

BRUNO ARANTES DIAS

Resposta cardiovascular ao exercício em
pacientes portadores de hipertensão arterial
pulmonar

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo

2011

Dedicatória

***Ao amor da minha vida, que a cada dia me faz uma
pessoa melhor: Preta você é, e sempre será, a razão para que
qualquer esforço faça sentido. Te amo.***

Agradecimientos

Ao amigo Prof. Dr. Rogério de Souza que com sua genialidade e generosidade inspira a todos nós do Grupo de Circulação Pulmonar do InCor / HCFMUSP. Mesmo navegando em mar revolto e, porque não, inacessível em alguns momentos, na hora H ele sempre esteve presente. Muito obrigado, Souza !

Ao Prof. Dr. Eulógio Martinez por ter aberto as portas do Serviço de Hemodinâmica do InCor / HCFMUSP para que esse e outros trabalhos fossem realizados, e ao Prof. Dr. Expedito Ribeiro por ter mantido as portas abertas mesmo nos momentos mais difíceis.

À Disciplina de Pneumologia pela acolhida de coração aberto desse carioca desgarrado em Sampa.

À equipe da secretaria da Pneumologia, em especial a Lúcia e a Solange, por segurar o rojão nas quartas feiras e pela ajuda inestimável na organização da agenda de cateterismo. Lúcia, tenha certeza que sem a sua ajuda essa tese não teria saído. Valeu!

À equipe de protocolos clínicos por segurar a peteca enquanto estive um pouco afastado escrevendo a tese, em especial à Kátia, Luciana e Isabel.

À equipe de enfermeiras da Hemodinâmica, Irinéia, Margareth, Vera, e a todos os técnicos e auxiliares pela ajuda na organização e realização dos exames, pelas risadas e pelo carinho!

Aos inúmeros residentes da hemodinâmica que me ajudaram pela jornada de coleta dos dados. Obrigado pela paciência!

À DOC, Dra. Teresa Takagaki, agradecimento unânime de todo pós graduando que foi residente da Pneumologia, simplesmente porque sem ela nenhum de nós seria pneumologista.

Ao Prof. Dr. Mário Terra Filho pelo exemplo de caráter e seriedade. Seu jeito simples de ser inspira muito mais do que você imagina Terra.

Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho, pelo exemplo profissional irretocável, pela dedicação sem igual e por ter contribuído de forma decisiva na minha formação de pneumologista. Sem a menor dúvida forma com a Dra. Teresa e o Dr. Terra o pilar da formação dos pneumologistas do HCFMUSP e por isso terá minha eterna gratidão.

Ao Dr. André Albuquerque que, mesmo sem sentir, contribuiu em momentos importantes neste trabalho e pelas trocas, segurando as pontas no Serviço de Função Pulmonar do Hospital Sírio e Libanês nos períodos mais conturbados.

Aos grandes parceiros de batalha no Hospital Nove de Julho e AC Camargo: Suzana, Alexandre e Lúcio. O convívio e a troca de experiência com vocês me fez um médico e um ser humano melhor. A ajuda aliviando minha carga de trabalho nos momentos chave foi fundamental. Japa, pode cobrar que quando for a sua tese tens um crédito de visitas e plantões do tamanho de um caminhão !!

Aos amigos da UTI do AC Camargo pela compreensão por minha ausência em alguns momentos e pela grande ajuda com os plantões, em especial: Pedro Caruso, Pedro Medeiros, Eudóxia, Val, Vasco, Pauliane, Santinoni, Sérgio, Felipe, Ramon, Júlia, Bruno Cordeiro, Dani, Maurão, Kawasaki, Ju e Manetta.

Aos colegas de residência na Pneumo: Alexandre "Pê", Daniel Mendes, Bruno Baldi, André Nathan, Rafael Carraro e André Hovnanian. Aqueles 2 anos de ralação foram mais leves com as risadas e cervejadas! Impressionante como nesse período todo de trabalho, escalas e plantões não temos 1 discussão ou desentendimento para registrar.

Aos grandes amigos do Grupo de Circulação Pulmonar: a serenidade e companheirismo do Jardim, a amizade e objetividade da Susana, o sarcasmo e a crítica ácida do Caião, a cuca fresca e coração de mãe do Moore, a sobriedade e dedicação da Lu Kato; e a competência de TODOS

são os fatores que compõem a verdadeira alma desse grupo. Sem medo de errar, uma das grandes motivações para o grupo é a convivência maravilhosa que temos. Essa tese é de todos vocês!

Aos meus irmãos: Camila e Pedro. Miloca, sua coragem na briga por felicidade me ensinou muito! Segue em frente que você está no caminho certo. Sempre vale a pena perseguir seus sonhos, mas com o pé no chão. Mana, tenho muito orgulho de você!

Como agradecer aqueles que fizeram tudo que sou hoje, que são o grande núcleo da minha vida, meu porto seguro, meu ninho: meus pais, Luzia e Paulo. Mesmo com a distância vocês estão sempre no meu coração. O caráter e a generosidade de vocês moldou absolutamente tudo que eu sou. Amo muito vocês!

Quem diria que depois de uma mordida na barriga, nas ladeiras de Olinda e 10 anos depois estaríamos aqui. Carol, eu e você somos a prova viva que o destino existe mas que a gente tem que fazer ele acontecer. Essa tese é tão sua quanto minha, na verdade sem a tua alegria, companhia e teu amor ela não estaria aqui. Mais uma vez, te amo!

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1.	<i>Introdução</i>	1
1.1	<i>Apresentando a hipertensão pulmonar e sua classificação</i>	5
1.2	<i>Hipertensão arterial pulmonar</i>	8
1.3	<i>Hemodinâmica da circulação pulmonar em repouso e durante exercício</i>	11
1.4	<i>Capacidade de exercício como marcador de resposta em HAP</i>	25
1.5	<i>Hemodinâmica como marcador de resposta em HAP</i>	27
1.6	<i>Peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua aplicação na HAP</i>	32
2.	<i>Hipótese do Estudo</i>	35
3.	<i>Objetivos</i>	37
4.	<i>Métodos</i>	39

4.1	<i>Termo de consentimento livre e esclarecido</i>	40
4.2	<i>População do Estudo</i>	41
4.3	<i>Avaliação hemodinâmica e protocolo de esforço</i>	43
4.4	<i>Avaliações complementares</i>	48
4.5	<i>Dosagens de BNP</i>	49
4.6	<i>Tamanho da amostra e análise estatística</i>	50
5.	<i>Resultados</i>	51
5.1	<i>Caracterização da população</i>	52
5.2	<i>Caracterização da intensidade do esforço</i>	55
5.3	<i>Caracterização da resposta hemodinâmica exercício</i>	57
5.4	<i>Caracterização da mecânica vascular pulmonar</i>	81
5.5	<i>Caracterização do comportamento do BNP ao esforço</i>	86
6.	<i>Discussão</i>	96
7.	<i>Conclusões</i>	106
8.	<i>Referências Bibliográficas</i>	108
9.	<i>Apêndices</i>	123
9.1	<i>Apêndice 1 – Escala de Borg modificada</i>	124

Lista de Abreviaturas e Siglas

ATS	American Thoracic Society
ALK 1	Activina quinase 1
ASC	Área de superfície corpórea
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BMPR II	Receptor da proteína morfogênica óssea II
CF	Classe funcional
CVP	Complacência vascular pulmonar
CA	Califórnia
DTC	Doenças do tecido conectivo
DC	Débito cardíaco
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HAPI	Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HP	Hipertensão pulmonar
IC	Índice Cardíaco
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAPs	Pressão de artéria pulmonar sistólica
PAPd	Pressão de artéria pulmonar diastólica
PAPm	Pressão de artéria pulmonar média

PAD	Pressão de átrio direito
POAP	Pressão ocluída de artéria pulmonar
PP	Pressão de pulso
RVP	Resistência vascular pulmonar
RC- time	Constante de tempo RVP x CVP
SatO2	Saturação arterial de oxigênio
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
VD	Ventrículo direito
VS	Volume sistólico
VO2 Pico	Consumo de oxigênio no pico do esforço

Lista de Símbolos

BPM	batimentos por minuto
F	french
L	litros
L/min	litros por minuto
L/min/m ²	litros por minuto por metro quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
mL/mmHg	mililitro por milímetro de mercúrio
m	metros
m ²	metro quadrado
min	minutos
T	ciclo cardíaco em segundos
UI	unidade internacional
≤	menor ou igual que
≥	maior ou igual que
<	menor que
>	maior que

Lista de Figuras

Figura 1 – Relação entre RVP e CVP em 3 grupos de pacientes	18
Figura 2 – Curvas para estimativa da constante de decaimento da PAP	19
Figura 3 – Comportamento da resistência frente a aumentos de fluxo	21
Figura 4 – Respostas médias ao exercício progressivo na posição ortostática em esteira	29
Figura 5 – Cálculo CVP a partir de traçado curva hemodinâmica	45
Figura 6 – Posicionamento final para exercício na posição supina	47
Figura 7 – Distribuição do tratamento específico para HAP	54
Figura 8 – Distribuição da carga atingida no esforço Máximo	56
Figura 9 – Comportamento da PAPm ao longo do esforço individualmente	59
Figura 10 – Comportamento da PAPm ao longo do esforço (Anova)	60
Figura 11 – Comportamento da Poap ao longo do esforço individualmente	62
Figura 12 – Comportamento da POAP ao longo do esforço (Anova)	63
Figura 13 – Comportamento da FC ao longo do esforço individualmente	65
Figura 14 – Comportamento da FC ao longo do esforço (Anova)	66
Figura 15 – Comportamento do VS ao longo do esforço individualmente	68
Figura 16 – Comportamento do VS ao longo do esforço (Anova)	69
Figura 17 – Comportamento do DC ao longo do esforço individualmente	71
Figura 18 – Comportamento do DC ao longo do esforço (Anova)	72
Figura 19 – Comportamento da RVP ao longo do esforço individualmente	74
Figura 20 – Comportamento da RVP ao longo do esforço (ANOVA)	75
Figura 21 – Comportamento da CVP ao longo do esforço individualmente	76

Figura 22 – Comportamento da CVP ao longo do esforço (Anova)	77
Figura 23 – Comportamento da relação pressão x fluxo durante o esforço em média em cada grupo em pacientes e controles	79
Figura 24 – Relação RVP x CVP na condição basal em casos e controles	82
Figura 25 – Relação RVP x CVP basal + exercício em casos e controles	83
Figura 26 – Comportamento do RC Time no esforço individualmente	84
Figura 27 – Comportamento do RC Time no esforço (ANOVA)	85
Figura 28 – Comportamento do BNP ao longo do esforço individualmente	87
Figura 29 – Comportamento do BNP ao longo do esforço nos pacientes que completaram todos os passos do protocolo (n = 12)	91
Figura 30 – Curva ROC da capacidade da variação do BNP em predizer alvo de DC 10,0 L/min.	93
Figura 31 – Curva ROC da capacidade do BNP Pico predizer alvo de DC 10, 0 L/min.	94
Figura 32 – Curva ROC da capacidade do BNP Basal predizer alvo de DC 10, 0 L/min.	95

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da Hipertensão Pulmonar – OMS (2008)	7
Tabela 2 – Hemodinâmica em repouso em posição supina	13
Tabela 3 – Hemodinâmica no exercício em posição ortostática	24
Tabela 4 – Dados clínicos e hemodinâmicos basais	53
Tabela 5 – Comportamento das variáveis hemodinâmicas durante o esforço	58
Tabela 6 – Dados referentes a evolução BNP em Casos e Controles	88
Tabela 7 - Correlação de Pearson do BNP Basal e Pico com DC no Grupo HAP	90

Resumo

DIAS, BA. *Resposta cardiovascular ao exercício em pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2011).

O entendimento adequado da resposta cardiovascular ao exercício é fundamental para o manejo e tratamento dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Entretanto, dados a respeito da adaptação da mecânica vascular pulmonar e da adaptação do ventrículo direito ao esforço são escassos na literatura. O objetivo desse estudo é caracterizar a resposta cardiovascular ao exercício nos pacientes nesse grupo de pacientes. Foram selecionados 30 pacientes com HAP (Grupo 1 de Dana Point) e 7 controles com hemodinâmica invasiva normal, entre dezembro de 2009 e novembro de 2010, que realizaram protocolo incremental de esforço em cicloergômetro limitado por sintomas. Foram avaliados o comportamento das variáveis hemodinâmicas, da mecânica vascular pulmonar e o comportamento do peptídeo natriurético tipo B durante o esforço nos pacientes e comparado sua resposta com os controles. O grupo HAP apresentou elevação da PAPm superior ao grupo controle, com elevação da Poap e FC semelhantes. A elevação do débito cardíaco no pico do esforço foi inferior nesse grupo, sem variação do volume sistólico. A complacência e resistência vascular pulmonar apresentam queda no grupo HAP, permanecendo com complacência inferior e resistência superior no pico do esforço em relação aos controles. Estas variáveis permanecem

inversamente acopladas sob a função $C = t / R$ em repouso e durante todos os passos do esforço, reforçando o poder desse acoplamento e o papel na CVP na avaliação desses pacientes. No entanto, o comportamento da resistência não é uniforme em todos os pacientes com HAP, podendo ser separada em 3 grupos distintos: elevação, manutenção e queda durante o esforço. O BNP apresenta elevação durante o esforço no grupo HAP, mas os valores de BNP basal apresentam correlação inversa superior com o DC de pico do que os valores de BNP no pico do esforço. Na avaliação por curva ROC, o BNP de pico e a variação de BNP pico – basal não se mostraram superiores ao BNP basal na discriminação da resposta do DC no esforço, reforçando o papel do BNP basal na avaliação dos pacientes com HAP.

Descritores:

Hipertensão pulmonar; Fenômenos fisiológicos cardiovasculares; hemodinâmica; Exercício; Esforço físico; Peptídeos natriuréticos

Summary

DIAS, BA. *Cardiovascular response to exercise in patients with pulmonary arterial hypertension*. [thesis]. São Paulo: University of São Paulo Medical School (2011)

The proper understanding of the cardiovascular response to exercise has a central role in the management and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). However, data concerning the evolution of pulmonary vascular mechanics and right ventricular adaptation to effort are scarce. The aim of this study is characterize the cardiovascular response to exercise in these patients. We selected 30 patients with PAH (Group 1 Dana Point) and 7 controls with normal invasive hemodynamics between December 2009 and November 2010 who underwent a symptom-limited exercise protocol on cycle ergometer. Were evaluated the behavior of hemodynamic parameters, pulmonary vascular mechanics and B-type natriuretic peptide during stress in patients and compared their response with controls. The PAH group showed elevation of mPAP greater than the controls, with the same elevated PCWP and HR response between the groups. Cardiac output at peak exercise was lower in the PAH patients with no change of stroke volume during effort. Compliance and pulmonary vascular resistance have decrease in PAH group, remaining with lower compliance and higher resistance at peak exercise compared to controls. These variables are inversely related at rest and during every step of the

effort, strengthening the power of this relation and the role of CVP in evaluation of these patients. However, the behavior of resistance is not uniform in all PAH patients and may be separated into three distinct groups: rise, fall and maintenance during exercise. The BNP raises during exercise in PAH group, but the values of baseline BNP already has a stronger inverse correlation with peak CO, better than the correlation of peak exercise BNP with the same variable. BNP at peak exercise and the variation of BNP peak - baseline were not superior to baseline BNP in discriminating the response of the CO during exercise, when evaluated by ROC curves. These findings reinforce the role of baseline BNP in evaluating patients with PAH.

Keywords:

Pulmonary hypertension; Cardiovascular physiological phenomena; hemodynamics; Exercise; Physical exertion; Natriuretic peptides

Introdução

O estudo da circulação pulmonar, como conhecida hoje, evoluiu por fases absolutamente distintas, mas igualmente fascinantes, desde as primeiras menções feitas por Galeno (A.C. 129 – 99), passando pelas observações do fluxo pulmonar realizadas por Ibn An Nafis (1210 – 1288), Michel de Servet (1511 – 1553) e finalmente por William Harvey (1578 - 1657), já no século XVII [1, 2]. No entanto, os maiores avanços no entendimento da fisiologia e fisiopatologia da circulação pulmonar só foram possíveis a partir da iniciativa de um jovem cirurgião alemão, Werner Forssmann (1904 – 1979), que durante sua residência em cirurgia na década de 30, demonstrou que a cateterização cardíaca direita era segura em humanos, inserindo em si mesmo um cateter ureteral pela veia antecubital e prosseguindo com o mesmo por 65 cm até o átrio direito [3]. Nas palavras do Dr. André Cournand (1895 -1988), o experimento brilhante e corajoso que resultou no desenvolvimento da cateterização cardíaca direita *“colocou a chave na fechadura da circulação pulmonar...”* [4]. Coube a ele e a seu colega Dr. Dickinson Richards (1895-1973), a partir da década de 1940, começar a girar esta chave. Seus estudos, e de outros que os seguiram, deram grande impulso na compreensão do comportamento da circulação pulmonar nas mais diversas situações patológicas e de estresse. Em 1956, Forssmann, Cournand e Richards, foram laureados com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia *“pelas suas descobertas a respeito da cateterização cardíaca e das alterações patológicas no sistema circulatório”* [3].

Certamente, a elevação inapropriada dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, caracterizando assim a presença de hipertensão pulmonar (HP), constitui na mais importante alteração patológica desta circulação, em função de sua prevalência e inter-relação com inúmeras outras condições fisiopatológicas. Infelizmente, apesar dos significativos progressos que surgiram ao longo dos últimos 50 anos, a hipertensão arterial pulmonar (HAP), tendo como um de seus exemplos mais relevantes a Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI), continua a apresentar taxas de sobrevida insatisfatórias, com altas taxas de mortalidade [5-7].

