlation between $\dot{V}O_2$ and 6-MWD

Figure 3. Correlation between $\dot{V}O_2$ and STST

Figure 4. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for step test and low risk $\dot{V}O_2 (>15\text{mL/kg/min})$

Figure 5. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for 6-minute walk test and low risk $\dot{V}O_2 (>15\text{mL/kg/min})$

RESUMO

INTRODUÇÃO: A estratificação de risco em pacientes com hipertensão pulmonar (HP) inclui testes que envolvem tecnologia (teste de exercício cardiopulmonar; TECP) e teste de campo que demanda espaço por envolver a necessidade de um corredor longo (teste de caminhada de 6 minutos, TC6m). O teste do degrau (TD) e o teste de sentar e levantar (TSL) são utilizados para avaliar a capacidade funcional em doenças respiratórias crônicas, mas a sua capacidade de prever prognóstico ainda não é bem definida em pacientes com HP. **OBJETIVO:** Comparar o TD e o TSL com o TECP em pacientes com HP dos grupos 1 e 4 da classificação de Nice. **MÉTODOS:** Estudo transversal incluindo pacientes estáveis com HP dos grupos 1 e 4. Todos os pacientes realizaram TECP limitado por sintomas, TC6m, TSL de 1 minuto e TD limitado por sintomas (até um máximo de 200 degraus), sendo que os testes foram realizados em 2 visitas, com pelo menos 48 horas de diferença entre elas. **RESULTADOS:** Foram incluídos 37 pacientes (48 ± 13 anos, 70,2% ♀, 64,9% HAP, pressão arterial pulmonar média $51,42 \pm 14,49$ mmHg). O TD e a distância no TC6m tiveram associação significativa com consumo de O_2 de pico ($p\dot{V}O_2$), enquanto o TSL não apresentou associação. O ponto de corte (Índice de Youden) para prever baixo risco de mortalidade ($p\dot{V}O_2 > 15$ mL/kg/min) usando curva ROC (receiver operating characteristic) para o TD foi >72 degraus (área sob a curva (ASC)= 0,90, CI95%= 0,774-1,0, $p < 0,001$) e para o TC6m foi 437m (ASC= 0,82; CI95%= 0,655-0,978, $p < 0,005$). **CONCLUSÃO:** O número de repetições do teste do degrau se correlaciona com o consumo de oxigênio no pico de exercício no TECP. Além disso, permite prever o ponto de corte da $p\dot{V}O_2 (> 15$ ml/kg/min) que indica melhor prognóstico. Estudos prospectivos com desfechos clínicos são necessários para comprovar esses achados.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar; Prognóstico; Testes de exercício

ABSTRACT

BACKGROUND: Current risk assessment of patients with pulmonary hypertension (PH) includes exercise testing involving technology (cardiopulmonary exercise testing; CPET) or field test that demands a substantial hallway length (6-minute walk test; 6-MWT). Step test (ST) and sit-to-stand test (STST) have been used to evaluate the functional capacity in chronic respiratory diseases but their prognostic performance in PH patients remains to be determined. **OBJECTIVE:** To compare the ST and STST with the CPET in patients with group 1 and 4 pulmonary hypertension according to Nice classification. **METHODS:** Cross-sectional study including stable patients with Group 1 or 4 PH. All patients underwent a symptom-limited cycling CPET, 6-MWT, 1 minute STST and symptom-limited ST (to a maximum of 200 steps) in 2 experimental visits, at least, 48 hours apart. **RESULTS:** 37 patients were included (48 ± 13 years-old, 70,2% ♀, 64,9% PAH, mean pulmonary arterial pressure $51,42 \pm 14,49$ mmHg). ST and 6-MWT distance were significantly related to peak $\dot{V}O_2$ while STST was not. The optimal cutoff (Youden index) to predict low risk mortality ($\dot{V}O_2 > 15$ mL/kg/min) using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for ST and 6-MWD was >72 steps (area under the curve (AUC)= 0,90, CI95%= 0,774-1,0, $p < 0,001$) and for 6-MWD was 437m (AUC= 0,82; CI95%= 0,655-0,978, $p < 0,005$), respectively. **CONCLUSION:** The number of repetitions in the ST correlates with the oxygen consumption at the peak of the exercise measured by CPET. Also, it allows predicting the $\dot{V}O_2$ cut-off point (> 15 ml/kg/min) which indicates a better prognosis. Prospective studies including clinical outcomes are necessary to prove these findings.

Keywords: Pulmonary hypertension; Prognosis; Exercise tests

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar compreende um número de doenças associadas à elevação na pressão média da artéria pulmonar em repouso, que podem apresentar padrão hemodinâmico pré-capilar ou pós-capilar (1).

Dentre as condições com hemodinâmica pré-capilar, encontram-se duas causas muito relevantes de hipertensão pulmonar, que são a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e a Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) (2, 3).

A primeira delas é uma doença crônica, rara e incurável, caracterizada por progressivo aumento na resistência vascular pulmonar e falência ventricular direita (4).

A segunda delas é decorrente de tromboembolismo agudo não resolvido, e seu diagnóstico e tratamento tem potencial de alterar significativamente o curso da doença (5).

Ambas as condições apresentam redução da capacidade ao exercício como grande característica na sua apresentação clínica, e a avaliação objetiva dessa limitação tem representatividade no que tange ao seu prognóstico e tratamento (6, 7).

Dessa forma, o presente documento pretende revisar ambas as condições clínicas, bem como a importância dos testes de exercício na estratificação de risco da hipertensão pulmonar.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Hipertensão Pulmonar

Hipertensão pulmonar (HP) é uma condição fisiopatológica definida como um aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm). O ponto de corte inicialmente estabelecido para esse aumento era PAPm maior ou igual a 25mmHg medida por cateterismo cardíaco direito (CCD) em repouso, o qual era um valor determinado de maneira arbitrária, tendo em vista que o valor considerado normal para a PAPm é de 14 ± 3 mmHg (2). Desde 2018, quando esse valor foi revisto no simpósio mundial de HP, considera-se hipertensão pulmonar a PAPm acima de 20 mmHg (3).

Da mesma forma, o valor da resistência vascular pulmonar (RVP) considerado como limite superior da normalidade também sofreu alteração recente, com redução de 3 *Wood Units* (WU) para 2 WU (8).

Conforme combinações de PAPm, pressão de oclusão da artéria pulmonar (PAPo) e RVP, diferentes definições de padrões hemodinâmicos de HP podem ser observadas (3):

- HP pré-capilar, quando $PAPm > 20$ mmHg, $PAPo \leq 15$ mmHg e $RVP \geq 2$ *wood units* (WU);
- HP pós-capilar isolada, quando $PAPm > 20$ mmHg, $PAPo > 15$ mmHg e $RVP < 2$ WU; e
- HP pré- e pós-capilar combinada, quando $PAPm > 20$ mmHg, $PAPo > 15$ mmHg e $RVP \geq 2$ WU.

A HP envolve múltiplas condições clínicas. Os padrões hemodinâmicos, juntamente com mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica e manejo terapêutico permitem agrupá-las, considerando suas similaridades, conforme o quadro abaixo:

Quadro 1- Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

GRUPO 1 Hipertensão arterial pulmonar
1.1 HAP idiopática
1.1.1 Não- respondedores ao teste de vasorreatividade
1.1.2 Respondedores agudos ao teste de vasorreatividade
1.2 HAP hereditária
1.3 HAP associada a drogas e toxinas
1.4 HAP associada com:
1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
1.4.2 Infecção por HIV
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Doença cardíaca congênita
1.4.5 Esquistossomose
1.5 HAP com características de envolvimento capilar/venoso (doença pulmonar veno-oclusiva/hemangiomatose capilar pulmonar)
1.6 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
GRUPO 2 HP associada à doença cardíaca esquerda
2.1 Insuficiência cardíaca:
2.1.1 com fração de ejeção preservada
2.1.2 com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida
2.2 Doença cardíaca valvar

2.3 Condições cardiovasculares congênitas/ adquiridas levando a HP pós-capilar
GRUPO 3 HP associada a doenças pulmonares e/ ou hipóxia
3.1 Doenças pulmonares obstrutivas ou enfisema
3.2 Doenças pulmonares restritivas
3.3 Doenças pulmonares com padrão misto de restrição/obstrução
3.4 Síndromes de hipoventilação
3.5 Hipóxia sem doença pulmonar (e.g. alta altitude)
3.6 Doenças do desenvolvimento pulmonar
GRUPO 4 HP associada à obstrução arterial pulmonar
4.1 Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar: sarcomas, outros tumores malignos, tumores benignos, doença do tecido conectivo com arterite, estenose arterial pulmonar congênita e hidatidose
GRUPO 5 HP com mecanismos multifatoriais e/ou incertos
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica congênita ou adquirida e doenças mieloproliferativas crônicas
5.2 Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans pulmonar, neurofibromatose tipo 1
5.3 Doenças metabólicas: doenças de depósito do glicogênio e doença de Gaucher
5.4 Doença renal crônica com ou sem hemodiálise
5.5 Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar
5.6 Mediastinite fibrosante

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana. HP: Hipertensão Pulmonar. Adaptado de Humbert M et al., 2022 .