Nas últimas duas décadas, a resposta hemodinâmica ao exercício na hipertensão pulmonar veio a foco. O exercício representa estresse fisiológico significativo aos pacientes com HP, colocando à prova a capacidade de reserva do conjunto ventrículo direito (VD) – vasos pulmonares em acomodar aumentos agudos de fluxo sanguíneo [8]. A dispnéia de esforço consiste no sintoma mais comum da doença e a capacidade de exercício, avaliada de diferentes formas, apresenta relação com seu prognóstico e com sua resposta aos tratamentos atuais [6, 7, 9, 10]. Cada vez mais, encontramos na literatura evidências do potencial que a avaliação hemodinâmica invasiva apresenta durante o exercício, desmascarando formas iniciais da doença e tornando mais compreensível sua evolução fisiopatológica [11, 12]. No entanto, frente à melhor evidência atual, os limites diagnósticos para caracterizar hemodinamicamente a HP durante o esforço ainda são obscuros, assim como o real papel desta ferramenta do arsenal diagnóstico e prognóstico na HAP. No trabalho que será

apresentado a seguir, nosso maior estímulo foi buscar clarificar um pouco mais algumas destas questões.

1.1 – Apresentando a Hipertensão Pulmonar e sua classificação

A HP caracteriza-se pela presença de pressão de artéria pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso, avaliada de forma invasiva durante o cateterismo cardíaco direito. No último simpósio mundial, realizado em *Dana Point*, em 2008, por falta de consenso adequado na literatura quanto ao valor de corte para definição de HP durante o esforço, a presença de PAPm ≥ 30 mmHg no exercício foi retirada da definição hemodinâmica [13].

Identificada a presença de HP, é necessário estabelecer quais mecanismos ou condições associadas levaram ao desenvolvimento da mesma. O passo inicial mais relevante nesta diferenciação é, sem dúvida alguma, determinar se o território vascular pulmonar mais acometido é o território pré-capilar (arterial) ou o pós-capilar (venoso); sendo tal determinação feita pela medida da pressão ocluída de artéria pulmonar (POAP), que em valores ≤ 15 mmHg em repouso, caracteriza o acometimento predominantemente arterial da doença [13]. Em 2008, foi proposta uma revisão da classificação existente a fim de incorporar as descobertas mais recentes [14]. Esta nova classificação, assim como a anterior, baseia-se na subdivisão dos pacientes por mecanismos fisiopatológicos envolvidos e resposta terapêutica semelhantes, como podemos verificar na tabela 1.

Nessa classificação, a HAP (Grupo 1) recebeu o maior foco de atenção, em virtude do desenvolvimento de novas possibilidades de tratamento. Ela engloba desde a HAPI até situações associadas, como por

exemplo, a HAP associada às doenças do tecido conectivo (DTC) ou ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). Vale destacar a entrada da HAP associada à esquistossomose nesta categoria, relevante para o contexto brasileiro pela grande prevalência desta doença no país.

Tabela 1 – Classificação da Hipertensão Pulmonar – OMS (2008)

1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
 - 1.1 Idiopática
 - 1.2 Hereditária
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1, endogлина (com ou sem THH)
 - 1.2.3 Desconhecida
 - 1.3 Induzida por drogas ou toxinas
 - 1.4 Associada à:
 - 1.4.1 Doenças do tecido do conectivo
 - 1.4.2 Infecção pelo HIV
 - 1.4.3 Hipertensão Portal
 - 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas
 - 1.4.5 Esquistossomose
 - 1.4.6 Anemias hemolíticas crônicas
 - 1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido
 - 1'. Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou Hemangiomatose capilar
 2. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda
 - 2.1 Disfunção sistólica
 - 2.2 Disfunção diastólica
 - 2.3 Doença Valvular
 3. Hipertensão pulmonar por doenças pulmonares e/ou hipoxemia
 - 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 3.2 Doença intersticial pulmonar
 - 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto
 - 3.4 Doenças respiratórias relacionadas ao sono
 - 3.5 Hipoventilação alveolar
 - 3.6 Exposição crônica a altas altitudes
 - 3.7 Anormalidades do desenvolvimento
 4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
 5. Hipertensão pulmonar com mecanismos pouco esclarecidos
 - 5.1 Doenças hematológicas: doenças mieloproliferativas, esplenectomia
 - 5.2 Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose, LAM, neurofibromatose, vasculites.
 - 5.3 Doenças metabólicas: doenças de depósito do glicogênio, doença de Gaucher, doenças da tireóide.
 - 5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, IRC dialítica
-

FONTE: Simonneau [14]

1.2 – Hipertensão Arterial Pulmonar

Como podemos perceber, a classificação de HAP é composta por suas formas idiopática, hereditária e uma série de condições associadas como fator causal. Embora os mecanismos iniciais envolvidos no desenvolvimento de HAP e o prognóstico possam ser diferentes entre elas [15, 16], estas condições apresentam vários mecanismos fisiopatológicos e achados anatomopatológicos em comum, assim como apresentam resposta terapêutica semelhantes em alguns casos, justificando o agrupamento na mesma categoria.

Levantamento realizado em dois grandes centros de referência em São Paulo demonstrou que a HAPI, HAP associada à esquistossomose e HAP associada à DTC, nesta ordem, são os três tipos mais prevalentes em nosso meio [17]. Contudo, dado à prevalência da esquistossomose no Brasil e levando-se em consideração o fato do levantamento ter sido realizado fora de área endêmica para esta condição, podemos supor que a representação da HAP associada à esquistossomose seja ainda maior.

A HAP é considerada uma síndrome rara, mais comum em mulheres (aproximadamente 2:1), com idade média de diagnóstico em torno de 50 anos de idade, de etiologia desconhecida, com prevalência de cerca de 15 casos por milhão de habitantes (dados franceses) [18]. O diagnóstico de sua forma idiopática só pode ser feito quando o acometimento vascular se mostra como fator isolado no desenvolvimento da hipertensão pulmonar, sem outras causas associadas, existindo vários algoritmos diagnósticos que

norteiam a investigação [15, 19, 20]. Seu prognóstico é reservado, estimando-se sobrevida média de 2,8 anos, na ausência de tratamento específico [21]. Apesar dos novos tratamentos disponíveis terem mudado de forma sensível este quadro [22], a taxa de sobrevida continua insatisfatória, com altas taxas de mortalidade [5, 23-26].

A esquistossomose é doença altamente prevalente no mundo, sendo estimado mais de 200 milhões de pessoas infectadas por alguma das espécies de *Schistosoma* [27], sendo o *Schistosoma mansoni* o tipo encontrado no Brasil. Trata-se de doença endêmica no nosso país, sendo os estados da Bahia, Pernambuco, Minas Gerais, Alagoas, Sergipe e Paraná os mais acometidos. Focos esparsos são encontrados no Rio Grande do Norte, Ceará, Maranhão, Goiás, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo [28].

Como doença crônica, a esquistossomose pode estar presente em 20% dos pacientes infectados, sendo a doença hepatoesplênica com hipertensão portal uma de suas principais manifestações. Cerca de 4 a 8% dos pacientes com esquistossomose desenvolvem esta manifestação [29], sendo a prevalência de HAP nesse subtipo estimada em 4,6% de acordo com dados recentemente publicados pelo nosso grupo [30]. Dado à alta prevalência mundial da doença, a HAP associada à esquistossomose tem o potencial para representar a causa mais prevalente de HAP no mundo [16, 31]. Apesar do perfil hemodinâmico mais favorável ao diagnóstico e curso clínico mais benigno do que a HAPI, a HAP associada à esquistossomose ainda apresenta mortalidade em 3 anos de 14,1% [16], o que deixa claro a

necessidade de estudos sobre a eficácia do tratamento específico nessa população.

Por fim, chegamos à HAP associada às DTC. Dentre o conjunto de situações clínicas assim denominadas, Esclerose Sistêmica, Lúpus e Doença mista respondem pela maioria dos casos. Dois estudos prospectivos recentes, com confirmação diagnóstica invasiva, em pacientes com Esclerose Sistêmica encontraram prevalência entre 7 e 12% de HAP. [32, 33] Nestes pacientes, a idade média ao diagnóstico é superior a da HAPI (entre 60 e 70 anos), com pior prognóstico [33].

Na HAP associada às DTC, particularmente nos portadores de esclerose sistêmica, a confirmação invasiva do diagnóstico é mandatória, uma vez que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo é condição frequente nessa população, podendo ser causa de HP na mesma proporção do componente arterial nestes pacientes [14, 34].

1.3 – Hemodinâmica da circulação pulmonar em repouso e durante exercício

Compreende-se como circulação pulmonar propriamente dita os vasos oriundos do VD que passam pelo pulmão e desembocam por fim no átrio esquerdo. A diferença fundamental entre estes vasos e os da circulação sistêmica é que para um mesmo calibre, a espessura da camada média dos vasos pulmonares é significativamente menor, dando a eles maior capacidade de acomodação de fluidos, além de menor resistência ao fluxo sanguíneo. Esta característica morfológica é o componente principal que determina a característica funcional mais significativa da circulação pulmonar: acomodar altos fluxos mantendo pressões reduzidas, ou seja, um sistema de baixa resistência e alta complacência [1].

O posicionamento dos vasos no pulmão e o volume pulmonar durante o ciclo respiratório influenciam na PAPm e POAP, pela interdependência de estruturas no parênquima. Logo, para aferição adequada das variáveis hemodinâmicas, é necessário verificar se o posicionamento do cateter de artéria pulmonar está correto, em zona pulmonar onde as pressões arterial e venosa são maiores do que a alveolar (zona 3 de West) e realizar medidas na posição de relaxamento do sistema (capacidade residual funcional) onde a influência da distensão ou recolhimento do parênquima é reduzida [1].

Kovacs et al.[35], em revisão sistemática sobre a hemodinâmica da circulação pulmonar em indivíduos normais na condição de repouso, demonstrou que a PAPm em posição supina é de $14,0 \pm 3,3$ mmHg, com limite superior da normalidade girando em torno de 20 mmHg, não sendo

influenciada significativamente por sexo, etnia, posição ou idade. Na tabela 2, podemos verificar os padrões de normalidade encontrados nas variáveis hemodinâmicas da circulação pulmonar na posição supina e em repouso.

Tabela 2 – Hemodinâmica em repouso em posição supina [35]

PAPm (mmHg)	14,0 ± 3,3
PAPs (mmHg)	20,8 ± 4,4
PAPd (mmHg)	8,8 ± 3,0
POAP (mmHg)	8,0 ± 2,9
FC (bpm)	76 ± 14
DC (L/min)	7,3 ± 2,3
IC (L/min/m ²)	4,1 ± 1,3
RVP (UI)	0,93 ± 0,38

PAPm:	Pressão de artéria pulmonar média
PAPs:	Pressão sistólica de artéria pulmonar
PAPd:	Pressão diastólica de artéria pulmonar
POAP:	Pressão ocluída da artéria pulmonar
FC:	Frequência cardíaca
DC:	Débito cardíaco
IC:	Índice cardíaco
RVP:	Resistência vascular pulmonar

FONTE: Kovacs [35]

Habitualmente, a pós carga do VD é atribuída exclusivamente à resistência vascular pulmonar (RVP). No entanto, a pós carga total é determinada por 3 características vasculares distintas: resistência, complacência e impedância [36, 37]. O conceito de impedância envolve propriedades inerciais do fluxo sanguíneo e sua interação com os grandes vasos pulmonares, sendo difícil sua transposição para prática clínica. Por esta razão vamos então nos deter às duas primeiras variáveis, mais facilmente aplicáveis.

Pela Lei de Poiseuille, temos que a resistência de um segmento vascular é inversamente proporcional ao raio do vaso elevado à quarta potência. Sendo assim, podemos concluir que em condições usuais a resistência ao fluxo em um sistema arterial se concentra nas pequenas artérias e arteríolas [38]. Quando todas as resistências na micro-circulação pulmonar são adicionadas, temos a resistência vascular de todo o sistema, que refletindo a relação entre pressão média e fluxo médio do sistema vascular pulmonar, pode ser expressa pela seguinte fórmula:

$$\mathbf{RVP = (PAPm - POAP) / DC}$$

Em repouso, os valores considerados dentro da normalidade para RVP são menores do que 2 UI [13]. Apesar de não ser o objetivo primário do estudo, pelos dados de Kovacs [35], o limite superior da normalidade para RVP em repouso seria de 1,69 UI, corroborando com o limite historicamente aceito.

O acoplamento matemático aceito para o cálculo da RVP assume um fluxo sanguíneo contínuo, desprezando o caráter pulsátil imposto durante o ciclo cardíaco. O quanto tal característica influencia na dinâmica da circulação pulmonar em situações de estresse, exercício por exemplo, ainda não foi estudada de forma conclusiva.

Já a complacência vascular pulmonar (CVP) nos remete ao conceito de pulsatilidade e distensibilidade, sendo primariamente determinado pela elasticidade das maiores artérias. É definida usualmente como uma variação de volume por variação de pressão ($\Delta V / \Delta P$), variação de área por variação de pressão ($\Delta A / \Delta P$) ou uma mudança de diâmetro por variação de pressão ($\Delta d / \Delta P$) [39]. Dentre as diferentes formas de calcular a CVP, a relação entre o volume sistólico e a pressão de pulso (VS / PP) é a mais simples, podendo ser facilmente aplicada na prática clínica. Apesar do método potencialmente superestimar o valor em módulo da CVP real [40], já foi validado na circulação esplâncnica e sistêmica [41-43] e demonstrada sua relação com a gravidade de doença e sobrevida em pacientes com HAP [44], assim como sua utilidade e reprodutibilidade no seguimento de pacientes nesta condição [45].

Apesar de padrão claro definido para a RVP em repouso, os dados a respeito da CVP normal em humanos são escassos na literatura e variam de acordo com o método utilizado. Levando em consideração o método VS / PP , encontramos valores diretamente aferidos entre 4,0 e 8,0 mL/mmHg [36, 46]. Dados de dois outros estudos realizados em indivíduos normais [47, 48],

permitem calcular a CVP média em $4,6 \pm 0,9$ mL/mmHg, valor compatível com as demais referências citadas.

Lankhaar e colaboradores [36] demonstraram que a relação entre CVP e RVP em pacientes com e sem HAP em condições hemodinâmicas distintas é inversamente proporcional, resultando em uma hipérbole que reflete o acoplamento destes dois componentes da pós carga do ventrículo direito, sob a equação $C = k / R$ (Figura 01).

A constante k também é chamada de RC-time, por sua unidade final ser expressa em segundos. Ela representa a constante de tempo de esvaziamento do componente arterial pulmonar durante a diástole, sendo proporcional aos componentes da mecânica vascular pulmonar. Ela também pode ser estimada por modelagem mono-exponencial ou bi-exponencial da curva de decaimento de pressão durante manobra de oclusão da artéria pulmonar para aferição da POAP (Figura 02) [38] ou calculada pela seguinte fórmula (onde T = ciclo cardíaco em segundos).

$$\text{RC - Time} = \text{RVP} \times \text{CVP} = \frac{\text{PAPm} - \text{POAP}}{\text{VS} / \text{T}} \times \frac{\text{VS}}{\text{PP}} = \text{T} \left(\frac{\text{PAPm} - \text{POAP}}{\text{PP}} \right)$$

Apesar do uso da fórmula acima subestimar o valor absoluto da constante, em relação ao método de modelagem mono ou bi-exponencial, o erro é aceitável, levando-se em consideração sua praticidade [45].

No mesmo trabalho [36], Lankhaar e colaboradores verificaram que além do acoplamento RVP x CVP sob mesma função, a constante RC-Time seria semelhante, em média, em pacientes com e sem HAP, apesar de

grande variabilidade individual. No entanto, já foi demonstrado na literatura que esta constante difere de acordo com o processo patológico de base, estando aumentada em pacientes com HAP em relação aos pacientes sem acometimento do território arterial pulmonar [38].

Em trabalho mais recente, foi demonstrado que o RC-Time permanece constante durante o tempo em repouso, para o mesmo grupo de pacientes, na sua média, não sendo afetada pelo tratamento específico para HAP [45], trazendo importante implicação na valorização do seguimento da CVP na resposta ao tratamento destes pacientes.

A manutenção desta relação inversa de acoplamento, assim como o comportamento do RC-time em outras condições agudas em pacientes com HAP, tais como exercício, não foi demonstrada até o momento.

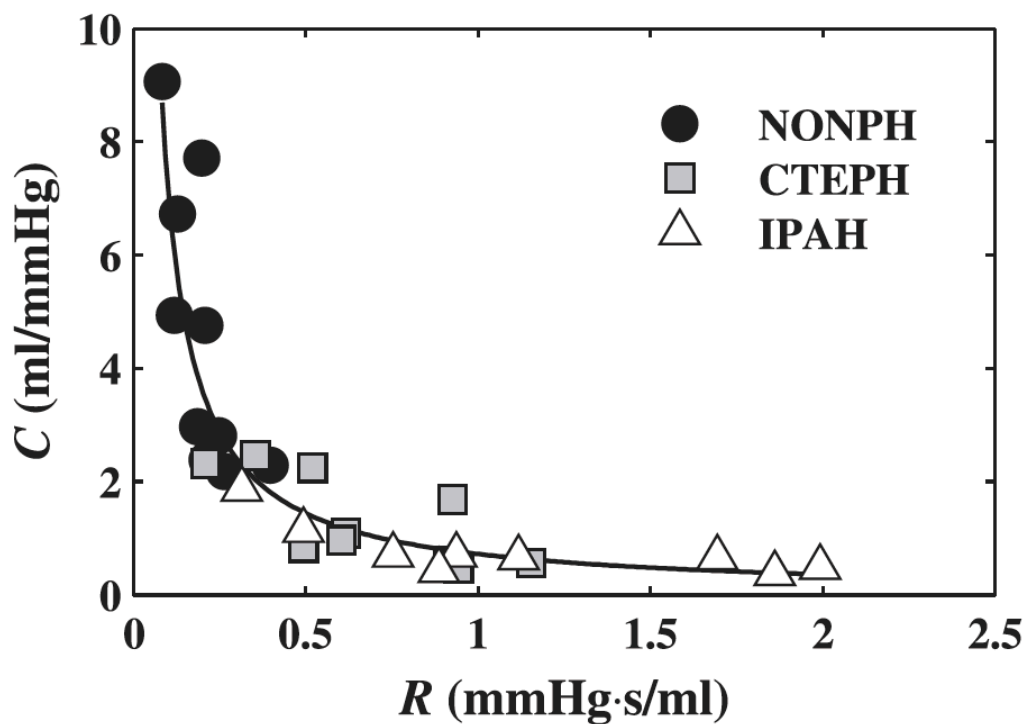


Figura 1 – Relação entre RVP e CVP em 3 grupos de pacientes.

A linha sólida representa a melhor relação inversa que se ajusta aos valores

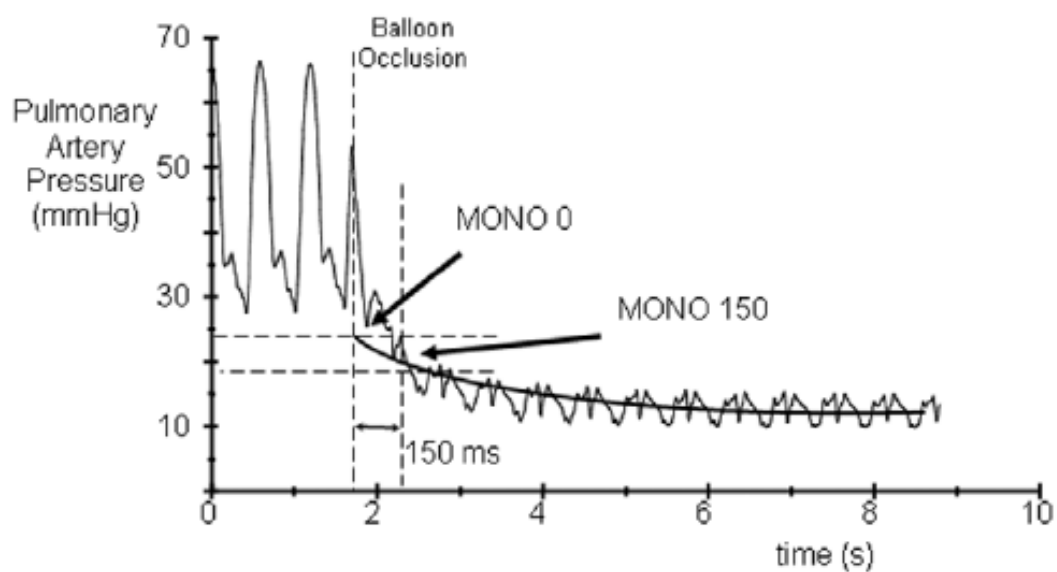
NONPH Pacientes sem HP

CTEPH Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

IPAH Hipertensão arterial pulmonar idiopática

FONTE: Lankhaar [36]

A



B

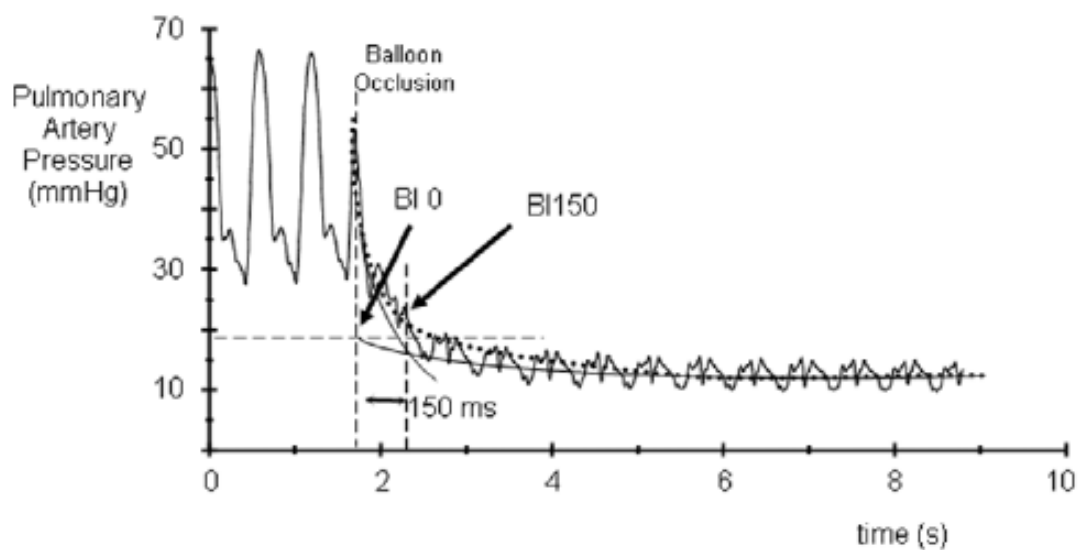


Figura 2

(A) Modelagem mono-exponencial para cálculo constante decaimento

(B) Modelagem Bi-exponencial para cálculo constante decaimento

Pulmonary Artery Pressure PAPm

Time Tempo em segundos

FONTE: Souza [38]

Os conceitos discutidos até o momento são fundamentais para entender a resposta hemodinâmica da circulação pulmonar frente ao exercício. O aumento abrupto de débito cardíaco (DC) durante a atividade física provocaria grandes aumentos pressóricos na circulação pulmonar, se esta se comportasse como um tubo rígido, com resistência fixa e pouco complacente. O que verificamos na verdade é um modesto aumento pressórico mesmo com valores de DC 2 a 3 vezes maiores que o basal, com queda da RVP durante o esforço, para valores usualmente menores do que 1UI [35, 39]. Apesar de discussão na literatura quanto à justificativa precisa para este fenômeno, distensão e recrutamento vascular parecem ser as explicações mais prováveis. Distensão pode ser descrita como a capacidade do vaso em aumentar sua luz em virtude do aumento de fluxo. A característica de alta complacência da circulação pulmonar é que possibilita a existência desse fenômeno. Já o recrutamento vascular representaria a abertura de vasos previamente não perfundidos, em paralelo aos vasos previamente abertos, aumentando assim a área de secção transversal vascular total [1].

Usualmente, utilizamos à representação gráfica da PAPm contra DC para visualização dos fenômenos descritos acima, como na figura 3.

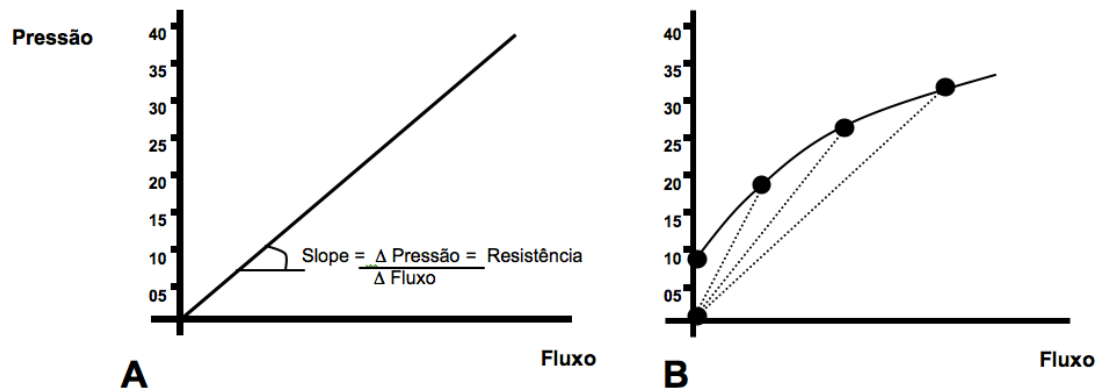


Figura 3 - Comportamento da resistência frente a aumentos de fluxo.

Enquanto em um tubo rígido (**A**), aumento de fluxo representa aumento de pressão, uma vez que a resistência é fixa; na circulação pulmonar (**B**) podemos observar que aumentos de fluxo estão relacionados à queda na resistência.

FONTE: Souza, R. [1]

Apesar destes conceitos apresentarem racional fisiológico importante, existe controvérsia na literatura quanto ao comportamento normal da relação pressão x fluxo na circulação pulmonar. Com exceção de pressões e fluxos bem reduzidos, foi demonstrado que a relação entre estas variáveis é linear em uma grande variedade de fluxos em preparados isolados de pulmões de cachorros [49] e porcos [50] e em segmentos do pulmão esquerdo em cachorros [51]. Em humanos, parece haver grande variação individual, apresentando achados lineares e não lineares na literatura [52, 53].

A PAPm durante o exercício sofre importantes interferências do nível de esforço e faixa etária [35], impedindo a exata definição de normalidade. Durante exercício leve, a PAPm é significativamente maior em indivíduos maiores de 50 anos em relação aos mais jovens ($29,4 \pm 8,4$ mmHg contra $19,4 \pm 4,8$ mmHg, $p < 0,001$). A posição supina provoca discreta elevação nestes valores em relação à posição sentada, mas de forma não significativa. Na tabela 3 podemos verificar os valores encontrados para dois níveis de exercício na posição sentada [35].

O comportamento da CVP em indivíduos normais, durante o exercício, é pouco estabelecido. O único trabalho que apreciou especificamente essa questão, não verificou diferença significativa entre os valores em repouso e exercício leve ($8,0 \pm 0,87$ contra $8,12 \pm 0,66$ mL/mmHg). Utilizando dados disponíveis em dois outros estudos [47, 48], encontramos resultados semelhantes ($4,60 \pm 0,94$ contra $4,88 \pm 1,0$ mL/mmHg), mas com número de pacientes avaliados bastante reduzidos.

Contudo, o comportamento da CVP durante o exercício em pacientes com HAP ainda não foi avaliado na literatura.

Tabela 3 – Hemodinâmica no exercício em posição ortostática

	Repouso	Leve	Máximo
PAPm (mmHg)	13,8 ± 3,1	20,8 ± 4,0	25,6 ± 5,6
POAP (mmHg)	5,9 ± 2,8	9,1 ± 4,2	14,9 ± 7,9
FC (bpm)	82 ± 16	103 ± 14	170 ± 14
DC (L/min)	7,4 ± 2,2	14,9 ± 3,9	20,0 ± 3,8

PAPm: Pressão de artéria pulmonar média

POAP: Pressão ocluída de artéria pulmonar

FC: Frequências cardíaca

DC: Débito cardíaco

FONTE: Kovacs et al. [35]

1.4 – Capacidade de exercício como marcador de resposta em HAP

Ao longo da evolução do conhecimento a respeito da HAP, o grau de incapacidade funcional, avaliado por ferramentas capazes de estimar reserva cardiovascular, foi pedra fundamental na avaliação destes pacientes. A elevação da RVP ao longo do tempo, associada à diminuição da CVP, contribuem para um aumento significativo na carga imposta ao VD, que evolui progressivamente com disfunção, reduzindo a reserva cardiovascular frente ao esforço. Com a progressão da doença, tal disfunção de VD passa a existir mesmo em repouso [37].

Historicamente, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) foi o principal marcador de resposta utilizado e praticamente todas as medicações específicas para HAP disponíveis foram liberadas com base na melhora evidenciada por esse teste [54]. O TC6M é um teste submáximo, com alta reprodutibilidade, demonstrando correlação com sobrevida e resposta ao tratamento, não apenas na HAPI [6, 10, 55], mas também em outras formas de HP, como as relacionadas à esclerodermia [56] e à Síndrome de Eisenmenger [57]. O TC6M foi estudado principalmente em pacientes apresentando classe funcional (CF) da *New York Heart Association* (NYHA) III e IV; contudo, seu papel na avaliação de pacientes com doença menos avançada (classe I e II) ainda não foi avaliado, restando dúvida se ele apresentaria a mesma sensibilidade nesse grupo de pacientes, talvez sendo esta sua maior limitação [13].

Outra ferramenta empregada na estimativa da capacidade funcional é o teste cardiopulmonar de esforço, que avalia a troca de gases metabólicos durante o repouso e sob exercício máximo. Ele possui a propriedade de quantificar a capacidade aeróbica e a ineficiência ventilatória, podendo dessa forma estratificar a gravidade na HAPI [58], com a possibilidade de fornecer avaliação do exercício mais sensível em fases iniciais da doença do que o TC6M. [59]. Já foi demonstrado que o consumo de oxigênio no pico do esforço (VO_2 pico), variável que guarda relação com o DC, é fator prognóstico independente em HAPI [60], embora sua utilização na avaliação da resposta terapêutica tenha apresentado resultados controversos [61], provavelmente em decorrência da heterogeneidade entre os laboratórios de função pulmonar [62].

Dessa forma, fica claro o potencial que o exercício tem em gerar informações de alta relevância no contexto da HAP, não só no que diz respeito à avaliação funcional e seguimento mas também para elucidação fisiopatológica sobre o comportamento cardiovascular durante o esforço, uma vez que a limitação à atividade física é a principal característica desta população de pacientes.

1.5 – Hemodinâmica como marcador de resposta em HAP

A medida das variáveis hemodinâmicas em repouso, através do cateterismo cardíaco direito, tem correlação direta com o prognóstico de pacientes HAP [21, 63]. Dentre estas variáveis, as que mais consistentemente apresentam esta relação são a pressão do átrio direito (PAD) e IC, onde o aumento da primeira e a diminuição da segunda denotam pior sobrevida [13, 64], justamente por representarem o evento final na história natural da HAP, sobrecarga de câmaras direitas e redução da reserva cardíaca. No entanto, as medidas em repouso não permitem avaliação adequada da reserva cardiovascular durante o esforço. Infelizmente, os trabalhos que buscaram avaliar o comportamento hemodinâmico invasivo durante o esforço da circulação pulmonar, em pacientes com HAP, são escassos na literatura.

Em 1985, Janicki [65] e colaboradores avaliaram o comportamento da circulação pulmonar durante o esforço em três grupos distintos de pacientes: cardiopatas sem HP, cardiopatas com HP e grupo composto por pacientes com HAPI ou HP secundária à embolia crônica. A evolução do IC, PAPm e POAP encontradas estão representadas na Figura 4. As relações pressão x fluxo verificadas foram lineares nos três grupos, sendo a dos pacientes com HP arterial ou embólica desviada para cima e com angulação significativamente maior (mais verticalizada), resultante da maior RVP nesse grupo, com reprodução de tais achados em outros estudos [12, 66]. Achado interessante foi que, apesar da doença avançada, os pacientes com doença

vascular apresentaram queda discreta na RVP durante o esforço, com exceção dos pacientes com RVP > 10,6 UI, onde a mesma permaneceu inalterada ou aumentou. Apesar de não calculada, a nítida variação maior de PP no grupo com doença vascular predominantemente arterial, em relação aos com HP secundária ao componente venoso (Figura 4), com débitos cardíacos semelhantes, sugere que a CVP seja menor neste grupo. Infelizmente, a evolução da CVP durante o esforço em pacientes com HAP não foi ainda bem caracterizada na literatura.

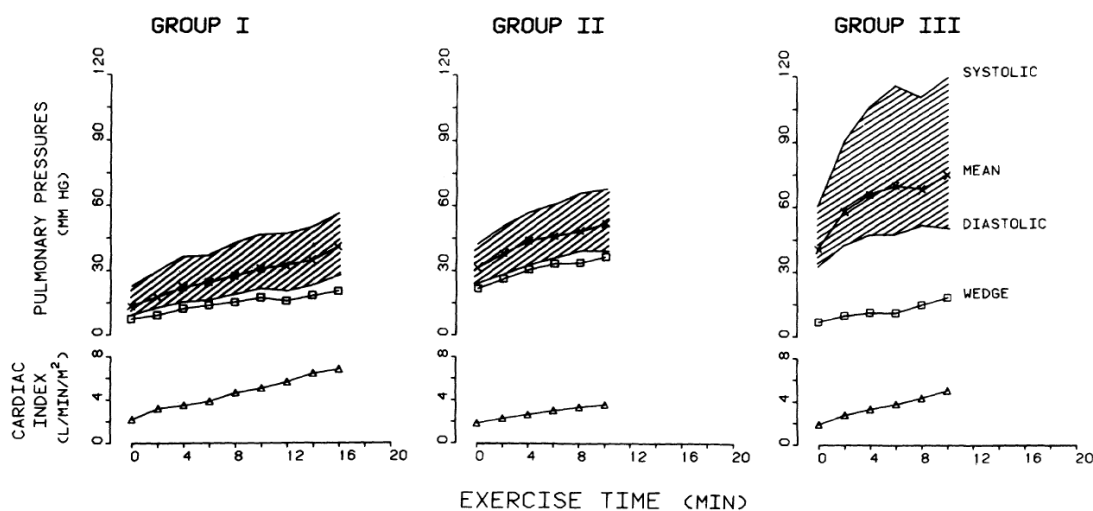


Figura 4 – Respostas médias ao exercício progressivo na posição ortostática em esteira

Elevações de PAPm nos grupos 1 e 2 estão fortemente relacionadas com as elevações na POAP, diferentemente da resposta apresentada no grupo 3, onde as elevações da PAPm são desproporcionais a elevação da POAP.

Grupo I – Pacientes cardiopatas sem HP

Grupo II – Pacientes cardiopatas com HP

Grupo III – Hipertensão pulmonar primária e secundária à embolia crônica

Cardiac Index – Índice cardíaco

Systolic – Pressão de artéria pulmonar sistólica

Mean – Pressão de artéria pulmonar média

Dyastolic – Pressão de artéria pulmonar diastólica

Wedge – Pressão ocluída de artéria pulmonar

Exercise time – Tempo de exercício

FONTE: Janicki [65]

Além da característica vascular, outros componentes da resposta cardiovascular ao exercício estão alterados na HAP. Em virtude da elevação fixa da pós carga do ventrículo direito, dados derivados do teste cardiopulmonar [58] e da ressonância magnética cardíaca [67] sugerem que o volume sistólico não aumenta durante o exercício nestes pacientes, sendo o aumento de FC o principal mecanismo da reserva de DC. No entanto, não dispomos de dados de aferição direta do volume sistólico durante o exercício, do ponto de vista hemodinâmico.