O processo diagnóstico de HP geralmente se inicia após suspeita clínica e um ecocardiograma compatível (2). O algoritmo diagnóstico tem como via final o diagnóstico de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), o qual requer a exclusão de outras causas de HP, como tromboembolismo crônico, doenças pulmonares parenquimatosas e doenças do coração esquerdo (9).

2.2 Hipertensão Arterial Pulmonar

2.2.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia e Quadro Clínico

A HAP, grupo 1 da classificação clínica de HP, caracteriza-se por padrão hemodinâmico pré-capilar ao CCD e engloba múltiplas possíveis causas associadas, além da HAP idiopática, a qual é diagnosticada após a exclusão da associação com outras etiologias (10).

A estimativa de HAP realizada através do Registro Nacional Francês é de uma prevalência de 15 casos/milhão de habitantes adultos, e de HAP idiopática é de 5,9 casos/milhão de habitantes. A incidência de HAP foi de 2,4 casos/milhão de habitantes adultos/ano (11).

No registro norte-americano, REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Hypertension Disease Management*), a frequência de casos de HAP ficou dividida em 50,7% dos casos com HAP associada a outras condições (49,9% doenças do tecido conjuntivo, 19,5% doença cardíaca congênita, 10,6% hipertensão portopulmonar, 10,5% drogas e toxinas, 4% HIV e 5,5% outras), 46,2% idiopática,

2,7% hereditária, 0,4% doença pulmonar veno-oclusiva e menos do que 0,1% hemangiomasose capilar pulmonar (12).

Dados diferentes foram encontrados no Brasil, em estudo realizado em São Paulo, com 28,7% de HAP idiopática, 25,8% de doenças do tecido conjuntivo, 19,7% de esquistossomose, 10,7% de portopulmonar, 4,5% HIV, 1,7% relacionado a drogas e 1,1% doença veno-oclusiva (13).

As características histológicas da HAP são complexas e variáveis devido à multiplicidade de doenças subjacentes que podem estar envolvidas (14).

A principal anormalidade patológica observada em HAP é o remodelamento das artérias pulmonares pré-capilares, caracterizando-se por espessamento das camadas íntima, média e adventícia (15). Estruturalmente, o remodelamento envolve aumento da massa das células musculares lisas na vasculatura e proliferação endotelial, resultando em hipertrofia da camada média, obliteração concêntrica do lúmen do vaso e a formação de complexos vasculares conhecidos como lesões plexiformes (16, 17). Essas lesões consistem em estruturas glomerulóides que se formam como consequência da neoangiogênese e proliferação endotelial desordenadas (18).

A produção alterada de vários mediadores vasoativos endoteliais, como óxido nítrico, prostaciclina, endotelina-1, serotonina e tromboxano tem sido reconhecida em pacientes com HP, o que pode afetar a proliferação das células musculares lisas e atuar no remodelamento vascular e hipertrofia dos vasos pulmonares (18).

Sabe-se, ainda, que existe um componente inflamatório contribuindo para a patogênese da doença, sem uma evidência clara de como isso ocorre. Hipóteses incluem que a inflamação pode ser o evento a dar início ao remodelamento vascular, pode contribuir para sua propagação ou apenas ser a resposta reacional ao remodelamento já em andamento (15).

Com a progressão da doença, ocorre ainda trombose *in situ* envolvendo as artérias musculares de pequeno calibre devido à ativação plaquetária e perda de integridade do endotélio (15).

Essas alterações que ocorrem no leito vascular pulmonar são responsáveis pela elevação da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular pulmonar, resultando em insuficiência cardíaca direita progressiva e prejuízo funcional (19).

Os sintomas da HAP são inespecíficos, e incluem dispnéia aos esforços, tontura e pré-síncope aos esforços, episódios de síncope e/ou sinais de insuficiência ventricular direita (IVD) (1).

O diagnóstico de HAP exige a exclusão das outras causas de hipertensão pulmonar, uma vez que apresenta as mesmas características hemodinâmicas que as doenças do grupo 3, 4 e algumas condições do grupo 5 (20).

Após confirmado o diagnóstico de HAP, o próximo passo consiste em realizar a estratificação de risco para definição do risco de mortalidade e terapêutica a ser instituída.

O tratamento da HAP visa principalmente minimizar os sintomas, melhorar a capacidade de exercício e reduzir a mortalidade. A terapia envolve medidas gerais (dieta, anticoncepção, reabilitação cardiopulmonar, oxigenoterapia quando necessário, imunizações, suporte psicológico, entre outros), terapia convencional (bloqueadores dos canais de cálcio para os pacientes vasorreativos, diuréticos, eventualmente anticoagulação num subgrupo de pacientes), terapia medicamentosa alvo-específica, septostomia atrial e transplante pulmonar ou cardiopulmonar. As medicações alvo-específicas, que geralmente envolvem agonismo ou antagonismo nas três vias fisiopatogênicas da HAP (óxido nítrico, endotelina e prostaciclina), revolucionaram o

manejo dos pacientes, melhorando sobremaneira o prognóstico. No Brasil, são disponíveis sildenafil, tadalafil e riociguate que agem na via do óxido nítrico; bosentana, ambrisentana e macitentana na via da endotelina; e iloprostá inalada e selexipague na via das prostaciclina. Atualmente, a terapia padrão para maioria dos pacientes envolve a combinação de agentes em mais de uma via concomitantemente (8, 21).

2.2.2 Estratificação de risco e prognóstico

Inúmeros fatores prognósticos independentes já foram identificados em pacientes com HAP, incluindo achados clínico-epidemiológicos, em exames laboratoriais, em exames de imagem, em testes de exercício e nos resultados hemodinâmicos. O prognóstico de pacientes com HAP varia de acordo com a sua etiologia. Pacientes com HAP associada a alguma condição, como hipertensão porto-pulmonar e esclerose sistêmica, geralmente tem pior prognóstico quando comparada a HAP idiopática, exceto nos casos de pacientes com HAP por síndrome de Eisenmenger (22).

A sobrevida em 5 anos, de acordo com o registro REVEAL, é de 74,4% em HAP associada à doença cardíaca congênita, 73,5% em HAP relacionada a drogas e toxinas, 64,3% em HAP idiopática, 63,8% em HAP associada a HIV, 60,1% em HAP hereditária, 43,7% em HAP associada a doenças do tecido conjuntivo e 39,4% em hipertensão porto-pulmonar (23).

A estratificação de risco e avaliação prognóstica dos pacientes com HAP são de fundamental importância, uma vez que a terapêutica inicial está intimamente relacionada à gravidade da doença ao diagnóstico, e o manejo subsequente também depende dessa avaliação, conforme resposta a terapia instituída (21).

Essa avaliação baseia-se em uma estratégia multiparamétrica, orientada por metas, a qual mostrou-se a melhor forma de prever risco e sobrevida em um ano, tanto na avaliação inicial quanto no seguimento (2, 3).

Diferentes ferramentas foram desenvolvidas com o passar dos anos para realizar essa avaliação:

- 1) FPHN- *French Pulmonary Hypertension Network* (7): foram incluídos pacientes incidentes do Registro Francês, incluindo HAP idiopática, hereditária e induzida por drogas. Foram incluídos 1017 pacientes e avaliados 4 critérios de baixo risco, utilizando valores conforme proposto pelas Diretrizes da Sociedade Européia de Cardiologia/Sociedade Européia de Pneumologia (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society* – ESC/ERS) em 2015 (2): classe funcional pela *New York Heart Association* (NYHA) I ou II, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) maior que 440 metros, pressão de átrio direito (PAD) menor que 8mmHg e Índice Cardíaco (IC) maior ou igual a $2,5 \text{ L/min/m}^2$, sendo que 3 ou 4 dos 4 critérios predizem baixo risco. Avaliaram, ainda, um subgrupo de pacientes com peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou N-terminal-pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-próBNP) em substituição aos critérios hemodinâmicos invasivos, sendo que a estratégia foi discriminativa na avaliação prognóstica estando as 3 variáveis preenchendo critérios de baixo risco.
- 2) SPAHR- *Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry* (24): registro que inclui casos incidentes de HP em 7 centros na Suécia. Incluiu 530 pacientes, categorizando-os em baixo, intermediário e alto risco, utilizando os parâmetros propostos pela Diretriz da ECS/ERS em 2015 (2): classe funcional

pela NYHA, distância percorrida no TC6m, NT-proBNP, área do átrio direito, derrame pericárdico, PAD, IC e saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂). A mortalidade em 1 ano foi de 1,0% no baixo risco, 7,0% no risco intermediário e 26% no alto risco.