Assim como os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva [68], os pacientes com HAP também parecem apresentar incompetência cronotrópica [69, 70], atribuída provavelmente a diminuição de receptores β adrenérgicos no miocárdio do VD[71]. Como resultado desses fenômenos, Provencher e colaboradores demonstraram que a reserva cronotrópica está associada de forma independente com a capacidade de exercício avaliada pela distância caminhada no TC6M [72]. Além disso, aumentos da FC basal (logo, diminuição da reserva cronotrópica) estão relacionados com diminuição da sobrevida e resposta ao tratamento nestes pacientes [73]. Sob esse aspecto, a avaliação hemodinâmica durante o exercício traz a perspectiva de apresentar maior sensibilidade para evidenciar mudanças significativas [66]. Provencher e colaboradores demonstraram, em uma população de 42 pacientes com HAP, que a melhora na capacidade de esforço após tratamento específico, avaliada pelo TC6M, relaciona-se de forma independente com a resposta hemodinâmica no esforço e não com as variáveis hemodinâmicas em repouso [12]. Apesar da estrutura complexa

demandada para realização do cateterismo cardíaco direito com prova de exercício, este tipo de resultado abre perspectiva para que o melhor entendimento dos componentes da resposta hemodinâmica ao exercício e sua eventual correlação com outros marcadores não invasivos, possam definir marcadores de resposta mais acurados para avaliação dos pacientes com HAP.

1.6 – Peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua aplicação na HAP

Os peptídeos natriuréticos, em sua forma ativa, apresentam papel regulador na homeostase do sistema cardiovascular, tendo nos miócitos ventriculares sua principal fonte de produção e secreção [74]. Sua forma precursora é o pro-BNP, que posteriormente é clivado em um fragmento inativo (NT-proBNP) e em sua forma ativa BNP (peptídeo natriurético do tipo B), sendo ambos liberados na circulação pelos cardiomiócitos [75].

O principal papel dos peptídeos natriuréticos é o de evitar sobrecargas de volume; sendo assim, o aumento nas pressões de enchimento das câmaras cardíacas constitui o maior estímulo conhecido para sua produção e liberação [76, 77], antagonizando os efeitos de vasoconstrição e retenção de sódio decorrentes da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na situação de falência miocárdica [78]. Vários fatores podem alterar os níveis séricos dos peptídeos natriuréticos, tais como idade, sexo feminino, obesidade, ritmo de filtração glomerular, independentemente da função miocárdica basal [74, 79, 80].

Em pacientes com HP, demonstrou-se que os níveis de BNP, em populações específicas, correlacionam-se com a CF [81], com a resposta ao tratamento [82] e são preditores independentes de sobrevida, uma vez que os níveis séricos do BNP aumentam em proporção direta à disfunção ventricular direita [83, 84].

Além disso, existe o potencial de uso dos peptídeos natriuréticos como ferramenta de rastreamento, não necessariamente em HAPI, dada a

raridade da doença, mas em outras situações que potencialmente possam cursar com HP. A fração NT-proBNP foi estudada, por exemplo, como marcador de hipertensão pulmonar em pacientes com esclerodermia [85, 86].

Embora a forma ativa (BNP) e a fração inativa (NT-proBNP) tenham o mesmo comportamento frente aos estímulos de produção, existem várias diferenças entre ambas, que devem ser consideradas a fim de escolher o marcador biológico ideal. Existe maior número de estudos com o BNP até o momento, principalmente motivado pelos estudos em insuficiência cardíaca esquerda, como marcador diagnóstico nos quadros de dispnéia aguda [87]. Por ter meia vida menor que o NT-proBNP [88], o potencial de uso do BNP para situações em que se deseja avaliar a variação aguda parece ser maior. Entretanto, a estabilidade plasmática do BNP é menor, o que pode aumentar a chance de viés relacionado ao metabolismo plasmático [88, 89]. Apesar de mais estável e com maior meia vida, o NT-proBNP apresenta maior influência da idade e da função renal em suas medidas [89], fatores que devem ser considerados a depender da população de estudo. Na HAPI, o NT-proBNP apresenta uma boa correlação com o estado hemodinâmico em repouso e com a resposta vasodilatadora aguda ao óxido nítrico [90], boa estratificação entre classes funcionais [91] e também reflete resposta ao tratamento [9], parecendo também apresentar relação com sobrevida [92].

O comportamento de ambos os marcadores ainda não foi estabelecido durante o esforço em pacientes com HAP. Em pacientes com disfunção cardíaca esquerda, foi demonstrado significativo aumento do BNP

durante o esforço, de forma mais acentuada do que a variação em indivíduos normais [93, 94]. No entanto, a representatividade desses aumentos de BNP ao esforço não foi totalmente estabelecida nessa população [95], inexistindo ainda estudos avaliando o mesmo em pacientes com disfunção ventricular direita pura, como na HAP.

Hipótese do Estudo

O adequado conhecimento do comportamento das variáveis hemodinâmicas durante o esforço é fundamental para o entendimento das repercussões clínicas e fisiopatológicas na HAP. Se o acoplamento entre as variáveis da mecânica vascular pulmonar (RVP e CVP) for mantido durante o esforço, o estudo da CVP se demonstrará ainda mais significativo para a compreensão da evolução da HAP ao longo do tempo. Além disso, o estudo do BNP ao longo do esforço físico pode trazer informações adicionais, de forma menos invasiva, sobre o comportamento do débito cardíaco durante o esforço, nos pacientes com HAP.

Objetivos

Primário

- Caracterizar o comportamento dinâmico da resposta hemodinâmica e da mecânica vascular pulmonar durante o esforço em pacientes com HAP.

Secundário

- Caracterizar o comportamento dinâmico dos níveis séricos de BNP durante teste incremental de esforço em pacientes com HAP.

Métodos

4.1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Todos os pacientes leram, tiveram suas dúvidas esclarecidas, receberam uma cópia, assinaram e dataram o termo de consentimento, conforme projeto aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 0832/07).

4.2 – População do Estudo

Foram avaliados para inclusão pacientes consecutivos do Ambulatório de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP), com indicação de cateterismo cardíaco direito como parte de sua investigação ou avaliação. Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de HP ou suspeita da mesma, baseada em algum dos seguintes fatores: condição predisponente [13, 19] ou dispnéia de esforço, além de sugestão ecocardiográfica de hipertensão pulmonar. A investigação seguiu a rotina de avaliação de pacientes com HP, em conformidade com os consensos vigentes [13, 19, 20].

Foram utilizados como critérios para inclusão, após a avaliação hemodinâmica basal, a presença de PAPm \geq 25 mmHg em repouso e POAP \leq 15 mmHg [19]; idade entre 18 e 65 anos e quadro clínico compatível com os diagnósticos pertencentes ao grupo 1 da classificação para hipertensão pulmonar de Dana Point [14].

Não foram incluídos no estudo pacientes com contra-indicações não relacionadas à HAP para a realização de teste de esforço, segundo consenso da *American Thoracic Society* (ATS) [96]; com impossibilidade de executar o protocolo de esforço em ciclo-ergômetro; HAP secundária à anemias hemolíticas ou outras condições de elevado DC, além de pacientes com resposta aguda ao teste vasodilatador com óxido nítrico, em virtude da interferência potencial que o uso do óxido nítrico em respondedores poderia

gerar na interpretação das dosagens posteriores de BNP [90]. Pacientes em CF IV foram excluídos do estudo por critério de segurança.

Apenas para efeito de caracterização da população com HAP, incluímos um grupo controle, composto de pacientes que não tiveram a hipótese diagnóstica de HP confirmada na avaliação invasiva, desde que respeitando os seguintes critérios considerando a melhor evidência atual para normalidade da hemodinâmica da circulação pulmonar em repouso e durante exercício [13, 35, 97]: PAPm \leq 25mmHg e POAP \leq 15 mmHg e RVP $<$ 2 UI em repouso e; POAP \leq 25 mmHg e RVP \leq 2 UI no pico do esforço. Em virtude da falta de definição clara para limite de PAPm diagnóstico para hipertensão pulmonar no pico do esforço [35], esta variável não fez parte dos critérios de inclusão neste grupo.

4.3 – Avaliação hemodinâmica e protocolo de esforço

A avaliação hemodinâmica basal por cateterização pulmonar é procedimento de rotina na avaliação dos pacientes no ambulatório de Circulação Pulmonar do InCor – HCFMUSP para diagnóstico, estratificação do risco e programação do tratamento.

Um cateter de artéria pulmonar de 7F (*Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, EUA*) foi introduzido em todos os pacientes, sob fluoroscopia direta, no Laboratório de Hemodinâmica do InCor – HCFMUSP, por punção da veia jugular interna direita ou dissecação da veia basílica direita, a depender do julgamento clínico no momento do procedimento. Após a passagem do cateter, o mesmo foi conectado ao sensor de precisão (*Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA*) e ligado ao polígrafo de monitorização hemodinâmica (*TEB, São Paulo, SP, Brasil*) que permite o registro das curvas pressóricas para análise. Foi checada se a posição da ponta do cateter na circulação pulmonar estava adequada, em Zona 3 de West, pela comparação da variação da PAPd em relação à variação da POAP com o ciclo respiratório [98]. O sistema foi zerado na altura da linha axilar anterior e todas as pressões foram auferidas no final da expiração, excetuando-se a PP, que correspondeu a média de 5 ciclos cardíacos para minimizar o efeito do ciclo respiratório nos valores de CVP.

O DC foi medido pela técnica de termodiluição, com injeções de 10 ml de soro fisiológico à temperatura ambiente, em qualquer fase do ciclo

respiratório, considerando a média de três medidas com variação entre elas não superior a 10% [99].

As seguintes variáveis hemodinâmicas foram adquiridas diretamente na situação de repouso, em posição supina: PAPs, PAPd, PAPm, POAP, PAD, DC e FC. Com esses resultados, foram calculados a RVP, PP, VS e CVP e RC-Time (Figura 5) pelas seguintes fórmulas matemáticas:

$$\mathbf{RVP = (PAPm - POAP) / DC}$$

$$\mathbf{CVP = VS / PP}$$

$$\mathbf{RC-Time = \frac{PAPm - POAP}{VS / T} \times \frac{VS}{PP} = T \left(\frac{PAPm - POAP}{PP} \right)}$$

Todos os pacientes permaneceram com monitorização de eletrocardiografia, pressão arterial sistêmica não invasiva e oximetria de pulso durante todo o procedimento.

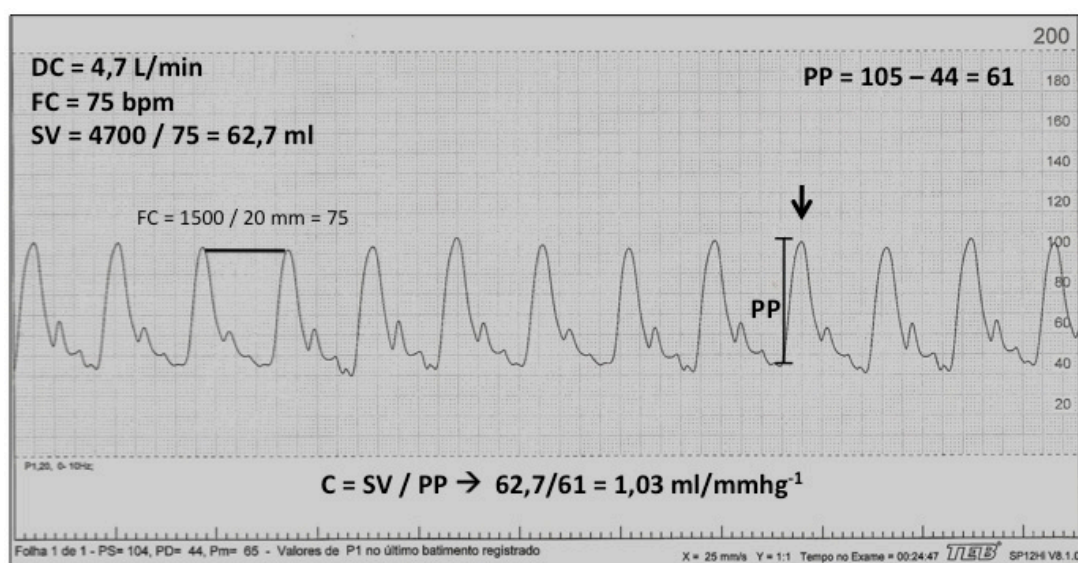


Figura 5 – Cálculo CVP a partir de traçado curva hemodinâmica

DC – Débito cardíaco

FC – Frequência cardíaca

SV – Volume sistólico

PP – Pressão de pulso

C – Complacência

Após a avaliação dos parâmetros hemodinâmicos em repouso os membros inferiores eram posicionados adequadamente junto ao cicloergômetro magnético *Lode Angio System* (Lode, Groningen, Holanda) ajustado à mesa de hemodinâmica. Os pacientes então realizaram protocolo incremental de esforço, cujo perfil de segurança já foi estabelecido na literatura em pacientes com HAP [12, 58]. O protocolo utilizado iniciou com 10 W de carga, com aumento de 10 W a cada 3 minutos, até 40 W ou até limite máximo de sintomas. Os pacientes mantiveram frequência de pedaladas entre 60 a 80 RPM durante todo o teste. O conjunto cicloergômetro – mesa hemodinâmica pode ser visto na Figura 6.

Foram adquiridos PAPs, PAPd, PAPm, POAP, DC, VS, FC, CVP, RVP, RC-Time, pressão arterial sistêmica e saturação arterial de oxigênio (SatO₂) nos seguintes passos do protocolo: condição basal, após posicionamento dos pés no ciclo-ergômetro parado (que caracteriza movimento de elevação de membros inferiores) e ao final de cada passo de esforço (10W, 20W, 30W e 40W). Os dados hemodinâmicos de cada passo somente foram computados se, efetivamente, o paciente realizou pelo menos 1 min. de exercício na respectiva carga. A FC Max esperada foi estimada para cada indivíduo pela fórmula $(220 - \text{idade})$ [100].



Figura 6 – Posicionamento final para exercício na posição supina

4.4 – Avaliações complementares

A avaliação basal dos pacientes incluídos no estudo compreendeu, além da obtenção dos dados demográficos (idade, sexo, peso e altura), na caracterização da capacidade / classe funcional de acordo com a classificação modificada da *NYHA* [20] e na realização de um TC6M, realizados em um período de no máximo 7 dias em relação à avaliação hemodinâmica.

O TC6M foi realizado de acordo com as recomendações da *ATS* [101]; sendo que a distância caminhada foi anotada, independente de qualquer parada durante o teste.

4.5 – Dosagens de BNP

Foram coletadas amostras de sangue da veia cava superior, através da via acessória do introdutor do cateter de artéria pulmonar, no repouso em posição supina, ao final de cada passo de esforço completado até o pico de esforço (10W, 20W, 30W e 40W), permitindo a avaliação da dinâmica de aumento dos níveis séricos BNP. As amostras foram centrifugadas dentro de 60 minutos da coleta e analisadas no Laboratório Central de Análises Clínicas do InCor – HCFMUSP, através do imuno-ensaio *Advia Centaur Assay Manual* (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., New York, NY, EUA).

4.6 – Tamanho da amostra e análise estatística

Considerando-se erro alfa de 0,05 e beta de 0,20, tendo como variável de interesse a variação dos níveis de BNP e sua correlação com a variação do índice cardíaco durante o exercício, aceitando-se um coeficiente de correlação de pelo menos 0,5 (baseado em correlações de níveis de BNP e índice cardíaco previamente publicados [81, 84]), estimou-se em 30 pacientes a amostra necessária para a correlação entre estas variáveis.

Os dados contínuos serão apresentados sob a forma de média e desvio padrão (DP) enquanto que os categóricos sob a forma de proporção. Para comparação dos dados basais entre os grupos controle e HAP, foi utilizado o teste t de Student não pareado, para as variáveis contínuas e o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. O comportamento dos grupos ao longo do protocolo de exercício foi comparado através de análise de variância para medidas repetidas *two-way*. Além dos dados brutos, serão apresentados os gráficos de média marginal estimada para cada variável na condição basal, posição das pernas em repouso e no pico de esforço atingido. Curvas ROC foram construídas para determinar os valores de BNP basal, assim como de sua variação ao longo do exercício, como preditores da resposta do débito cardíaco ao exercício.

Resultados

5.1 – Caracterização da População

Foram avaliados 95 pacientes que realizaram avaliação hemodinâmica invasiva entre os meses de Dezembro de 2009 e Novembro de 2010, tendo 30 pacientes preenchido os critérios de inclusão. As principais causas para exclusão foram: POAP > 15 mmHg em repouso e ausência de HP. Para efeito de comparação com o Grupo HAP, oito pacientes foram selecionados como controles, tendo realizado o protocolo de esforço (sendo 1 excluído por falha na medida das variáveis no passo de posição dos membros inferiores). As características demográficas e hemodinâmicas basais dos pacientes e controles se encontram na tabela 4 e a distribuição quanto ao uso de tratamento específico para HAP no momento da inclusão no estudo na Figura 7.

Não houve diferença entre o grupo HAP e o grupo controle quanto a idade, sexo, peso e altura, havendo tendência a maior distância caminhada no TC6M no grupo controle mas sem significância estatística. Conforme esperado, os pacientes com HAP apresentaram comprometimento cardiovascular, com perfil hemodinâmico compatível com populações previamente descritas [18].

Tabela 4 – Dados clínicos e hemodinâmicos basais

	HAP (n = 30)	Controle (n = 7)	P
Idade (anos)	42,5 ± 12,4	40,4 ± 9,7	0,67
Sexo Fem (%)	22 (73,3%)	6 (85,7%)	0,69
Peso (kg)	64, 8 ± 12,9	64,6 ± 11,7	0,96
Altura (cm)	161,8 ± 7,5	165,6 ± 9,1	0,26
ASC (m ²)	1,68 ± 0,17	1,71 ± 0,16	0,74
Diagnósticos HAP			
HAPI	10 (33,3%)		
DTC	10 (33,3%)		
Esquistossomose	8 (26,7%)		
Portopulmonar	1 (3,3%)		
Hemangiomatose Cap.	1 (3,3%)		
Classe Funcional (NYHA)			
I	1 (3,3%)		
II	16 (53,3 %)		
III	13 (43,3%)		
TC6M (m)	420,8 ± 98,3	477,0 ± 66,3	0,28
BNP basal (pg/mL)	153,9 ± 194,6	19,2 ± 4,3	0,001*
Hemodinâmica em repouso			
PAPm (mmHg)	56,3 ± 21,7	16,5 ± 5,5	< 0,001*
POAP (mmHg)	9,6 ± 2,8	9,6 ± 3,0	0,98
PAD (mmHg)	9,1 ± 4,5	6,7 ± 3,9	0,21
FC (bpm)	81,4 ± 14,1	81,8 ± 14,8	0,94
VS (mL)	52,5 ± 14,6	73,2 ± 20,8	0,004*
RVP (UI)	12,5 ± 7,6	1,1 ± 0,5	< 0,001*
CVP (mL/mmHg)	1,3 ± 0,7	4,9 ± 1,1	< 0,001*
DC (L/min.)	4,2 ± 1,1	6,0 + 1,9	0,002*

* p < 0,05

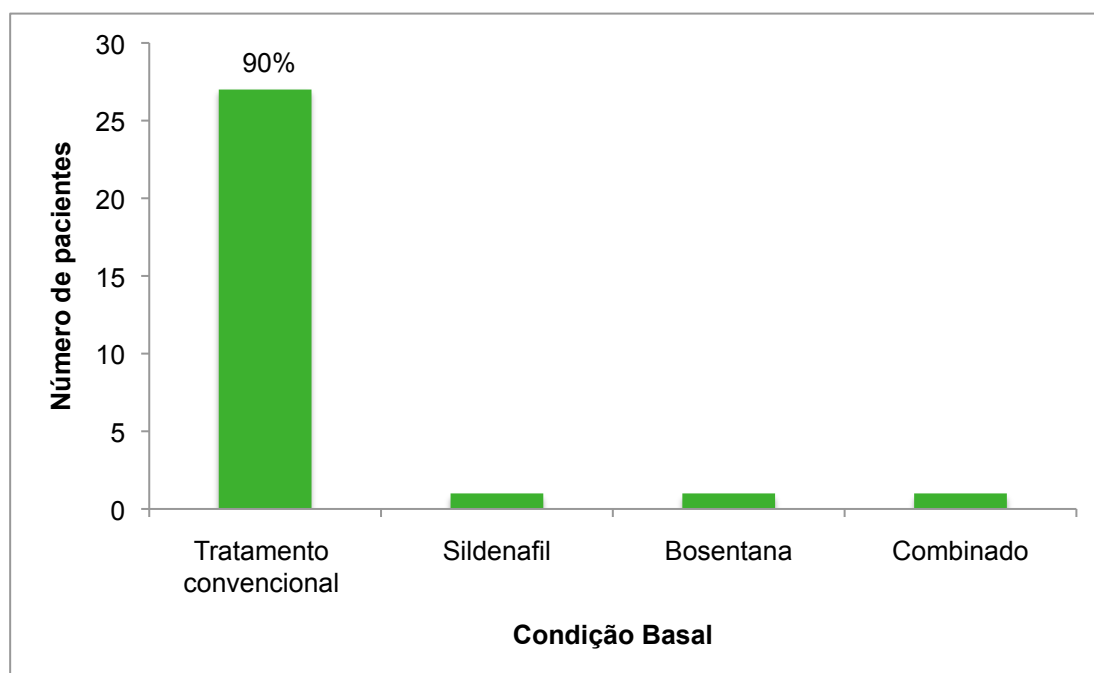


Figura 7 – Distribuição do tratamento específico para HAP

Tratamento convencional: digitálico, diuréticos e anticoagulação.

5.2 – Caracterização da intensidade do esforço

O único parâmetro objetivo que tivemos para avaliar a intensidade de esforço atingida durante o protocolo de exercício foi a FC Máxima obtida, que para o grupo HAP foi de $132,6 \pm 21,5$ bpm ($74,8 \pm 11,5\%$ da FC Max predita). Entre os controles, os valores atingidos foram de $127,1 \pm 21,8$ bpm ($70,7 \pm 10,6\%$ da FC Max predita), não apresentando diferença estatística na FC absoluta ou predita em relação ao grupo HAP ($p = 0,552$ e $p = 0,397$, respectivamente). Durante o esforço, os grupos HAP e controle atingiram FC submáxima, pelos critérios atualmente aceitos [100].

Também não houve diferença estatística entre o tempo de exercício realizado entre os grupos ($8,5 \pm 3,0$ min x $9,6 \pm 2,9$ min, $p = 0,390$). A proporção de carga atingida em cada grupo pode ser observada na Figura 8.

Para avaliar a intensidade de sintomas atingida pelos pacientes foi realizada avaliação com escala de BORG modificada para dispnéia [102-104] (Apêndice 1) em 19 pacientes no grupo HAP, com escore de $6,3 \pm 2,5$ denotando que em média os pacientes apresentaram dispnéia significativa no pico do esforço.

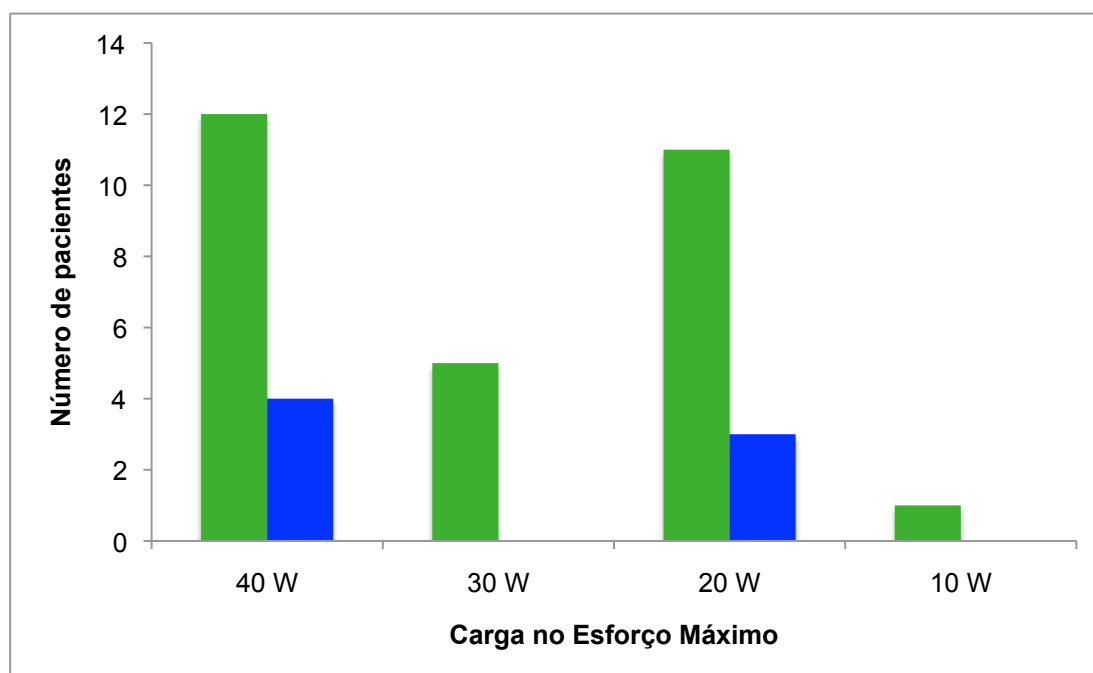


Figura 8 – Distribuição da carga atingida no esforço máximo em cada grupo

Legenda:

- HAP
- Controles

5.3 – Caracterização da resposta hemodinâmica durante exercício

Na tabela 5, apresentamos um resumo dos valores obtidos em cada passo expressos como média \pm desvio padrão e o índice de significância comparando o comportamento global da variável entre casos e controles.

O comportamento das variáveis hemodinâmicas durante o esforço pode ser visualizado nas Figuras 9 a 22 na distribuição de seus valores individuais a cada passo do protocolo e respectivo gráfico de médias marginais pelo método Anova com medidas repetidas “*two way*”. A avaliação do comportamento das variáveis entre os grupos foi graficamente representada pelos pontos basais, posição no ciclo-ergômetro, e esforço máximo (Pico do esforço).

Tabela 5 – Comportamento das variáveis hemodinâmicas durante o esforço

	<i>HAP (n = 30)</i>			<i>Controles (n = 7)</i>			<i>P</i>
	<i>Repouso</i>	<i>Posição</i>	<i>Pico</i>	<i>Repouso</i>	<i>Posição</i>	<i>Pico</i>	
FC	81,4 ±	83,4 ±	132,6 ±	81,8 ±	83,6 ±	127,1 ±	0,78
(bpm)	14,1	14,8	21,5	14,8	10,0	21,8	
PAPm	56,3 ±	59,7 ±	83,6 ±	16,5 ±	20,4 ±	29,0 ±	< 0,001*
(mmHg)	21,7	20,5	23,7	5,5	5,3	7,0	
POAP	9,6 ±	12,5 ±	22,2 ±	9,6 ±	11,4 ±	18,1 ±	0,260
(mmHg)	2,8	3,4	6,6	3,0	3,3	5,6	
DC	4,2 ±	4,5 ±	7,6 ±	6,0 ±	7,0 ±	11,5 ±	0,001*
(L/min)	1,1	1,1	2,7	1,9	2,3	4,4	
VS	52,5 ±	55,5 ±	58,4 ±	73,2 ±	83,0 ±	89,1 ±	0,001*
(mL)	14,6	14,7	21,7	20,8	26,5	23,7	
RVP	12,5 ±	11,7 ±	9,3 ±	1,1 ±	1,3 ±	1,0 ±	0,001*
(UI)	7,6	7,1	6,8	0,5	0,3	0,2	
CVP	1,3 ±	1,2 ±	0,9 ±	4,8 ±	5,3 ±	3,7 ±	0,001*
(mL/mmHg)	0,7	0,6	0,4	1,1	1,3	0,6	

* p < 0,05

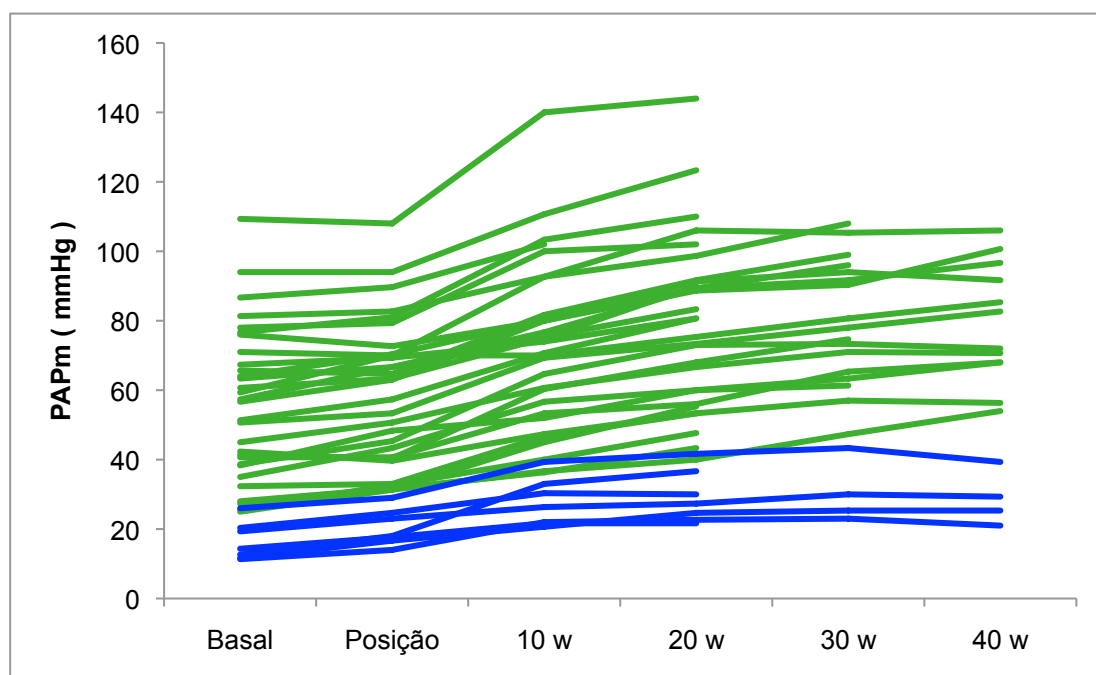


Figura 9 – Comportamento da PAPm ao longo do esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

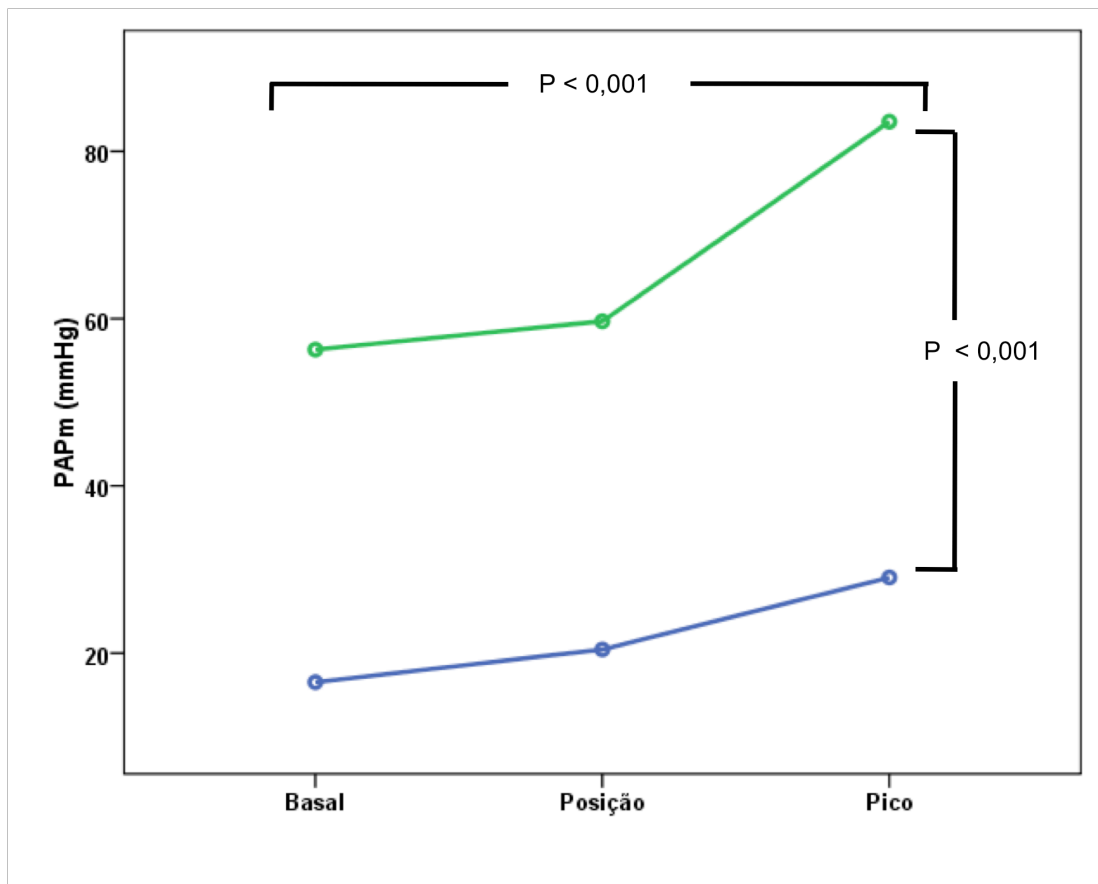


Figura 10 – Comportamento da PAPm ao longo do esforço (Anova)

■ HAP

■ Controles

Como esperado pela definição de cada grupo, a evolução da PAPm entre HAP e controles foi distinta. A PAPm se elevou em resposta ao esforço em ambos os grupos mas de forma mais acentuada no grupo HAP, atingindo $83,6 \pm 23,7$ mmHg no pico do esforço.