- 3) *COMPERA- Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (25)*: registro que inclui pacientes com HP de diversos países europeus (Áustria, Bélgica, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Países Baixos, Suíça e Reino Unido), sendo que cerca de 80% dos pacientes são provenientes de centros da Alemanha. Utiliza as variáveis distância percorrida no TC6m, classe funcional, IC, BNP ou NT-proBNP, PAD e SvO₂. Foram analisados 1588 pacientes, com mortalidade de 2,8% no baixo risco, 9,9% no risco intermediário e 21,2% no alto risco.
- 4) *REVEAL- Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension (26-28)*: registro de pacientes com HAP dos Estados Unidos. Incluiu 2716 pacientes, e foi validado em uma coorte de 504 pacientes. Utiliza como variáveis o subtipo da HAP, sexo, taxa de filtração glomerular, classe funcional, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, hospitalizações nos últimos 6 meses, BNP ou NT-proBNP, presença de derrame pericárdico, capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}), PAD e RVP medidos no CCD. A mortalidade em 1 ano foi menor ou igual a 2,6% no baixo risco, 7,0% no risco intermediário e maior ou igual a 10,7% no alto risco.
- 5) Diretrizes da ESC/ERS (2): propõe que a análise seja multidimensional, porém nem todas as variáveis descritas precisam ser consideradas em todas as avaliações, devendo-se incluir pelo menos classe funcional, uma variável de

exercício (TC6m ou TECP) e avaliação da função ventricular direita (medida de BNP/NT-proBNP ou ecocardiografia), sendo que as variáveis e seus pontos de corte foram inicialmente propostas por especialistas. O valor final é a soma de todos os pontos dividido pelo número de fatores que foram avaliados. Posteriormente, essa estratégia foi validada por análise retrospectiva de 3 registros (7, 24, 25), e também por análise *post hoc* do estudo SERAPHIN (29).

Parâmetros clínicos, funcionais, de exercício, de função ventricular direita e hemodinâmicos são incluídos na avaliação, os quais foram originalmente validados para prever risco de mortalidade em 1 ano, classificado em baixo (menor que 5%), intermediário (5 a 10%) e alto (maior que 10%), sendo que o objetivo do tratamento é atingir um status de baixo risco (7, 24, 25).

Desde que essa classificação foi proposta, dados de registros tem demonstrado que a mortalidade em 1 ano nos grupos de risco intermediário e alto são eventualmente mais elevados do que o previsto inicialmente, o que levou a uma revisão dos modelos de risco dividido em 3 estratos (8).

A principal limitação do modelo em 3 estratos é que 60-70% dos pacientes são classificados em risco intermediário por essa estratégia (Quadro 2). Dois estudos recentes de registros avaliaram a divisão em 4 estratos, com pontos de corte refinados para classe funcional, TC6m e NT-proBNP, com uma nova categorização dos pacientes em risco baixo, intermediário-baixo, intermediário-alto e alto, demonstrando performance pelo menos semelhante aos modelo em 3 estratos na predição de mortalidade, com taxas de 0-3%, 2-7%, 9-19% e maior que 20%, respectivamente (30, 31). A principal vantagem desse modelo é permitir melhor discriminação do grupo de

risco intermediário, o que gera impacto na definição terapêutica desse grupo (8) (Quadro 3).

A recomendação de uso do modelo de 3 estratos foi mantida na avaliação inicial, ao diagnóstico, sendo que no seguimento recomenda-se a avaliação em 4 estratos (8). Uma pontuação menor que 1,5 classifica o paciente em baixo risco, 1,5-2,49 risco intermediário baixo, 2,5-3,49 intermediário alto e pontuação maior que 3,5 é classificada como alto risco (31). Vale ressaltar que a nesta nova versão da estratificação a mortalidade em 1 ano no grupo de alto risco é maior que 20%, diferentemente da versão anterior que era maior que 10%.

Quadro 2- Avaliação de risco em pacientes com HAP (modelo dos 3 estratos).

Determinantes do prognóstico (mortalidade estimada em 1 ano)	Baixo risco <5%	Risco intermediário 5-20%	Alto risco > 20%
Pontos atribuídos	1	2	3
Sinais de IVD	Ausente	Ausente	Presente
Progressão de sintomas e manifestações clínicas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional	Frequente
Classe funcional	I, II	III	IV
TC6m	>440 metros	165-440 metros	<165 metros
TECP	$\dot{V}O_{2pico} >15$ /ml/kg/min (>65% pred)	$\dot{V}O_{2pico}$ 11-15/ml/kg/min (35-65% pred)	$\dot{V}O_{2pico} <11$ /ml/kg/min (<35% pred)

	Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 < 36$	Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 36-44$	Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 \geq 44$
Biomarcadores: BNP e NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1100 ng/l
Ecocardiografia	Área AD < 18 cm ² TAPSE/PAPs > 0.32 mm/mmHg Ausência de derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm ² TAPSE/PAPs 0.19-0.32 mm/mmHg Mínimo derrame pericárdico	Área AD > 26 cm ² TAPSE/PAPs < 0.19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado ou volumoso
Ressonância magnética cardíaca	FEVD > 54% VSI > 40 mL/m ² VSFVDI < 42 mL/m ²	FEVD 37-54% VSI 26-40 mL/m ² VSFVDI 42-54 mL/m ²	FEVD < 37% SVI < 26 mL/m ² VSFVDI > 54 mL/m ²
Hemodinâmica	PAD < 8 mmHg IC $\geq 2,5$ l/min/m ² VSI > 38 mL/m ² SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m ² VSI 31-38 mL/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² VSI < 31 mL/m ² SvO ₂ < 60%

AD: átrio direito. BNP: peptídeo natriurético cerebral. FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito. IC: índice cardíaco. IVD: insuficiência ventricular direita. NT-pro-BNP: N-terminal-pró-peptídeo natriurético cerebral. PAD: pressão do átrio direito. PAPs: pressão arterial pulmonar sistólica. SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio. TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide. TC6m: teste de caminhada de 6 minutos. TECP: teste de exercício cardiopulmonar. $\dot{V}O_2$ - Consumo de oxigênio. $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ - Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono. VSFVDI: Volume sistólico final do ventrículo direito indexado. VSI: Volume sistólico indexado. Adaptado de Humbert M, et al. 2022.

Quadro 3- Variáveis utilizadas para cálculo da versão simplificada de avaliação de risco de 4 estratos.

Determinantes do prognóstico	Baixo risco	Risco intermediário-baixo	Risco intermediário-alto	Alto risco
Pontos atribuídos	1	2	3	4
Classe Funcional	I ou II	-	III	IV

TC6m	>440	320-440	165-319	<165
BNP ou NT- proBNP, ng/mL	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

BNP: peptídeo natriurético cerebral. NT-pro-BNP: N-terminal-pró-peptídeo natriurético cerebral. TC6m: teste de caminhada de 6 minutos. Adaptado de Humbert M, et al. 2022.

2.3 Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica

2.3.1 Definição, Epidemiologia, Fisiopatologia, Quadro Clínico e Tratamento

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC), classificada no grupo 4 da HP, é uma condição rara, progressiva e com prognóstico reservado se não tratada (32), a qual é resultado de obstrução do leito vascular pulmonar por material fibrótico após tromboembolismo não resolvido (33-35). Outras doenças que causam obstrução das artérias pulmonares (p.ex, tumores, arterites, estenose congênita) também são incluídas no grupo 4, mas são extremamente raras, tornando a HPTEC a causa predominante.

Os critérios diagnósticos incluem a confirmação invasiva de HP, com mPAP > 20mmHg e a confirmação de tromboembolismo pulmonar crônico por angiotomografia de artérias pulmonares, cintilografia pulmonar de inalação/ perfusão ou arteriografia pulmonar. O diagnóstico só pode ser firmado após pelos menos três meses de anticoagulação efetiva (2, 3).

A prevalência da HPTEC é de difícil avaliação, uma vez que a doença é rara e subdiagnosticada (36). Além disso, 25% dos pacientes não apresentam histórico de TEP

sintomático, e apenas uma pequena porcentagem dos que apresentam TEP agudo vão desenvolver HPTEC, o que dificulta a estimativa da prevalência e incidência em estudos de seguimento pós-TEP (37). A incidência reportada de HPTEC após TEP sintomático é de 0,4 a 6,2% (38, 39). Representa pelo menos 19% dos pacientes encaminhados a centros de referência em HP; a incidência aproxima-se de 5 casos por milhão de habitantes por ano; e a prevalência pode chegar a 38,4 por milhão de habitantes (37).

A idade média dos pacientes ao diagnóstico é de 63 anos, com ambos os sexos sendo afetados de maneira equivalente (34).

O Quadro 4 descreve os principais fatores de risco para HPTEC (40, 41).

Quadro 4- Principais fatores de risco para HPTEC.

Achados relacionados ao evento agudo	Doenças crônicas concomitantes e condições predisponentes
Episódios prévios de TVP ou TEP	Shunts ventrículo-atriais
Trombos extensos na angiotomografia de tórax	Marcapasso ou cateteres de longa permanência infectados
Sinais ecocardiográficos de HP/ disfunção de VD	Histórico de esplenectomia
Achados da angiotomografia de tórax sugestivos de doença tromboembólica crônica pré-existente	Trombofilias, especialmente SAAF e altos níveis de fator de coagulação VIII
	Tipo sanguíneo não- O
	Hipotireoidismo tratado

	Histórico de neoplasia
	Doenças mieloproliferativas
	Doença inflamatória intestinal
	Osteomielite crônica

TVP: trombose venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. HP: hipertensão pulmonar. VD: ventrículo direito. SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide. Adaptado de Konstantinides SV, Meyer G., 2019 (40, 41).

Caracteriza-se patologicamente por material tromboembólico residual organizado e remodelamento vascular alterado, iniciado ou potencializado por uma combinação de angiogênese defeituosa, fibrinólise reduzida e disfunção endotelial. Tais alterações levam a HP e, posteriormente, falência ventricular direita (5). Em áreas não ocluídas, arteriopatia pulmonar indistinguível da que ocorre em HAP pode se desenvolver e contribuir para a progressão da doença (34, 35, 38). Esse conceito explica a razão de alguns pacientes com HPTEC apresentarem HP grave, desproporcional à obliteração vascular pulmonar evidenciada em angiografia. Tanto a extensão da lesão proximal quanto a arteriopatia secundária de pequenos vasos contribuem para a elevação da resistência vascular pulmonar (42).

A apresentação clínica compreende 2 cenários: pacientes com dispneia aos esforços progressiva, hemoptise e/ou sinais de insuficiência ventricular direita após episódio único ou eventos recorrentes de embolismo pulmonar. Um período de “lua de mel” entre o evento agudo e o desenvolvimento de sinais de HPTEC é comum, e pode durar de alguns meses a muitos anos. No segundo cenário, os pacientes desconhecem histórico de tromboembolismo pulmonar agudo, e apresentam-se com dispneia aos esforços progressiva e fadiga como sintomas mais comuns (42). Sinais de insuficiência ventricular direita se tornam evidentes apenas quando a doença já está avançada (35).

Uma vez que os sintomas da doença são inespecíficos, o atraso no seu diagnóstico não é incomum (6). Na Europa, uma média de 14 meses se passa entre o início dos sintomas e o diagnóstico em um centro de referência (34).

A cintilografia pulmonar planar de ventilação/perfusão exclui o diagnóstico de HPTEC com sensibilidade de 90-100% e especificidade de 94-100%, sendo o exame de imagem inicial preferencial para avaliação diagnóstica, enquanto a angiotomografia de tórax é amplamente utilizada para diagnóstico e definição da operabilidade (5). Além disso, tem aplicação na identificação de complicações, como dilatação da artéria pulmonar resultando em compressão da artéria coronária esquerda e artérias brônquicas hipertrofiadas, que podem levar à hemoptise (6). Porém, a angiotomografia de tórax normal não exclui HPTEC, sendo necessário exame de imagem adicional para avaliação de doença distal (43).

Além de medidas de suporte (reabilitação, vacinação, oxigenoterapia quando indicado, entre outras), o tratamento da HPTEC envolve a necessidade de anticoagulação plena para o resto da vida, incluindo pacientes que realizaram tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) com sucesso (39). Os antagonistas da vitamina K (AVK) são classicamente utilizados para esse fim, apesar de suas conhecidas limitações, como interação com alimentos e medicações, necessidade de monitorização laboratorial, janela terapêutica estreita e risco de sangramento. Os anticoagulantes orais diretos (DOACs) surgiram para contornar essas limitações, porém existem poucos dados corroborando sua segurança e eficácia em HPTEC até o momento (44). Pela possibilidade de aumento de eventos embólicos e/ou trombóticos em comparação a AVK, existe a necessidade de estudos adicionais para melhor elucidação desse risco (45, 46).

A TEAP é o tratamento preferencial para essa condição, porém nem todos os pacientes são elegíveis para tratamento cirúrgico (42). A avaliação da operabilidade deve ser realizada por equipe multidisciplinar, idealmente incluindo pneumologistas, cardiologistas, radiologistas e cirurgiões, em centros com experiência (47).

Em pacientes tecnicamente inoperáveis ou com alto risco para tratamento cirúrgico, ou ainda em pacientes com HP persistente ou recorrente após TEAP, pode-se considerar a realização de angioplastia pulmonar por balão (APB) (43). O racional do procedimento consiste em abrir vasos obstruídos ou alargar lesões estenóticas usando uma intervenção com cateter e dilatação com balão para restabelecer fluxo sanguíneo pulmonar, com intuito de melhorar a hemodinâmica e da perfusão pulmonar (48).

Ao contrário de outras formas de HP, a terapia medicamentosa não é primeira opção no tratamento dos pacientes, uma vez que, sempre que possível, o tratamento cirúrgico é priorizado. Até o momento, o riociguate (estimulador da guanilato ciclase que aumenta a produção de óxido nítrico) é o único medicamento aprovado para tratamento dessa condição (49), uma vez que foi demonstrada melhora de capacidade de exercício e da resistência vascular pulmonar em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/ recorrente após TEAP, com perfil de tolerância e segurança aceitável (50-52).

2.3.2 Estratificação de risco e prognóstico

Antes da disponibilidade de tratamentos efetivos, a sobrevida em pacientes com HPTEC era pobre, com estudo demonstrando 10% de sobrevida em 2 anos em pacientes com PMAP maior que 50mmHg (53), a qual vem apresentando melhora desde que

terapias cirúrgicas e não- cirúrgicas se tornaram opções para o tratamento dessa condição (54).

No registro de HP de Giessen, que incluiu 459 pacientes com HPTEC, 30,1% dos pacientes foram a óbito e 19,8% do total foram submetidos a tratamento cirúrgico. A sobrevida em 1, 3 e 5 anos foi, respectivamente, de 89,1%, 77,4% e 66,7%. Considerando os pacientes que foram submetidos a TEAP, a sobrevida foi de 96,1%, 87,1% e 76,7%, e os que não foram submetidos ao procedimento tiveram sobrevida de 84,5%, 72,5% e 61,8%, respectivamente (55).

A avaliação de risco é mais desafiadora em pacientes com HPTEC em relação à HAP, uma vez que as opções terapêuticas disponíveis são múltiplas, além de que podem existir fatores prognósticos específicos para HPTEC que não são incluídos nos modelos de risco existentes até o momento (56).

Até o momento, não existe uma ferramenta estabelecida para estratificar risco e guiar a terapêutica de pacientes com HPTEC que não são candidatos à cirurgia. A estratégia da ESC/ERS de estratificação e sua associação com sobrevida foi analisada nesse grupo de pacientes, incluindo os casos sem tromboendarterectomia que estavam recebendo terapia medicamentosa, através de dados do COMPERA, e os resultados sugeriram que a estratégia pode ser aplicada para esse fim (57).

A avaliação de risco pelo REVEAL também já foi estudada em pacientes com HP persistente/recorrente após tromboendarterectomia ou pacientes não candidatos a cirurgia, em uso de riociguat, através de análise da população dos estudos CHEST-1 e CHEST-2, sugerindo a utilidade da estratégia também nessa população, além dos indivíduos com HAP (58).

Apesar disso, a maneira mais apropriada de avaliar risco nesses pacientes seria desenvolver uma ferramenta específica para esse grupo e testá-la em coortes contemporâneas recrutadas contemplando o manejo mais moderno da doença (56).

Deve-se lembrar que mesmo que o tratamento cirúrgico, intervencionista ou medicamentoso seja bem sucedido e otimizado, a circulação pulmonar não retorna completamente ao normal. Portanto, a terapêutica faz os pacientes tornarem-se mais saudáveis, porém não cura todos os vasos pulmonares afetados, além de que a possibilidade de restabelecer a expectativa de vida é limitada pelas complicações potenciais da manutenção da anticoagulação indefinidamente (36).

2.4 Testes de exercício

A capacidade de realizar exercício é de grande importância em HAP, uma vez que se correlaciona com sobrevida e *status* funcional (59, 60). Existem diferentes métodos de avaliação, incluindo testes de campo e testes realizados em laboratório, como o TECP.

Os testes de campo apresentam como vantagens necessitarem de pouca aparelhagem, tempo e serem de fácil realização. Apresentam bom perfil de segurança, com poucos eventos adversos significativos reportados em pacientes com doenças respiratórias crônicas (61).

O TECP, que pode ser realizado em esteira ergométrica ou cicloergômetro, pode ser tanto máximo quanto submáximo a depender do protocolo realizado. De maneira geral, permite uma avaliação mais abrangente da adaptação cardíaca e respiratória durante o exercício em relação aos testes de campo (62).

Ambas as modalidades têm aplicação na avaliação dos pacientes com HP, com particularidades inerentes a cada teste.

2.4.1 Teste máximo: Teste de exercício cardiopulmonar

O TECP é um método não invasivo de avaliação da capacidade funcional e limitação ao exercício, fornecendo informações sobre a resposta cardiovascular, respiratória, metabólica e muscular ao esforço físico (63). É considerado o padrão ouro para avaliação de intolerância ao exercício (64).

No passado, o risco associado ao exame era considerado inaceitável no contexto da HP. Atualmente, sua realização pode ser indicada para todos os pacientes estáveis e em condições de realizá-lo, inclusive em pacientes com limitação grave ao exercício (63).

As variáveis obtidas no TECP fornecem informações prognósticas úteis em pacientes com HAP e HPTEC, e também na avaliação após realização de intervenções (65-67).

HP é relacionada à redução da tolerância ao exercício (64). Pacientes com HAP mostram um padrão típico de limitação ao exercício, com dióxido de carbono expirado ($PETCO_2$) reduzido, equivalente ventilatório para o dióxido de carbono ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) aumentado, pulso de oxigênio (PuO_2) reduzido e consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) de pico reduzido (68). Dessaturação arterial pode ocorrer durante o exercício devido a uma combinação de baixa saturação venosa mista de oxigênio, aumento do espaço morto fisiológico ou shunt direita-esquerda devido a forame oval patente (FOP) (65).