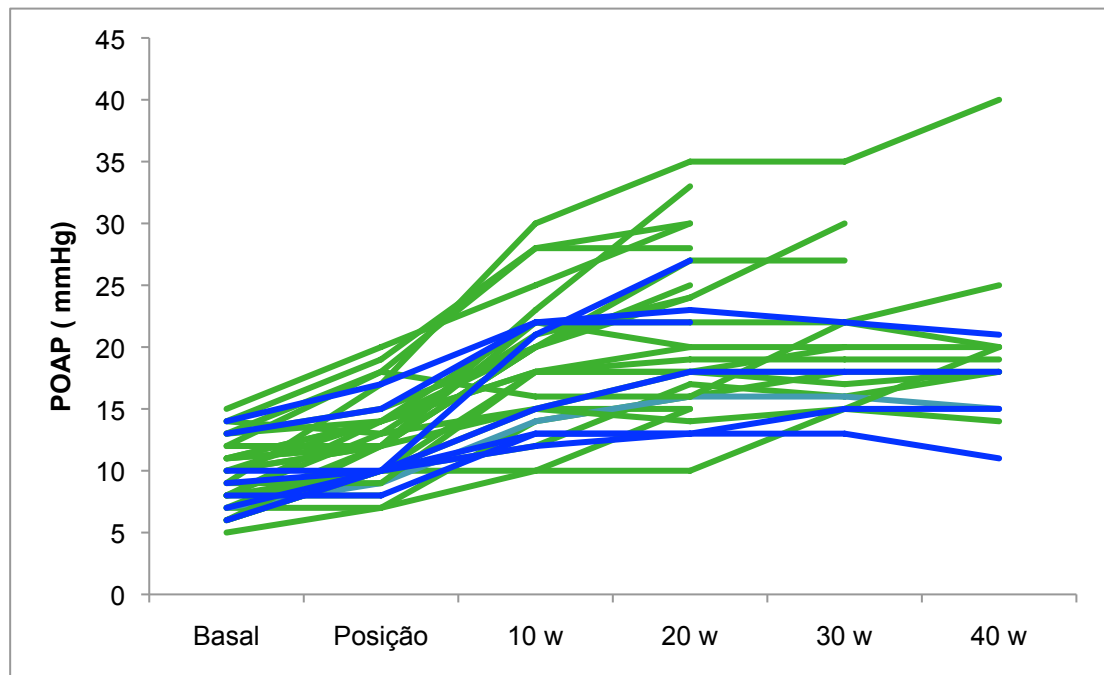


Figura 11– Comportamento da POAP ao longo do esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

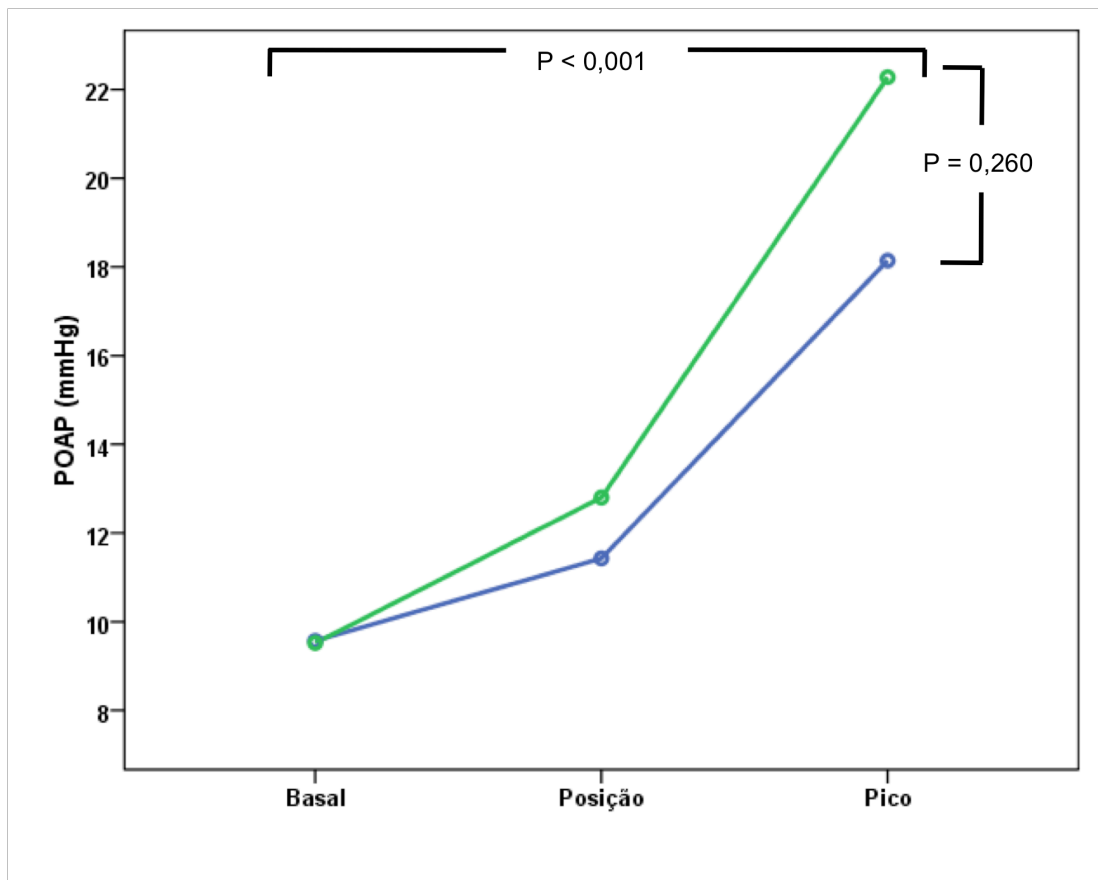


Figura 12 – Comportamento da POAP ao longo do esforço (Anova)

■ HAP

■ Controles

A POAP apresentou elevação durante o esforço em ambos os grupos, com padrão semelhante entre os mesmos ($p = 0,26$). Apesar disso, podemos perceber tendência a valores um pouco mais elevados no grupo HAP, atingindo $22,2 \pm 6,6$ mmHg no pico do esforço. No gráfico de dados individuais (Figura 11), notamos que alguns pacientes do grupo HAP atingiram valores acima de 25 mmHg no pico do esforço, apesar de claro componente arterial na etiologia do quadro, sempre com gradiente transpulmonar (PAPm – POAP) superior a 12 mmHg.

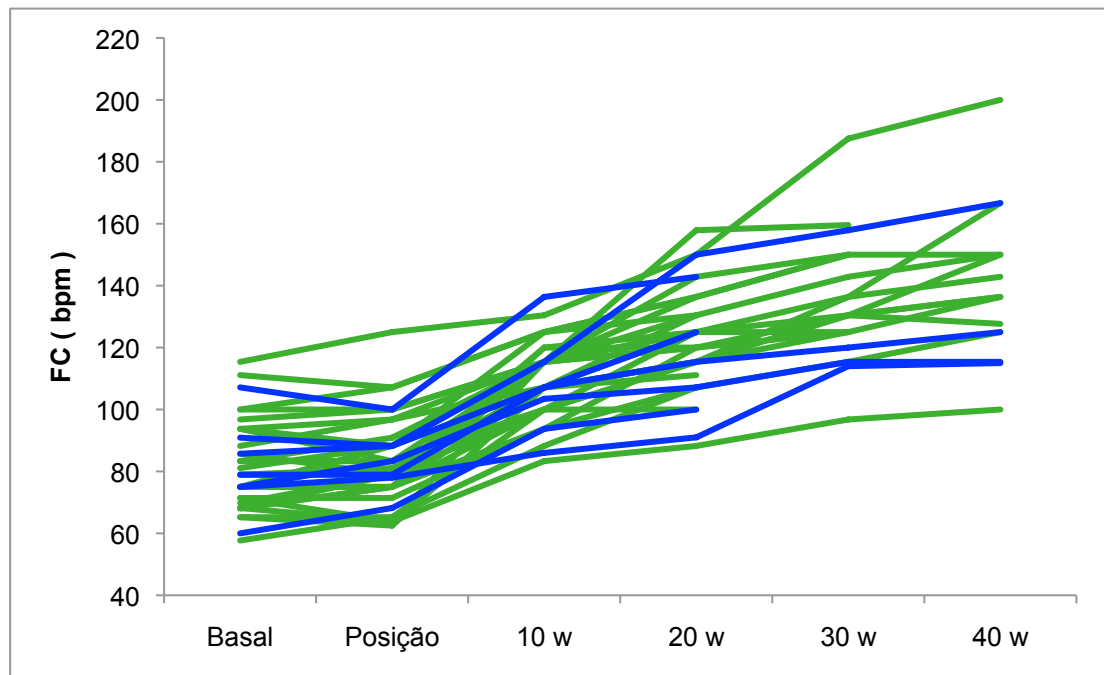


Figura 13 – Comportamento da FC ao longo do esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

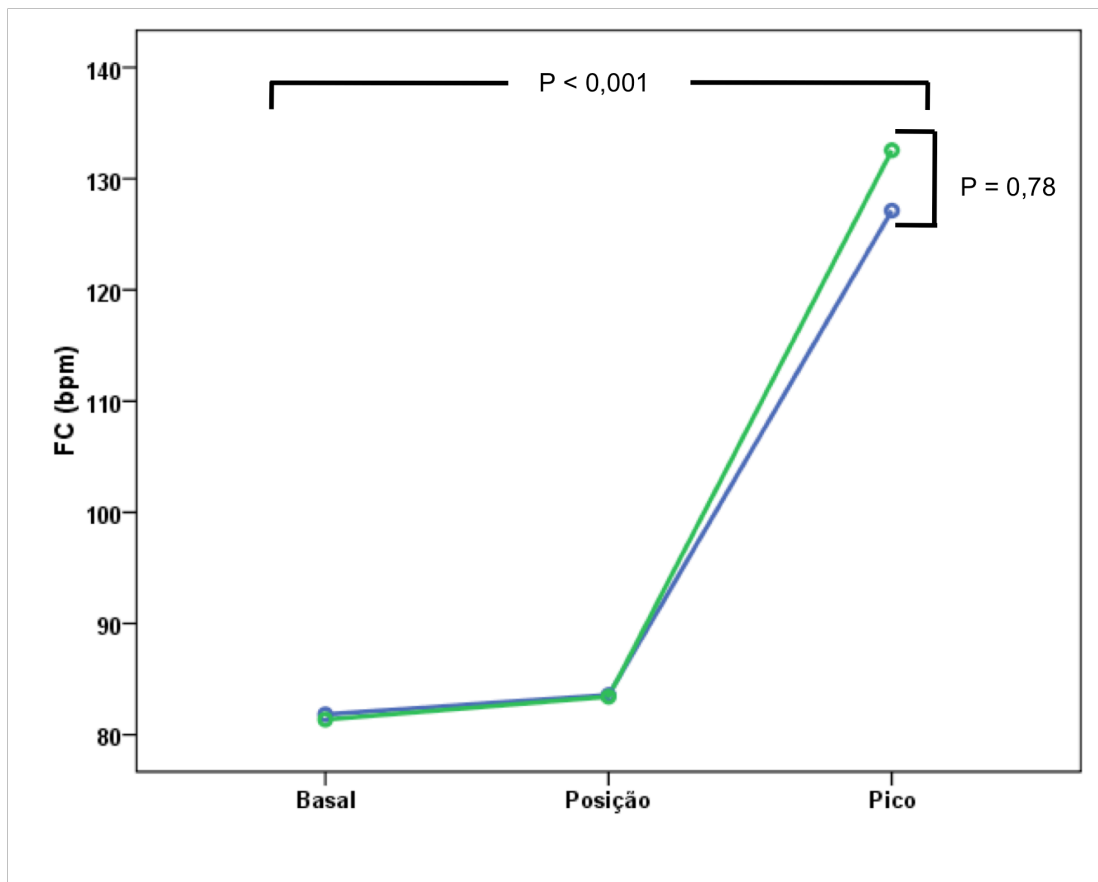


Figura 14 – Comportamento da FC ao longo do esforço (Anova)

■ HAP

■ Controles

Como já relatado, a FC apresentou elevação ao longo do esforço de forma semelhante nos dois grupos estudados ($p = 0,78$), atingindo no pico do esforço $132,6 \pm 21,5$ bpm no grupo HAP.

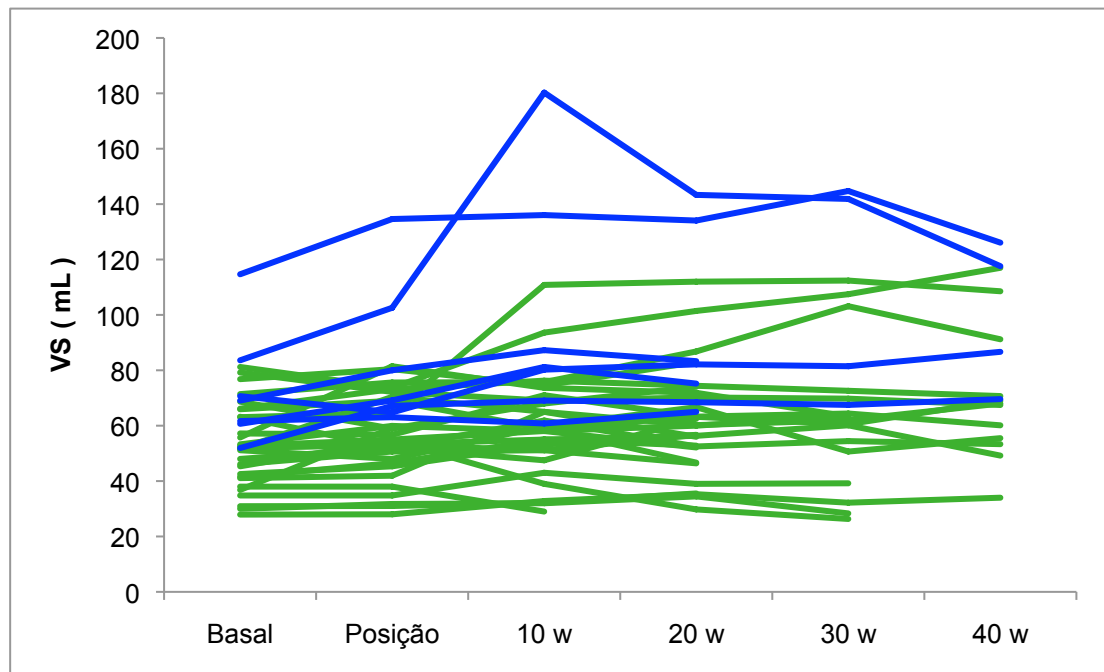


Figura 15 – Comportamento do VS ao longo do esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

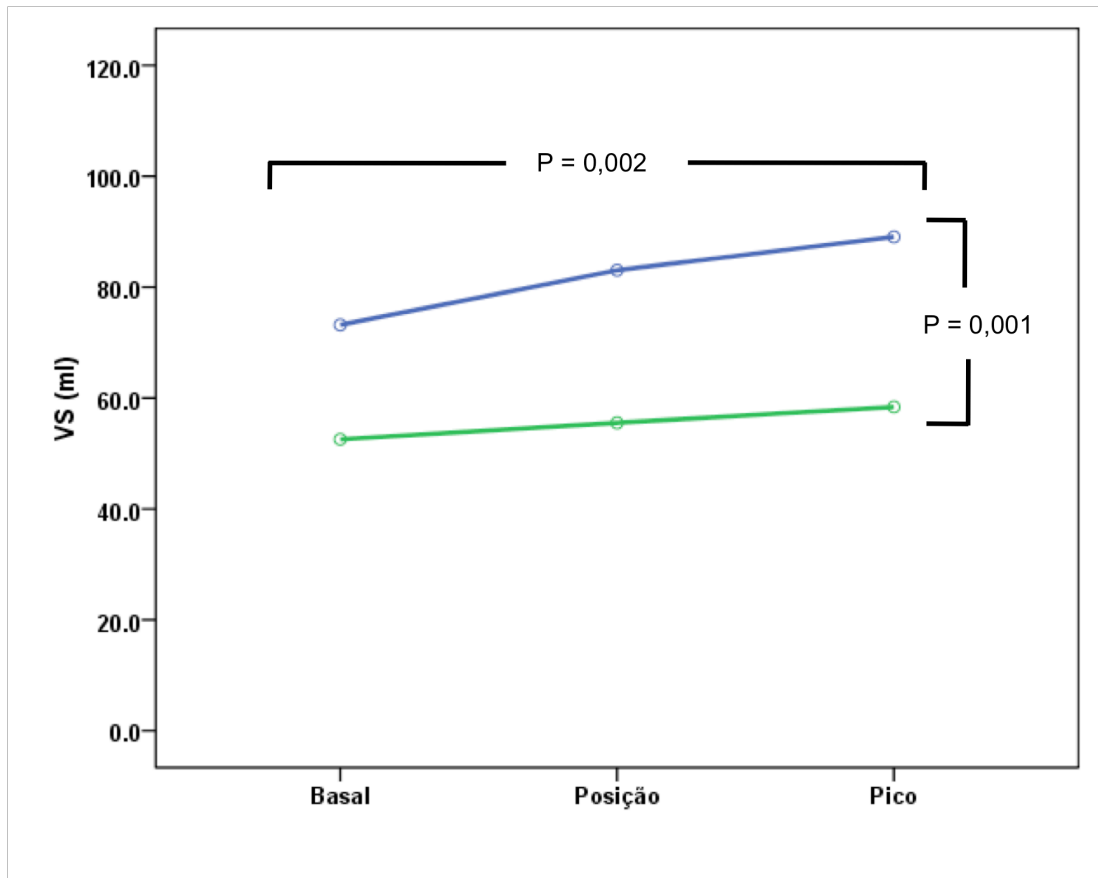


Figura 16 – Comportamento do VS ao longo do esforço (Anova)

- HAP
- Controles

O VS apresentou elevação durante os passos do esforço mas com comportamento distinto entre os grupos, com elevação mais acentuada no grupo controle ($p = 0,001$). De fato, no grupo HAP tivemos variação não significativa ao longo dos passos do esforço, denotando comportamento fixo do VS durante o exercício neste grupo.

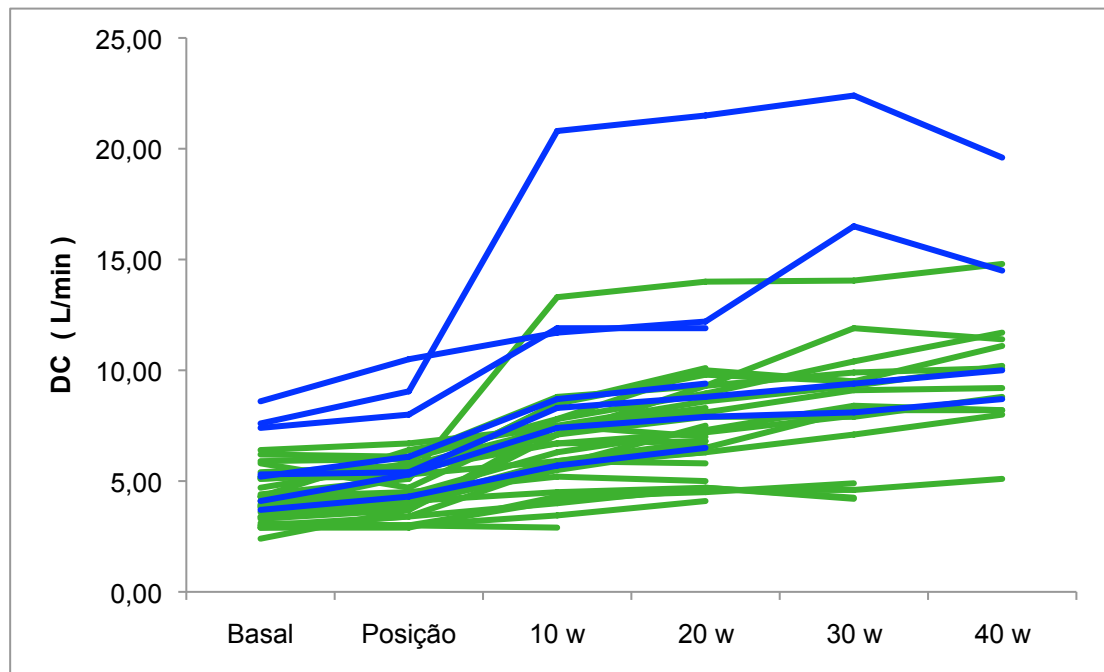


Figura 17 – Comportamento do DC ao longo do esforço individualmente

- HAP
- Controles

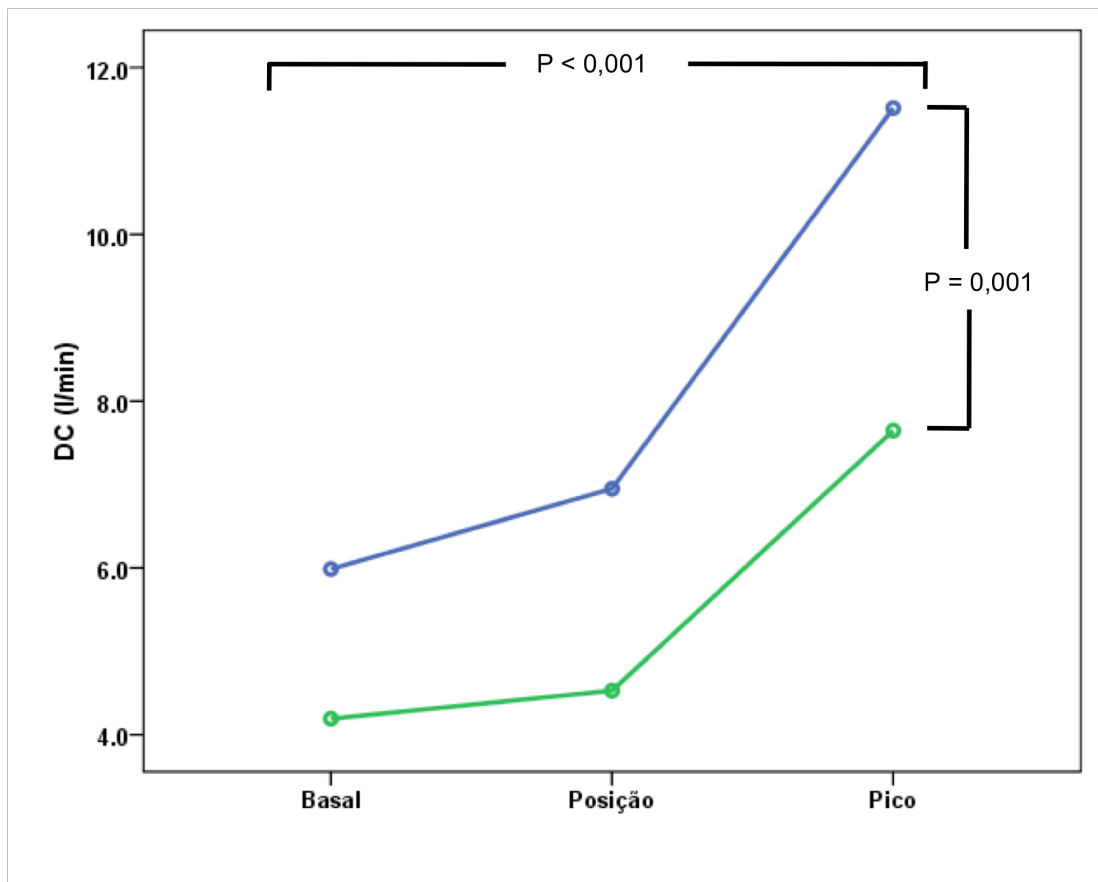


Figura 18 – Comportamento do DC ao longo do esforço (Anova)

■ HAP

■ Controles

O DC apresentou elevação nos dois grupos estudados durante o esforço, mas com padrão distinto entre eles, atingindo valores mais elevados no pico do esforço no grupo controle ($p = 0,001$).

O DC no pico do esforço no grupo HAP foi de $7,6 \pm 2,7$ L/min e no grupo controle de $11,5 \pm 4,4$ L/min. Como as respostas de FC durante o esforço foram muito semelhantes (Figura 14) fica claro que diferença atingida de DC no pico do esforço foi fruto das variações do VS, reforçando a importância do mesmo dentro da resposta hemodinâmica ao exercício.

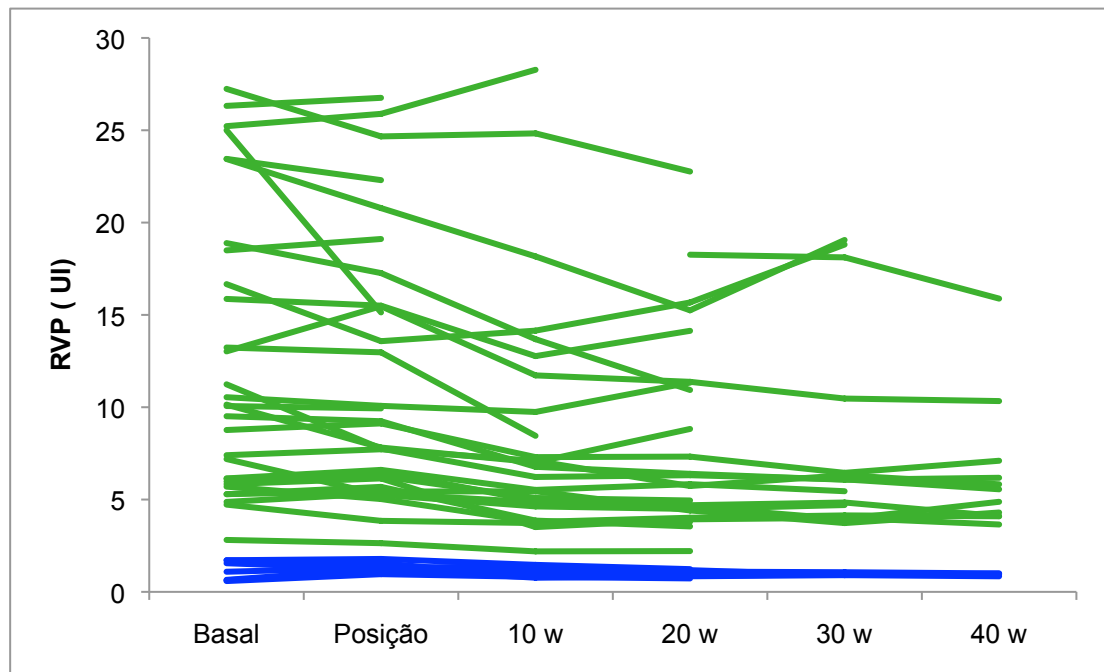


Figura 19 – Comportamento da RVP ao longo do esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

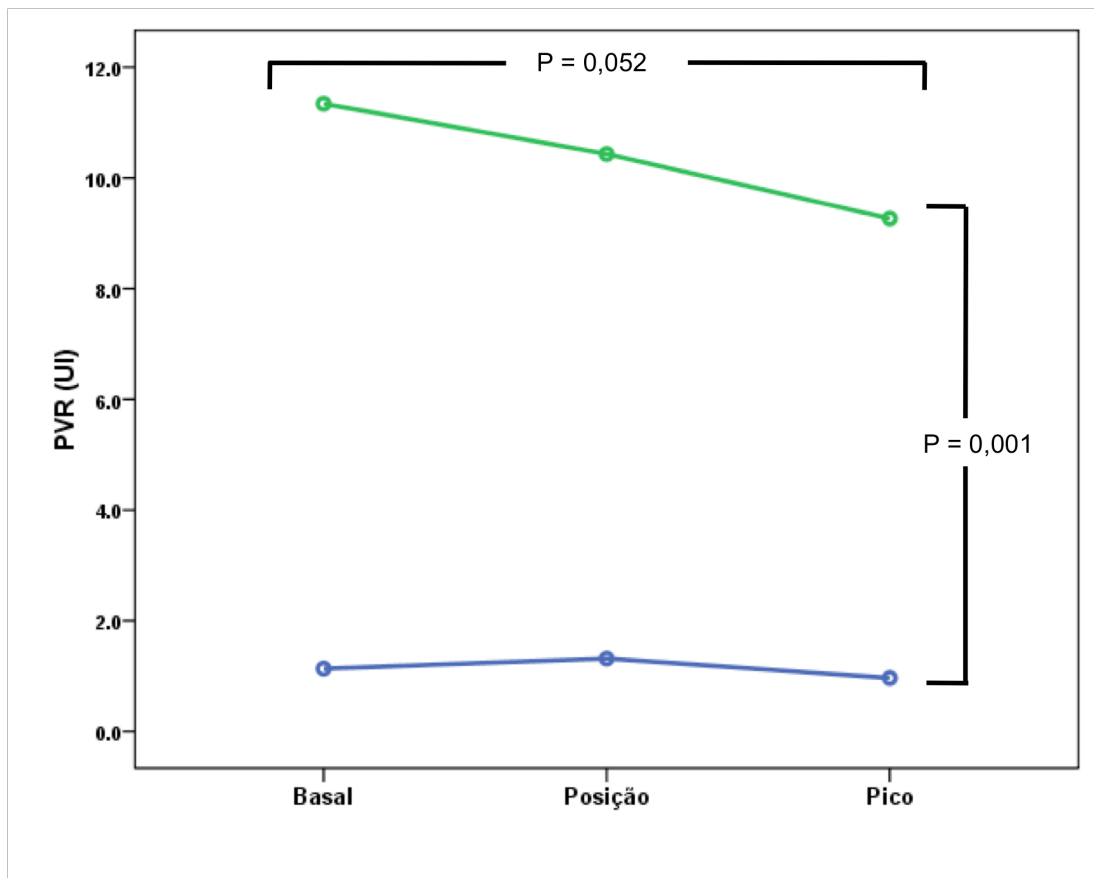


Figura 20– Comportamento da RVP ao longo do esforço (ANOVA)

■ HAP

■ Controles

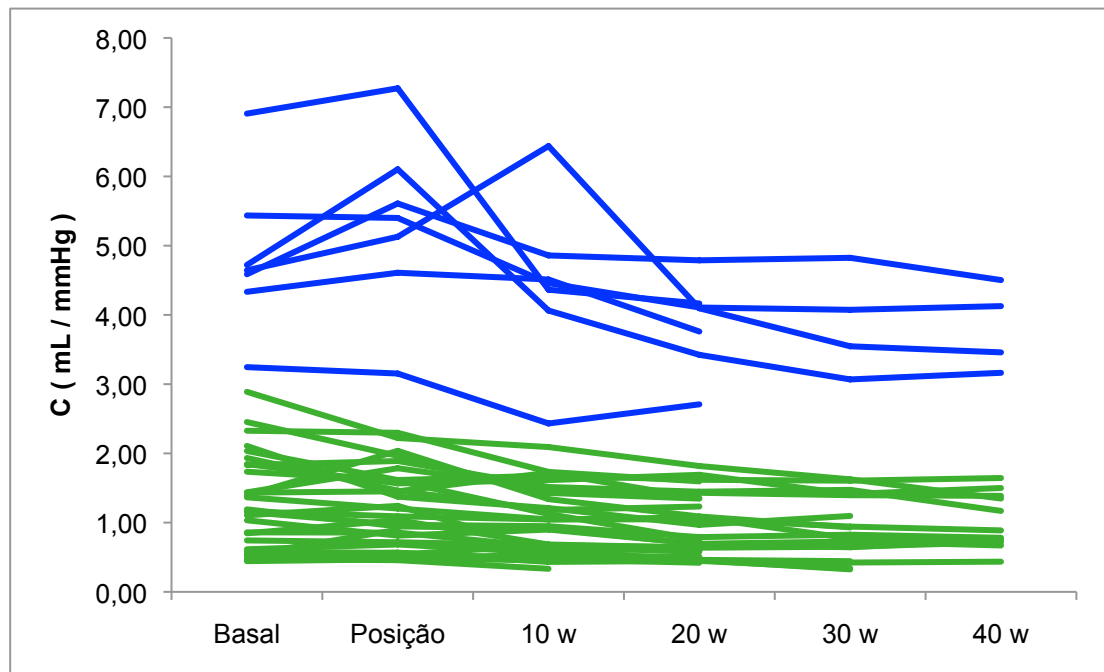


Figura 21 – Comportamento da CVP ao longo do esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

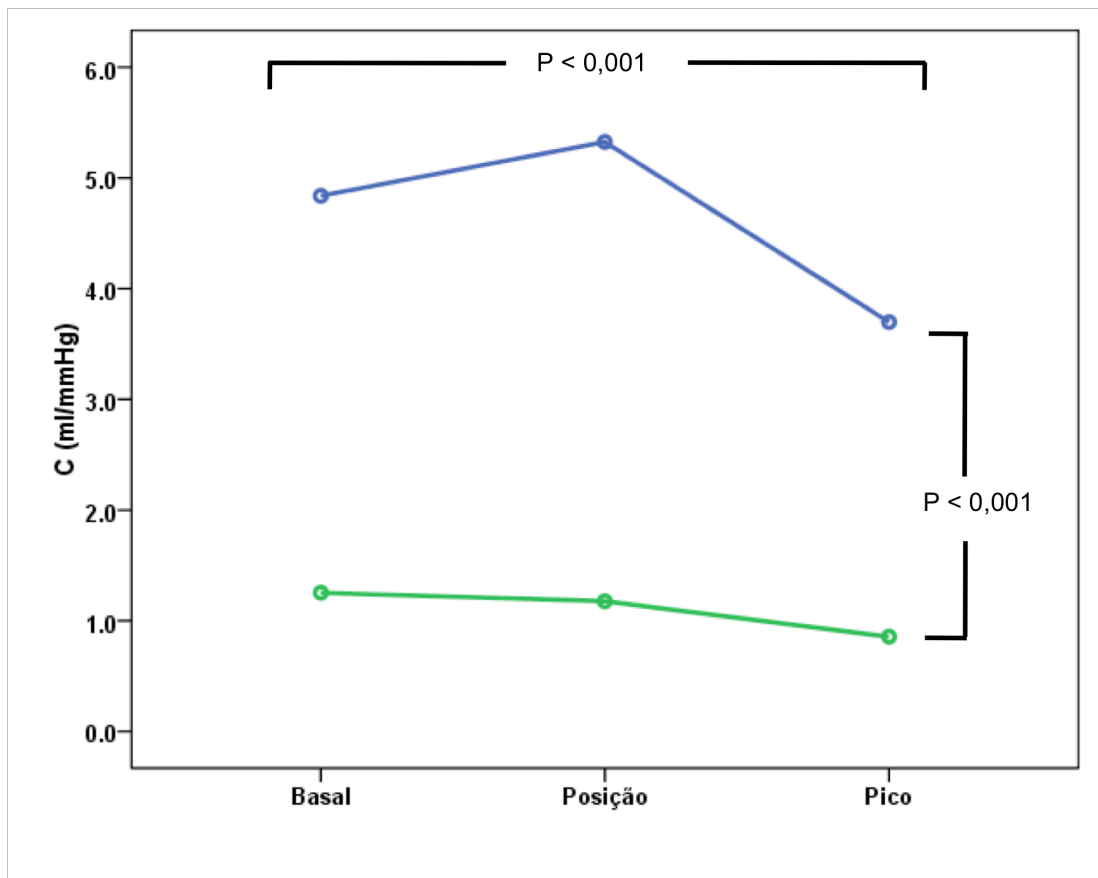


Figura 22 – Comportamento da Complacência ao longo do esforço (Anova)

■ HAP

■ Controles

A RVP apresentou queda durante o esforço nos dois grupos, mas com padrão distinto entre eles, sendo mais acentuada no grupo HAP ($p = 0,001$). A RVP caiu em menor proporção no grupo controle provavelmente por já apresentar valor reduzido o suficiente para acomodar os valores de DC atingidos durante o esforço.

A CVP apresentou queda nos dois grupos, mas com padrão também distinto com maior queda no grupo controle em relação ao grupo HAP ($p < 0,001$).

Apesar da queda da RVP durante o esforço verificada na média do Grupo HAP (Figura 19), chama atenção no gráfico de dados individuais (Figura 20) que existiram respostas distintas de evolução da RVP entre os pacientes, sugerindo adaptação cardiovascular ao esforço heterogênea. Sendo assim, construímos gráfico pressão x fluxo para avaliar as diferentes adaptações da mecânica vascular pulmonar frente ao aumento abrupto de DC durante o esforço, nas etapas repouso, esforço leve (10 W) e esforço máximo atingido (Figuras 23). O gráfico demonstra o comportamento médio da evolução pressão - fluxo, separando os pacientes nos grupos de aumento RVP, estabilidade RVP e queda RVP. Como a variabilidade de medida da PAPm é pequena, utilizamos a variabilidade da medida de DC na termodiluição (10%) [99] para definir as faixas (aumento, estabilidade e queda).