A redução do $\dot{V}O_2$ se dá por dois mecanismos: 1) redução do débito cardíaco e 2) a quantidade de oxigênio consumida com o aumento do trabalho/carga é comprometida (69).

O $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ trata da razão entre taxa ventilatória instantânea e a taxa de liberação de CO_2 . Valores elevados sugerem aumento do espaço morto, representando redução da perfusão de alvéolos adequadamente ventilados (65, 70). É utilizado como indicador de eficiência ventilatória, ou seja, do grau de adequação da resposta ventilatória aos estímulos metabólicos (69), juntamente com o $PETCO_2$ (66). É um importante parâmetro de gravidade e prognóstico (71).

O PuO_2 é a relação entre o $\dot{V}O_2/FC$, e representa o volume de oxigênio extraído pelo metabolismo a cada batimento cardíaco. Logo, depende tanto de fator central (volume de sangue oferecido/volume sistólico) quanto de fator periférico (da avides tissular em captá-lo/extração de oxigênio) (69). Tal afirmação pode ser demonstrada rearranjando-se a equação de Fick:

$$\dot{V}O_2 = DC \times C(a-v)O_2$$

$$\dot{V}O_2 = VS \times FC \times C(a-v)O_2$$

$$\dot{V}O_2/FC = VS \times C(a-v)O_2$$

Em pacientes com HAP, a elevação da pós-carga e do volume diastólico final do VD induzidos pelo exercício limitam o aumento normal do volume sistólico do VE, débito cardíaco e entrega de oxigênio, o que causa um *plateau* ou até redução da relação $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ próximo ao final do exercício (69). Além disso, o limiar de lactato, o qual normalmente ocorre durante o exercício quando a demanda do músculo por oxigênio excede a capacidade de entrega pelo sistema cardiovascular, ocorre de maneira precoce

em pacientes com HAP. Ambas as situações refletem a inabilidade do aumento do débito cardíaco para suprir a demanda de oxigênio do músculo em exercício que ocorre nesses indivíduos (69).

Em 86 pacientes com HAP idiopática, estudo concluiu que a pressão arterial sistólica (PAS) e o $\dot{V}O_2$ de pico reduzidos são fatores de risco independentes para predição de sobrevida. $\dot{V}O_2$ de pico menor ou igual a 10,4mL/kg/min foi associado a um risco de mortalidade de 50% em 1 ano e 85% em 2 anos, enquanto que valor maior que 10,4mL/kg/min foi associado a risco de 10% em 1 ano e 30% em 2 anos. Os pacientes que apresentaram ambos os fatores ($\dot{V}O_2$ de pico menor ou igual a 10,4mL/kg/min e PAS de pico menor que 120mmHg) tiveram mortalidade em 12 meses mais elevada (77%) do que aqueles com nenhum (3%) ou com apenas 1 dos fatores (21%) (60).

Diversas variáveis demonstraram-se capazes de predizer prognóstico em análises multivariadas, sendo que os valores atualmente definidos como preditores de baixo risco incluem $\dot{V}O_2$ de pico maior que 15mL/kg/min (maior que 65% do predito) e slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ menor do que 36 (8, 60, 72, 73)

Pacientes com HPTEC, em comparação a pacientes com HAP, tendem a apresentar demandas ventilatórias mais elevadas ($\dot{V}E$ no limiar de lactato e no pico), bem como aumento do *slope* do $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ no limiar do lactato e espaço morto fisiológico, com $PETCO_2$ no limiar do lactato mais baixo (74).

Assim, o TECP tem se mostrado uma ferramenta útil para avaliação de pacientes com HAP e HPTEC, e vem sendo cada vez mais incorporado à rotina de acompanhamento destes pacientes em centros de referência em HP.

2.4.2 Testes Submáximos

2.4.2.1 Teste de Caminhada de 6 Minutos

A capacidade funcional é de grande importância na avaliação dos pacientes com HAP, e o teste mais utilizado para esse fim é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) (62).

O TC6m é um exame simples, não invasivo e reproduzível. Trata-se de um teste de exercício submáximo, o qual é considerado seguro, uma vez que é auto-cadenciado, e bem tolerado por pacientes com HAP (59, 75).

Consiste em caminhar durante 6 minutos por um corredor plano com distância mínima de 30 metros, recebendo instruções e palavras de encorajamento padronizadas durante sua realização (76). O desfecho primário do teste é a distância percorrida, sendo que outras medidas também são verificadas, como saturação de oxi-hemoglobina por oximetria de pulso (SpO_2), a qual idealmente deve ser realizada de maneira contínua, frequência cardíaca (FC) e sintomas de dispneia e fadiga (77).

Foi utilizado como desfecho primário na grande maioria dos estudos pivotais envolvendo HAP (78), os quais demonstraram que pacientes que atingem determinados limiares no TC6m apresentam melhores resultados (79, 80). Porém, além de o teste não ser devidamente validado como desfecho substituto para eventos clínicos (81, 82), apresenta limitações, como curva de aprendizado, variações entre diferentes dias e impacto de características demográficas e comorbidades. Além disso, apresenta efeito-teto, ou seja, ausência de sensibilidade em detectar mudanças com terapêutica em

pacientes em estágio precoce da doença ou que percorrem grandes distâncias na avaliação basal (75, 78, 83).

Uma importante evolução no desenho dos estudos em HAP foi a mudança do TC6m como desfecho primário para outras medidas de eficácia clínica, como deterioração ou falência clínica, o que melhora o nível de evidência das medicações testadas para HAP (21, 84).

A distância percorrida no TC6m tem correlação com o consumo de oxigênio no pico do exercício (59). Entretanto, evidências apontam que melhora em valores absolutos no TC6m não reflete benefício em resultados clínicos (85), e que pontos de corte pré-estabelecidos, e não apenas mudanças na distância percorrida, são preditores de prognóstico (28).

Através do REVEAL, que incluiu a maior coorte de pacientes com HAP até os dias de hoje e identificou preditores de sobrevida nessa população (27), o ponto de corte de distância de caminhada igual ou superior a 440 metros foi estabelecido como baixo risco, e distância inferior a 165 metros como alto risco (28).

Uma vez que apresenta diversas limitações, o teste de caminhada não deve ser usado de maneira isolada, e sim conjuntamente com outras variáveis para avaliação prognóstica em HAP.

2.4.2.2 Teste do Degrau

O teste do degrau (TD) vem sendo estudado em diversas doenças pulmonares, com diferentes protocolos, avaliando desfechos diversos, sem uma definição de superioridade entre eles.

Alguns dos protocolos descritos incluem:

- 1) Teste dos dois degraus de Master, que consiste em subir e descer uma plataforma de dois degraus, cada qual com 32cm de altura, durante 90 segundos, com a tolerância ao exercício sendo avaliado pelo tempo necessário para que a pressão arterial retorne ao valor basal, sendo considerando normal que ocorra dentro de dois minutos (86);
- 2) Harvard *pack test*, o qual é conduzido em um único degrau de 40cm de altura, a 30 degraus/minuto durante 5 minutos, carregando uma mochila com carga correspondente a um terço do peso do indivíduo (86);
- 3) Teste do degrau de Harvard, o qual é realizado em um único degrau de 50,8cm de altura, com ritmo de 30 degraus por minuto e duração de 5 minutos (86)
- 4) Teste do degrau de Chester, no qual existem 4 opções de altura do degrau (15, 20, 25 ou 30cm), sendo que a altura escolhida deve permanecer a mesma durante todo o teste. A duração é de 10 minutos, divididos em 5 estágios de 2 minutos, começando com 15 degraus/minuto e aumentando 5 degraus a cada 2 minutos (86).

Em pacientes com DPOC, teste do degrau incremental limitado por sintomas mostrou-se reprodutível e bem tolerado, com VO_2 de pico maior quando comparado ao TECP (87).

Em pacientes com fibrose cística, a comparação entre teste do degrau de 3 minutos (30 degraus/minuto) e TC6m mostrou reprodutibilidade semelhante, assim como a dessaturação (88).

Em pacientes com doenças pulmonares intersticiais, o teste do degrau de 6 minutos se mostrou reprodutível, com estimativas confiáveis da capacidade ao exercício e dessaturação de oxihemoglobina (89).

Uma das vantagens do TD em relação ao TC6m é que, por necessitar de menos espaço para ser realizado, pode ser aplicado em unidades de terapia intensiva, consultórios médicos e em programas de reabilitação em clínicas ou no domicílio (90).

Em pacientes com HAP, o estresse metabólico induzido pelo TC6m é menor em relação ao TECP, porém desempenhando maior capacidade aeróbica (91). Subir degraus impõe estresse significativo no sistema cardiopulmonar, e pode refletir a capacidade máxima ao exercício melhor do que um teste de caminhada (92), e tem se mostrado ser um teste reprodutível (89).

Poucos estudos avaliaram a aplicação do TD em pacientes com HP. Um deles, que incluiu pacientes com HP pré-capilar e comparou as respostas metabólicas, cardiovasculares, ventilatórias e de troca gasosa do TECP versus teste do degrau incremental, concluiu que a segunda modalidade induziu maior resposta cardiovascular, uma vez que foram obtidos maior $\dot{V}O_2$ de pico e maior dessaturação no teste do degrau incremental (93).