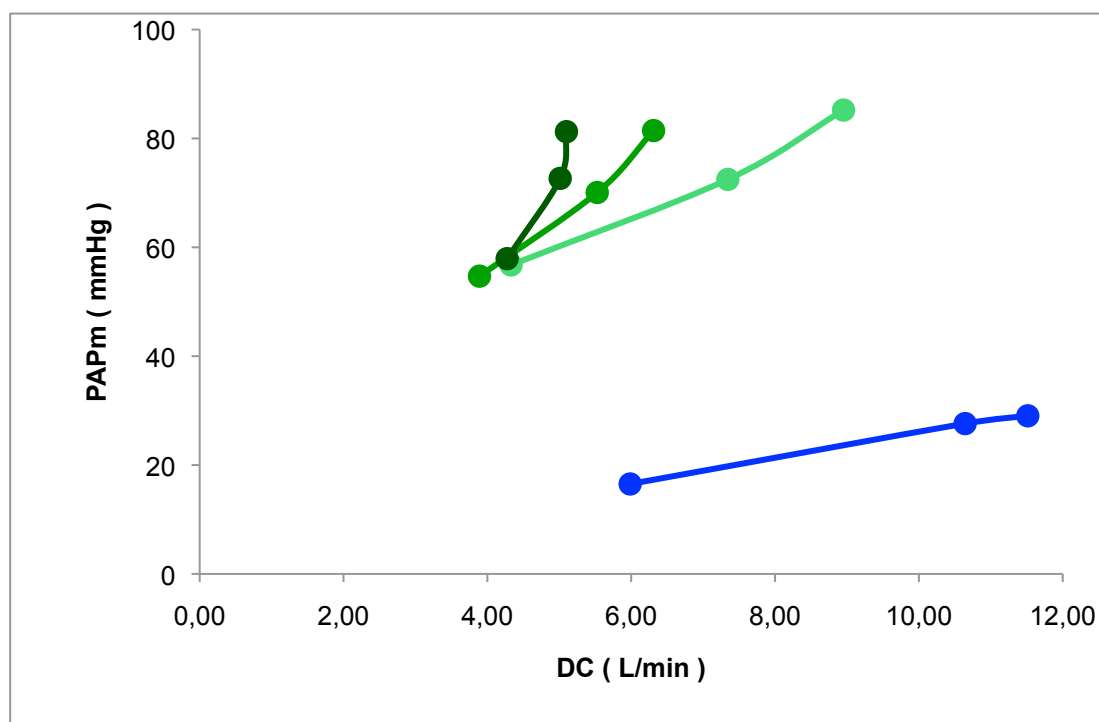


Figura 23 – Comportamento da relação pressão x fluxo durante o esforço em media em cada grupo em pacientes e controles

- HAP (1) – Aumento RVP Total > 10% PICO / Basal

Varição RVPt PICO/Basal = $1,25 \pm 0,07$ (n = 4)

- HAP (2) – Estabilidade RVP Total PICO / Basal (variação +9% a -9%)

Varição RVPt PICO/Basal = $0,98 \pm 0,04$ (n = 9)

- HAP (3) – Queda RVP Total > 10% PICO / Basal

Varição RVPt PICO/Basal = $0,76 \pm 0,10$ (n = 17)

- Controles (4)

Varição RVPt PICO/Basal = $0,89 \pm 0,21$ (n = 7)

* $p < 0,001$ para (1) x (2), (1) x (3), (2) x (3)

O comportamento de cada subgrupo de pacientes com HAP, caracterizado pelo delta RVPt PICO / Basal, apresentou diferença estatística, separando 3 comportamentos distintos com adaptação cardiovascular ao esforço heterogênea.

5.4 – Caracterização da mecânica vascular pulmonar

O comportamento da CVP e RVP na situação basal demonstrou forte correlação inversamente proporcional, independente do grupo estudado, como demonstrado na Figura 24. O acoplamento $C = k / R$ no conjunto de pacientes e controles na condição basal resultou em RC - time = $0,60 \pm 0,22$ s, com $R = 0,78$ e $R^2 0,61$. Interessante que se calcularmos o RC – time somente do conjunto de pacientes com HAP, obtemos o valor de $0,69 \pm 0,17$ s, semelhante ao já descrito previamente em pacientes com HAPI [36].

Na Figura 25 podemos verificar o comportamento das mesmas variáveis, levando-se em consideração todos os passos durante o esforço, demonstrando que, tanto para pacientes quanto para controles, o comportamento da CVP e RVP se mantém inversamente acoplado durante o exercício, com $R = 0,84$ e $R^2 0,70$.

Na condição basal, o RC-Time dos pacientes com HAP foi significativamente maior do que dos controles ($0,69 \pm 0,17$ x $0,31 \pm 0,11$ s, $p < 0,001$). Nas figuras 26 e 27 verificamos o comportamento da constante de tempo nos pacientes com HAP e controles durante o esforço, demonstrando queda da mesma em ambos os grupos mas com padrão distinto entre eles ($p = 0,001$).

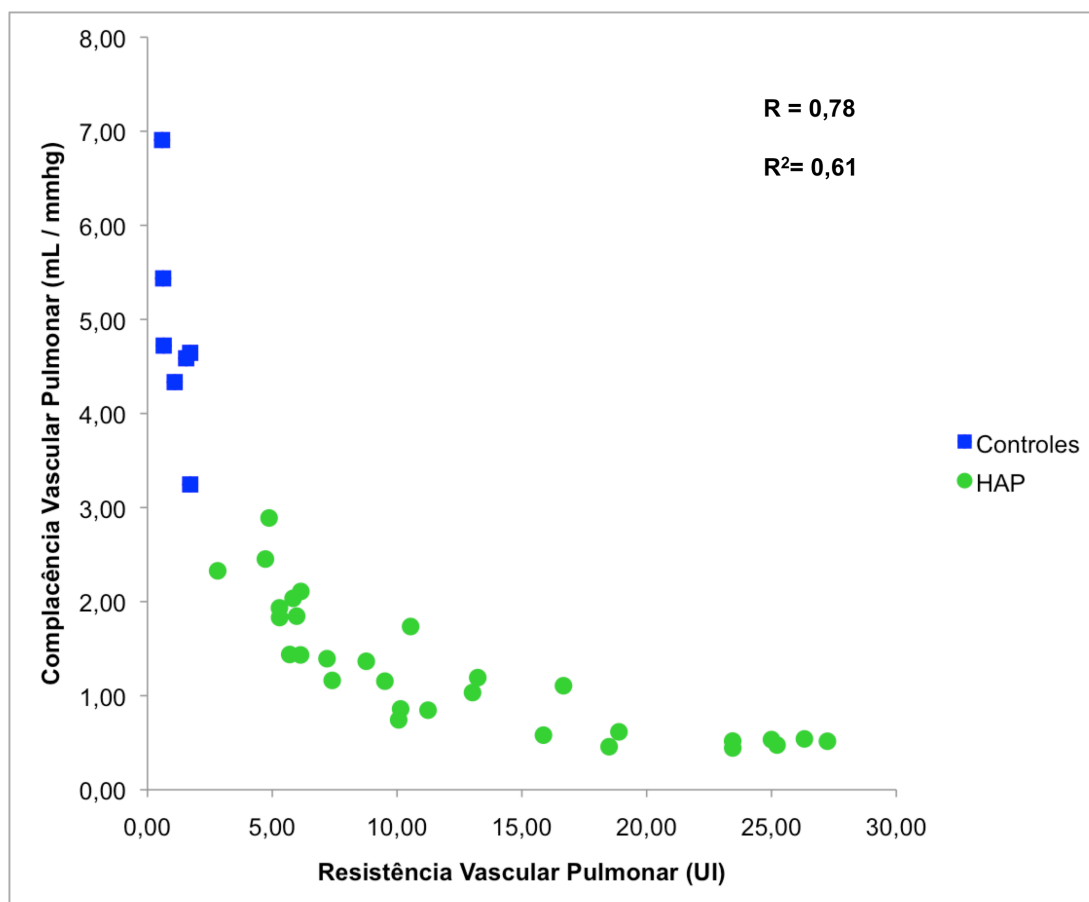


Figura 24 – Relação RVP x CVP na condição basal em casos e controles

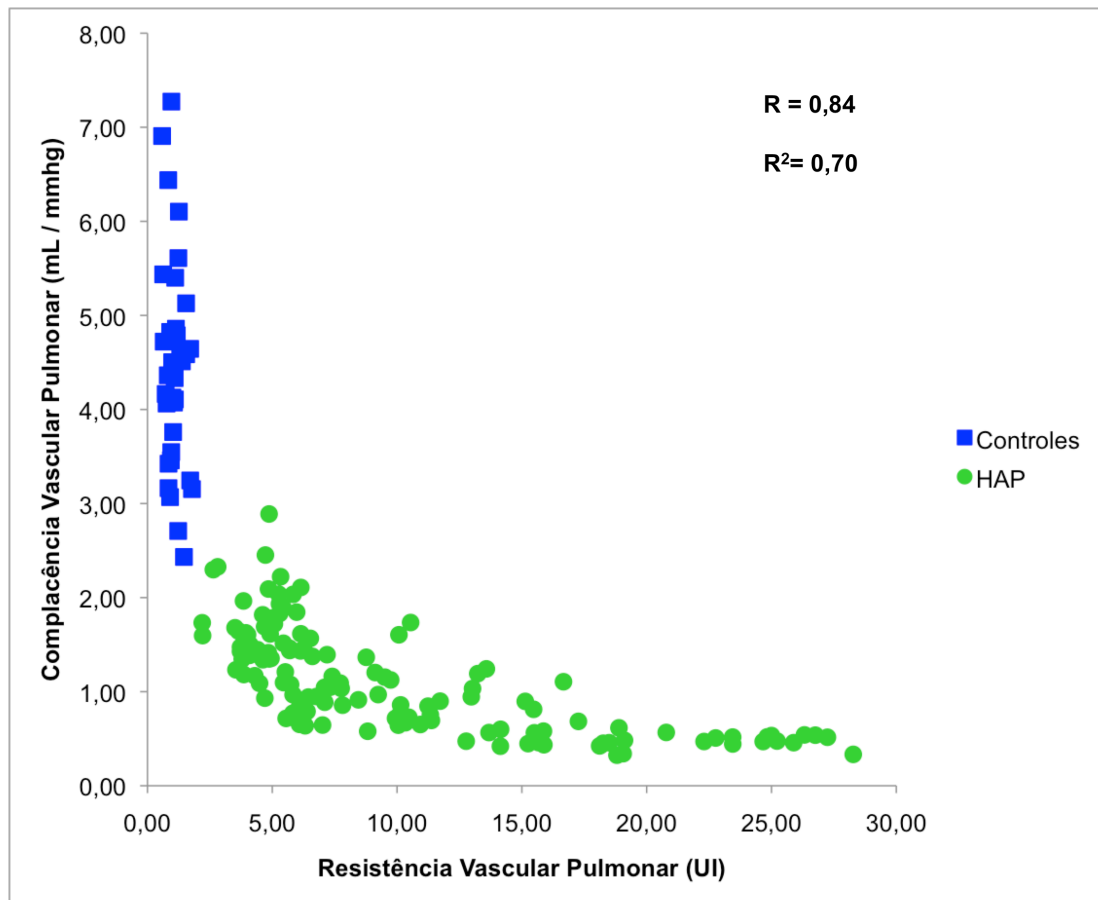


Figura 25 – Relação RVP x CVP basal + exercício em casos e controles

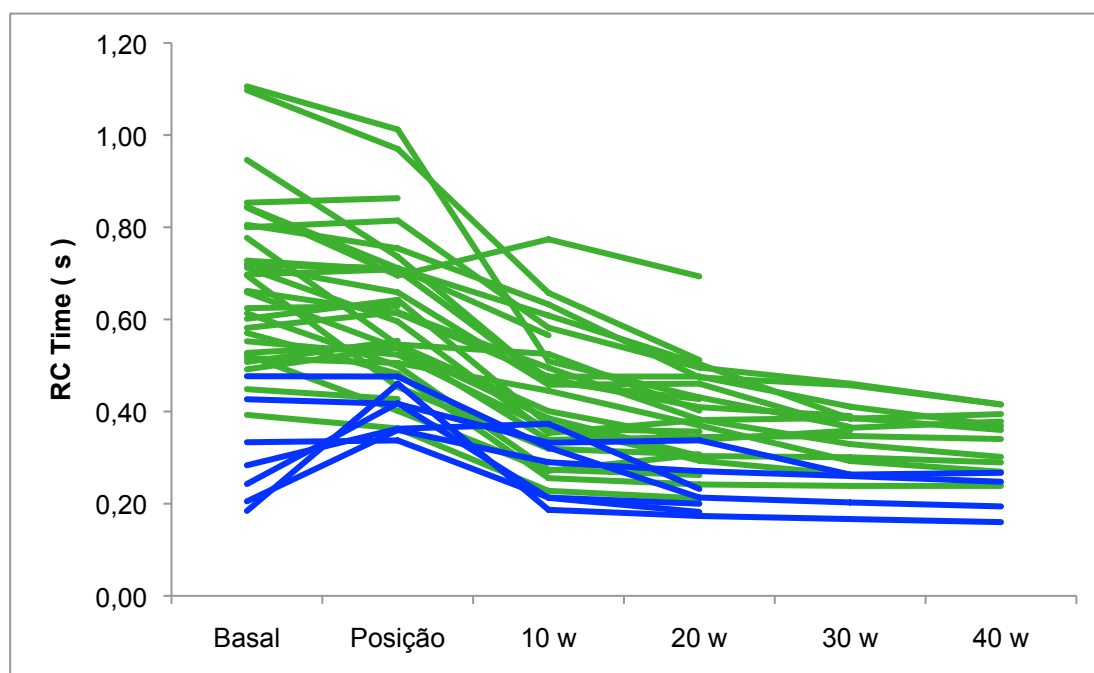


Figura 26 – Comportamento do RC Time no esforço individualmente

■ HAP

■ Controles

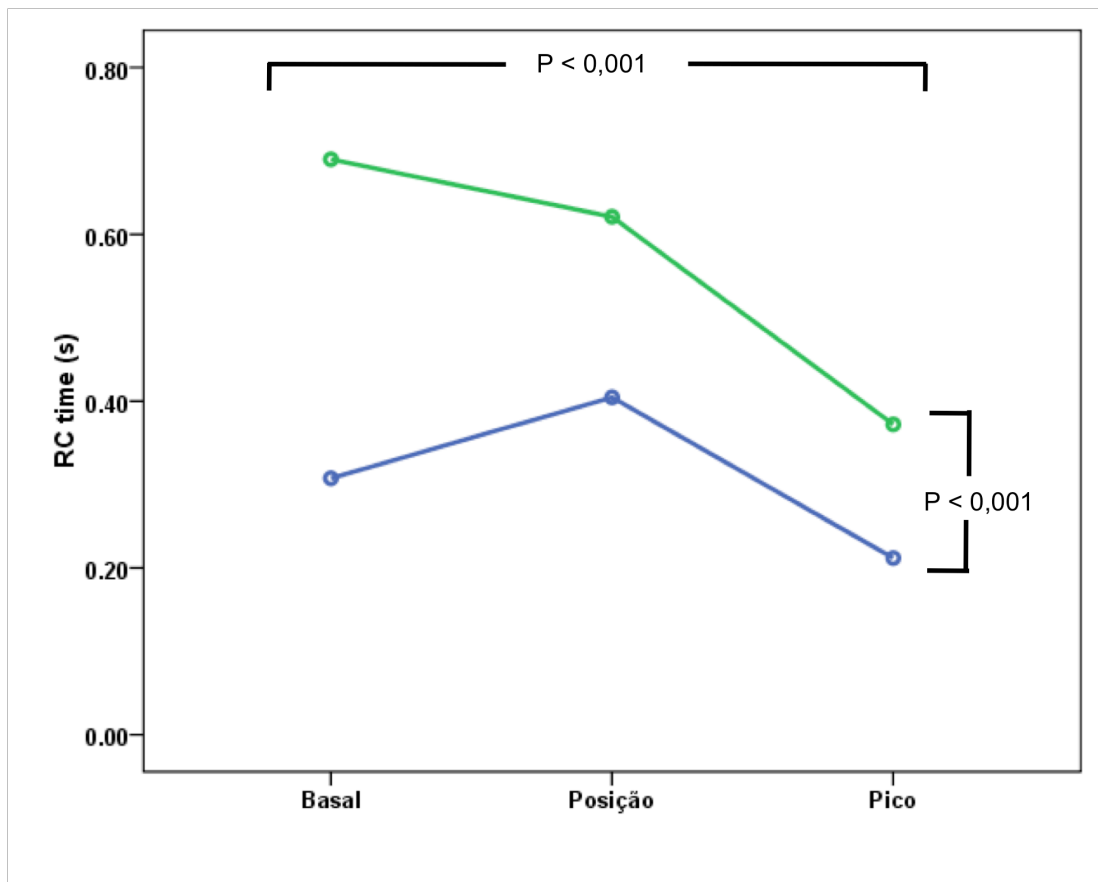


Figura 27 – Comportamento do RC Time no esforço (ANOVA)

■ HAP

■ Controles

5.5 – Caracterização do comportamento do BNP durante o esforço

A evolução do BNP foi avaliada nos 30 doentes com HAP e em 4 controles, somente para efeito de comparação. O comportamento individual do BNP durante o esforço para os pacientes do Grupo HAP está demonstrado na figuras 28. O BNP apresentou elevação significativa em pacientes e controles no pico do esforço em relação à condição basal ($p < 0,001$ e $p = 0,017$ respectivamente). Apesar dos valores de BNP significativamente maiores na condição basal e pico do esforço no grupo HAP em relação aos controles, os valores absolutos e relativos de variação do BNP entre os grupos não apresentaram diferença estatística e podem ser encontrado na tabela 6. Esse