Outro estudo, que avaliou pacientes com HAP e HPTEC, utilizou degrau de 17cm e um limite máximo de 200 degraus, auto-cadenciado e limitado por sintomas, encontrou resultados sugestivos de que existe boa correlação entre capacidade de exercício no TD e no TC6m (92).

Estudo posterior avaliou a validação desse protocolo, através da comparação do $\dot{V}O_2$ obtido no TECP e no TD, em pacientes encaminhados por seu médico assistente para realização de TECP, incluindo 10 pacientes com HAP do total de 89 participantes.

Conclui-se que o TD foi seguro e bem tolerado na população estudada, sendo que foi um teste de esforço máximo, com boa correlação com TECP ($R=0,87$, $p<0,001$) (94).

Assim, o real papel e aplicação do teste do degrau em pacientes com HAP ainda não é bem definido na literatura, bem como não existe até o momento padronização do protocolo.

2.4.2.3 Teste de Sentar e Levantar

O teste de sentar e levantar (TSL) tem sido estudado em doenças respiratórias, e proposto como uma alternativa ao TC6m para avaliação da capacidade ao exercício nesse contexto (95-97). Estudos do método em DPOC demonstram boa correlação com o TC6m, além de adequada repetibilidade, demandando menos tempo e menos espaço do que o TC6m (95, 98).

Assim como acontece com o teste do degrau, diferentes protocolos são utilizados no TSL. Variações acontecem na altura da cadeira utilizada e no parâmetro avaliado, sendo que alguns utilizam tempo de teste, com diferentes limites propostos, e outros utilizam número de repetições, com tempo fixo de teste. As diferentes versões disponíveis não tem uma diferenciação bem clara em termos de sua aplicação, uma vez que não são todas equivalentes no que se refere aos processos fisiológicos envolvidos (99).

Estudo que avaliou diferentes protocolos em DPOC, incluindo protocolo das 5 repetições com medida do tempo para execução, protocolo de número de repetições em 30 segundos e protocolo de número de repetições em 1 minuto concluiu que o método que teve melhor correlação com o TC6m foi o de 1 minuto (100). Outro estudo

realizado demonstrou que o TSL de 30 segundos teve boa concordância com o TC6m em pacientes com DPOC grave e muito grave (101).

O TSL de 1 minuto foi validado em um estudo multicêntrico, incluindo pacientes com DPOC que haviam completado programa de reabilitação pulmonar, mostrando forte correlação do teste com o TC6m, com $\dot{V}O_2$ de pico, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, frequência respiratória e frequência cardíaca final similares em ambos os testes (102).

O protocolo de TSL de 1 minuto também foi avaliado em pacientes com doenças pulmonares intersticiais, demonstrando que a frequência de pacientes que apresentaram dessaturação significativa (maior ou igual a 4%) foi semelhante a apresentada no TC6m (96).

Em HAP, estudo que avaliou 20 pacientes com protocolo de TSL de 1 minuto revelou que o número de repetições teve forte correlação com distância percorrida em 6 minutos quando a distância foi corrigida pelo peso, e moderada quando não foi corrigida. A média do número de repetições foi de 23,8 (103). O protocolo de TSL de 30 segundos foi avaliado em pacientes com HP, mostrando forte correlação com TC6m (104).

3 JUSTIFICATIVA

Pacientes com hipertensão pulmonar apresentam intolerância ao exercício por diversos mecanismos, e a melhora da capacidade ao exercício é um importante desfecho na avaliação das intervenções realizadas e no prognóstico desses indivíduos.

O teste submáximo classicamente utilizado para avaliação da capacidade ao exercício nesse contexto é o TC6m. Outros testes de campo, como o TSL e o TD, também podem ser utilizados para mensurar a capacidade funcional, pois impõem estresse significativo ao sistema cardiopulmonar, além de constituírem avaliações de fácil aplicabilidade e baixo custo.

Uma vez que a padronização do TC6m exige um corredor de 30 metros, nem sempre disponível no ambiente de atendimento dos pacientes, outros testes de campo, como o TSL e TD, poderiam constituir-se em avaliações substitutas nos locais onde é difícil realizar o teste da caminhada, e em avaliação complementar nos locais onde o teste pode ser realizado.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Verificar a utilidade do TSL e do TD em pacientes com HP dos grupos 1 e 4 da classificação de Nice através da correlação com capacidade aeróbia de pico medida pelo TECP.

4.2 Objetivos Específicos

- Estabelecer o ponto de corte do número de degraus no TD que prediz um $\dot{V}O_2$ pico $>15\text{mL/kg/min}$, que é o valor associado a baixo risco de mortalidade em 1 ano na escala de avaliação de risco de pacientes com HAP;

- Estabelecer o ponto de corte do número de repetições realizadas no TSL que prediz um $\dot{V}O_2$ pico $>15\text{mL/kg/min}$;

- Verificar a capacidade funcional através do TECP máximo e demais testes de campo (TC6m, TD e TSL);

- Mensurar dessaturação da oxihemoglobina no esforço físico.

5 METODOLOGIA

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de Circulação Pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de março de 2019 a fevereiro de 2020.

5.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de hipertensão pulmonar de padrão pré-capilar confirmado por cateterismo cardíaco direito - pressão arterial pulmonar média $> 20\text{mmHg}$, POAP $\leq 15\text{mmHg}$ e RVP $\geq 3\text{W}$;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $> 50\%$ em ecocardiograma realizado nos últimos seis meses;
- Estabilidade clínica e do tratamento nos últimos 3 meses;
- Grupo 1 e Grupo 4 da classificação de HP;
- Idade maior de 18 anos;
- Alfabetizados;
- Aceitar fazer parte do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE.

5.2 Critérios de exclusão

- Insuficiência cardíaca esquerda;
- História de infecção nos últimos 3 meses;
- Uso de oxigênio contínuo;
- Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses;
- Diagnóstico de doença neuromuscular;
- Envolvidos em programas de atividade física regular nos últimos 12 meses;
- Diagnóstico de DPOC com $VEF_1 < 50\%$ do predito;
- Tabagismo nos últimos 3 meses;
- Alterações cognitivas ou funcionais que limitem a execução de algum dos testes propostos.

5.3 Delineamento do estudo

Estudo observacional transversal.

5.4 Logística

Os pacientes foram alocados no ambulatório de Circulação pulmonar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sendo que aqueles que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, concordaram em participar do estudo e assinaram TCLE após a sua

leitura fora incluídos. A partir disso, foram marcados dias para a realização das avaliações propostas, seguindo o seguinte cronograma:

1º encontro – Consulta médica (acompanhamento de rotina): Esclarecimentos sobre o projeto, assinatura do TCLE.

2º encontro – Teste de sentar e levantar (TSL) e teste do degrau (TD), realizados nessa ordem e com intervalo de 30 minutos entre eles.

3º encontro - Teste de exercício cardiopulmonar (TECP).

Todos os pacientes incluídos apresentavam cateterismo cardíaco direito realizado pelo serviço de cardiologia do HCPA, assim como um exame de ecocardiograma recente. Dados referentes ao teste de caminhada de seis minutos (TC6m), a espirometria com prova broncodilatadora, aos volumes pulmonares (pletismografia de corpo inteiro) e a capacidade de difusão pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO}) foram obtidos através de exames realizados previamente na rotina de acompanhamento dos pacientes.

5.5 Aspectos Éticos

O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS/MS 196/96) e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS (HCPA), sendo o projeto de número 2014-0242. Na Plataforma Brasil, o número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) é 27345014800005327.

5.6 Avaliações Funcionais

Espirometria, volumes pulmonares (pletismografia de corpo inteiro) e Capacidade de difusão do monóxido de carbono: Realizados usando sistema computadorizado (Eric Jaeger®, GmbH, Würzburg, Germany), seguindo protocolo conforme preconizado pela *American Thoracic Society*.

Teste de caminhada de seis minutos (TC6min): Realizado em uma superfície previamente medida, com uma distância de 30m, sem suporte adicional de oxigênio, com instruções padronizadas ao paciente, conforme princípios preconizados pela *American Thoracic Society*. Foram monitorizados, no início e no final do teste, a pressão arterial (PA), a frequência respiratória (FR) e o índice de dispneia e fadiga através da escala Borg⁴². A frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxihemoglobina (SpO₂) foram continuamente monitorizadas durante o teste por meio de sensor (PureLight® 8000AA, Nonin) e oxímetro portátil (Onyx 9500®, Nonin, Plymont, EUA). As medidas online foram transmitidas por telemetria de radiofrequência (2,4 GHz) com hardware e software desenvolvidos internamente.

Teste de exercício cardiopulmonar máximo (TECP): Realizado teste de exercício incremental máximo, limitado por sintomas, em bicicleta eletromagnética (Corival®, Lode, Groningen, Netherlands), através de um protocolo de rampa. Antes do início de cada teste, foi observado um período de 5 minutos em repouso para adaptação ao cicloergômetro e a estabilização das trocas gasosas. Eletrocardiograma de 12 derivações foi monitorizado continuamente (Cardiosoft® Diagnostic System, GE Healthcare, Wauwatosa, USA). A pressão arterial foi verificada com esfigmomanômetro manual, com o paciente sentado em repouso, a cada 2 minutos durante o exame e até 5 minutos após o final da parte ativa do TECP. Sensação de

dispneia e dor em membros inferiores foram avaliados pela escala modificada de Borg no repouso e a cada 2 minutos até o pico do exercício antecedendo as medidas seriadas de CI.

Os gases expirados foram coletados por alíquotas a cada ventilação por um analisador de gases computadorizado (Vmax 29[®]). Durante o TECP foram analisados o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), produção de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$), ventilação minuto (\dot{V}_E), VT, frequência respiratória (FR), razão de troca respiratória (f), equivalentes ventilatórios para oxigênio ($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$) e dióxido de carbono ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), tempo inspiratório (TI), tempo expiratório (TE), e relação TI/T_{TOT}. Medidas de CI foram feitas no repouso e seriadas a cada 2 minutos durante o exercício até o seu término.

Teste de Sentar- Levantar (TSL): Realizado em uma cadeira sem apoio para os braços, com altura de 46cm (Figura 1), iniciando com o indivíduo sentado, com as mãos posicionadas na cintura. O teste foi executado em ritmo auto-cadenciado, durante 1 minuto, sentando e levantando o maior número de vezes possível, com períodos de descanso conforme necessidade até completar o tempo determinado. Uma breve demonstração foi realizada previamente pelo examinador e as orientações padronizadas pertinentes realizadas antes do início do teste, sem estímulo verbal durante a execução. Houve monitoramento da FC, FR, PA, SpO₂, índice de fadiga e dispneia (escala de percepção de esforço) no início e final do teste.



Figura 1 Teste de Sentar e Levantar: cadeira utilizada e execução

Teste do Degrau (TD): Realizado em um degrau de 18cm de altura (Figura 2), por tempo indeterminado até a tolerância máxima do indivíduo, subindo e descendo de forma rápida no degrau, iniciando com o membro inferior dominante, não excedendo 200 degraus, sendo que esse limite não foi previamente informado ao paciente. Uma breve demonstração foi realizada previamente pelo examinador. Houve monitoramento da FC, FR, PA, SpO₂, índice de fadiga e dispneia (escala de percepção de esforço) no início e final do teste.



Figura 2 Teste do degrau: degrau utilizado e execução

5.7 Tamanho da amostra

Realizado cálculo através de análise de curva ROC, baseado na sobrevida prevista em 2 anos para hipertensão arterial pulmonar considerando o teste da caminhada de 6

minutos (105). Foi considerado erro tipo I de 5%, poder de 80% e área sob a curva de 0,77, gerando um tamanho amostral de 36 indivíduos.

5.8 Análise Estatística

A análise de dados foi realizada utilizando o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, v.22.0.0.1, Chicago, USA). Os dados foram apresentados como número de casos, média \pm desvio padrão. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram utilizadas para analisar o melhor ponto de corte (Índice de Youden) para o TD e para o TC6m para predizer $p\dot{V}O_2 > 15\text{mL/kg/min}$, indicativo de baixo risco de mortalidade.

Variáveis categóricas foram analisadas utilizando o teste qui-quadrado. Variáveis contínuas foram analisadas utilizando o teste t de Student. $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Coefficiente de correlação de Spearman foi utilizado para análises de correlação. Coeficientes de correlação $> 0,6$ denotaram uma correlação forte, 0,4 a 0,6 uma correlação moderada e $< 0,4$ uma correlação fraca.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Cannon JE, Pepke-Zaba J. Contemporary diagnosis and management of pulmonary hypertension. *Heart*. 2016;102(20):1680-91.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.
4. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190050.
5. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915.
6. Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, Badr-Eslam R, Gerges C, Skoro-Sajer N. Chronic Thromboembolic Disease and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med*. 2021;42(1):81-90.
7. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889.
8. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731.
9. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904.
10. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1976-97.

11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1023-30.
12. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137(2):376-87.
13. Alves JL, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJCD, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest.* 2015;147(2):495-501.
14. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2361-76.
15. Price LC, Wort SJ, Perros F, Dorfmueller P, Huertas A, Montani D, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(1):210-21.
16. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol.* 1999;155(2):411-9.
17. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH, Cool CD. Intrapulmonary Bronchopulmonary Anastomoses and Plexiform Lesions in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):574-6.
18. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109(2):159-65.
19. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1): 1801887.
20. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):255-69.
21. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
22. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):19-25.

23. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-56.
24. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-81.
25. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740.
26. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012;141(2):354-62.
27. McGoon MD, Krichman A, Farber HW, Barst RJ, Raskob GE, Liou TG, et al. Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(8):923-31.
28. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164-72.
29. Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1147-55.
30. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102311.
31. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2102419.
32. Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S215-21.

33. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13.
34. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
35. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69-78.
36. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828.
37. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology and Risk Factors*. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-6.
38. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112.
39. Hooper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):573-82.
40. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3453-5.
41. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-31.
42. Hooper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113(16):2011-20.
43. Matusov Y, Singh I, Yu YR, Chun HJ, Maron BA, Tapson VF, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the Bedside. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(10):147.
44. Porres-Aguilar M, Hooper MM, Rivera-Lebron BN, Heresi GA, Mukherjee D, Tapson VF. Direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):791-6.

45. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(6):716-721.
46. Sedhom R, Megaly M, Gupta E, Amanullah A. Use of direct oral anticoagulants in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(1):51-7.
47. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary Endarterectomy. Patient Selection, Technical Challenges, and Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S240-7.
48. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160119.
49. Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):339-51.
50. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29.
51. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302.
52. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372-80.
53. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151-8.
54. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122-7.
55. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(9):957-67.

56. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1802004.
57. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1800248.
58. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grünig E, Hoeper MM, Busse D, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(7):836-43.
59. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):487-92.
60. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106(3):319-24.
61. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1447-78.
62. Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS, Saey D, Maltais F, Bonnet S, et al. Alternatives to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2014;9(8):e103626.
63. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148):170134.
64. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009;77(1):3-17.
65. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_1):S84-S92.

66. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, Bond S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(3):279-95.
67. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(5):467-81.
68. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104(4):429-35.
69. Neder JA, Ramos RP, Ota-Arakaki JS, Hirai DM, D'Arsigny CL, O'Donnell D. Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. The role of cardiopulmonary exercise testing. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(4):604-12.
70. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, Iorio A, PerroneFilardi P, Piepolil MF, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(5):960-71.
71. Farina S, Bruno N, Agalbato C, Contini M, Cassandro R, Elia D, et al. Physiological insights of exercise hyperventilation in arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018;259:178-82.
72. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1410-9.
73. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1193-8.
74. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, Wang C, Wilkins MR, Gibbs JSR, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2011;140(5):1284-91.
75. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D73-81.
76. Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
77. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-46.

78. Ventetuolo CE, Benza RL, Peacock AJ, Zamanian RT, Badesch DB, Kawut SM. Surrogate and combined end points in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(5):617-22.
79. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27(5):589-95.
80. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):780-8.
81. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012;126(3):349-56.
82. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007;153(6):1037-47.
83. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol.* 2005;43(1):36-9.
84. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S97-107.
85. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1192-201.
86. Andrade CH, Cianci RG, Malaguti C, Corso SD. The use of step tests for the assessment of exercise capacity in healthy subjects and in patients with chronic lung disease. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):116-24.
87. Dal Corso S, de Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2013;107(12):1993-9.
88. Balfour-Lynn IM, Prasad SA, Lavery A, Whitehead BF, Dinwiddie R. A step in the right direction: assessing exercise tolerance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25(4):278-84.

89. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, de Fuccio MB, de Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007;29(2):330-6.
90. de Camargo AA, Justino T, de Andrade CH, Malaguti C, Dal Corso S. Chester step test in patients with COPD: reliability and correlation with pulmonary function test results. *Respir Care*. 2011;56(7):995-1001.
91. Deboeck G, Niset G, Vachiery JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26(4):667-72.
92. Fox BD, Langleben D, Hirsch A, Boutet K, Shimony A. Step climbing capacity in patients with pulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(1):51-61.
93. Vieira EB, Ota-Arakaki JS, Dal Corso S, Ivanaga I, Fonseca AX, Oliveira RKF, et al. Incremental step test in patients with pulmonary hypertension. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;271:103307.
94. Fox BD, Sheffy N, Vainshelboim B, Fuks L, Kramer MR. Step oximetry test: a validation study. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5(1):e000320.
95. Reychler G, Boucard E, Peran L, Pichon R, Le Ber-Moy C, Ouksel H, et al. One minute sit-to-stand test is an alternative to 6MWT to measure functional exercise performance in COPD patients. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1247-56.
96. Briand J, Behal H, Chenivresse C, Wémeau-Stervinou L, Wallaert B. The 1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618793028.
97. Radtke T, Puhan MA, Hebestreit H, Kriemler S. The 1-min sit-to-stand test--A simple functional capacity test in cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):223-6.
98. Ozalevli S, Ozden A, Itil O, Akkoçlu A. Comparison of the Sit-to-Stand Test with 6 min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007;101(2):286-93.
99. Vaidya T, Chambellan A, de Bisschop C. Sit-to-stand tests for COPD: A literature review. *Respir Med*. 2017;128:70-7.
100. Morita AA, Bisca GW, Machado FVC, Hernandez NA, Pitta F, Probst VS. Best Protocol for the Sit-to-Stand Test in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2018;63(8):1040-9.

101. Hansen H, Beyer N, Frølich A, Godtfredsen N, Bieler T. Intra- and inter-rater reproducibility of the 6-minute walk test and the 30-second sit-to-stand test in patients with severe and very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3447-57.
102. Crook S, Büsching G, Schultz K, Lehbert N, Jelusic D, Keusch S, et al. A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1601871.
103. Pereira MC, Lima LNG, Moreira MM, Mendes FAR. One minute sit-to-stand test as an alternative to measure functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210483.
104. Ozcan Kahraman B, Ozsoy I, Akdeniz B, Ozpelit E, Sevinc C, Acar S, et al. Test-retest reliability and validity of the timed up and go test and 30-second sit to stand test in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2020;304:159-63.
105. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013;143(2):315-23.

10 APÊNDICES

10.1 Carta de aprovação do projeto e Delegação de Funções



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2014/0242

Pesquisadores:

DANILO CORTOZI BERTON

CAMILA DE OLIVEIRA DE
CARVALHO LIMA

MARLI MARIA KNORST

PATRICIA CHAVES COERTJENS

Número de Participantes:

Título: AVALIAÇÃO INTEGRADA DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

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).

02/05/2014



Assinado digitalmente por:
PATRICIA ASHTON PROLLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
13/02/2019 08:26:36

https://www.ufrgs.br/pesquisa/publicos/caastro/pospos/conferencia/Arquivo_xhtml?DocId=44827

Delegação de Funções

Projeto de Pesquisa: 2014-0242 - AVALIAÇÃO INTEGRADA DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

CAAE: 27345014800005327

Pesquisador Responsável: DANILO CORTOZI BERTON

Nome	Formação	Assinatura	Rúbrica	Funções atribuídas	Período delegação	
					Início	Fim
MARLI MARIA KNORST						
CAMILA DE OLIVEIRA DE CARVALHO LIMA						
PATRICIA CHAVES COERTJENS						
DANILO CORTOZI BERTON						
LISIA CUNHA CE				CONDUZIR PROCESSO DE CONSENTIMENTO	30/04/2014	30/06/2020
				ORGANIZAR MATERIAL DO ESTUDO	30/04/2014	30/06/2020
				REALIZAR COMUNICAÇÃO COM O CEP	30/04/2014	30/06/2020
				REALIZAR CONSULTAS DE PESQUISA	30/04/2014	30/06/2020
				REALIZAR ENTREVISTAS DE PESQUISA	30/04/2014	30/06/2020
				REALIZAR EXAMES DE PESQUISA	30/04/2014	30/06/2020
				CADASTRAR E ATUALIZAR PROJETO	30/04/2014	30/06/2020
				ANALISAR DADOS COLETADOS	30/04/2014	30/06/2020
				APLICAR INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	30/04/2014	30/06/2020
				ASSINAR DOCUMENTOS DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	30/04/2014	30/06/2020
MARCELO BASSO GAZZANA				ANALISAR DADOS COLETADOS	30/04/2014	30/06/2020
				CADASTRAR E ATUALIZAR PROJETO	30/04/2014	30/06/2020
				GERENCIAR ESTUDO	30/04/2014	30/06/2020
				GERENCIAR RECURSOS FINANCEIROS DO ESTUDO	30/04/2014	30/06/2020

Declaração do Pesquisador Responsável:

Confirmando que as pessoas listadas são qualificadas e foram devidamente treinadas para as funções atribuídas. Delego as respectivas funções, as quais serão realizadas sob minha supervisão. Entendo que sou o responsável final pela condução da pesquisa.

10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

AVALIAÇÃO INTEGRADA DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LIMITAÇÃO AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, nesta pesquisa, que tem por objetivo verificar como se apresenta a limitação ao exercício físico em pessoas com hipertensão pulmonar. Se você aceitar participar, os procedimentos envolvidos no estudo são:

1ª VISITA (dia da sua consulta médica): Você deverá assinar esse termo (se concordar em participar do estudo), responder a um questionário de qualidade de vida (SF-36) e será realizado um teste para avaliar a força das suas mãos.

2º VISITA: dia em que você deverá comparecer ao HCPA para realizar espirometria, volumes pulmonares, capacidade de difusão, medida da pressão inspiratórias máxima, teste de caminhada de seis minutos, teste para verificarmos a rapidez em que você sobe os degraus e um teste chamado senta e levanta. O sr (a) terá um intervalo para descansar entre um teste e outro.

3º VISITA: dia que você deverá fazer o teste ergoespirométrico (bicicleta) solicitado na consulta.

Todas essas avaliações poderão causar ao senhor algum desconforto, tais como: cansaço, falta de ar, e tontura, palpitação no peito, dor de cabeça e dor de ouvido,

náusea, dor na musculatura das pernas, ou suor, mas que passará em poucos minutos e você estará sempre sendo monitorado e acompanhado por um médico e uma fisioterapeuta. Se você tiver qualquer desses sinais, deverá falar imediatamente ao profissional que o está acompanhando.

Como benefício, o (a) senhor (a) terá uma avaliação completa do seu quadro físico de saúde, que poderá demonstrar sua real condição física, o que contribuirá para o monitoramento da sua doença, assim como para auxiliar a equipe médica que trata você na escolha do seu tratamento e nas orientações para o tipo de atividade física que você pode ou não realizar.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações acima, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias: uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável (Dr. Marcelo Basso Gazzana) ou com os pesquisadores colaboradores (Dr. Danilo Cortozi Berton, Dr. Igor Gorski Benedetto e Dra. Lísia Cunha Cé), no Serviço de Pneumologia do HCPA, telefone (51) 33598241. Você poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no 2º andar do HCPA, sala 2227 ou pelo telefone (51) 33597640, de segunda à sexta-feira, das 08:00 às 17:00.

Os resultados da pesquisa serão publicados, mas sua identidade será preservada. Os dados obtidos serão utilizados somente para estudo, sendo os mesmos armazenados pelo pesquisador principal. Você não terá nenhum gasto e/ou ganho financeiro por participar na pesquisa. Você tem o direito de desistir de sua participação na pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para o seu atendimento no hospital.

Eu, _____,

aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente

esclarecido e informado sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios.

Porto Alegre, _____ de _____ de 20____ .

Assinatura do participante ou responsável:

Nome e assinatura do pesquisador:

10.3 Instrumento de coleta- Teste de Exercício Cardiopulmonar

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA

LABORATÓRIO DE FUNÇÃO PULMONAR E FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

Data: ____ / ____ / ____ Protocolo: _____

Nome: _____ ID: _____

Sexo: ____ DN: ____ / ____ / ____ (____ anos) A: _____ cm P: ____ kg

Diagnósticos: _____

Medicações: _____

Tabagismo: ____ - ____ anos, ____ cigarros/dia; IT ____ maços-ano

VEF1: ____ L (____ %) CVF: ____ L (____ %) T: ____ (____ %)

VVMe: ____ L/min

HORA	TEMPO Min	CARGA W	PA mmHg	FC bpm/%	SpO ₂ %	BORG		CI L
						D	MI	

VO₂ pico = _____ mL/min (_____ % do previsto) – _____ mL/kg.min

RER no pico do exercício = _____

VO₂ no limiar de lactato = _____ mL/min (_____ % do VO₂ máximo previsto)

VE / VVMe = _____ % no pico do exercício

Δ VE / Δ VCO₂ = _____

Intercepto = _____

FC máxima = _____ bpm (_____ % da FC máxima prevista)

PA máxima = _____ mmHg

ΔVO₂ / ΔW = _____

Intercepto = _____

10.4 Instrumento de coleta- Teste do Degrau

TESTE DO DEGRAU

1. Demonstração inicial
2. Subir e descer, iniciando com membro inferior dominante
3. Ritmo auto-cadenciado por tempo indeterminado conforme tolerância, não excedendo 200 degraus
4. Sem estímulo verbal durante a execução
5. Medidas de FC, FR, PA, SpO2 no início e no final do teste

NOME:

PRONTUÁRIO:

DATA:

PRÉ-TESTE

PA:

FC:

SPO2:

FR:

BORG DISPNEIA:

BORG FADIGA:

PÓS-TESTE

PA:

FC:

SPO2:

FR:

BORG DISPNEIA:

BORG FADIGA:

NÚMERO DE DEGRAUS:

TEMPO:

10.5 Instrumento de coleta- Teste de Sentar e Levantar

TESTE DE SENTAR E LEVANTAR

1. Demonstração inicial
2. Mãos na cintura
3. Cadeira sem apoio, encostada na parede
4. Ritmo auto-cadenciado, duração de 1 minuto
5. Sentar e levantar o maior número de vezes, descansar se necessário
6. Sem estímulo verbal durante a execução
7. Medidas de FC, FR, PA, SpO2 no início e no final do teste

NOME:

PRONTUÁRIO:

DATA:

PRÉ-TESTE

PA:

FC:

SPO2:

FR:

BORG DISPNEIA:

BORG FADIGA:

PÓS-TESTE

PA:

FC:

SPO2:

FR:

BORG DISPNEIA:

BORG FADIGA:

NÚMERO DE VEZES:

TEMPO DE INTERRUPÇÃO: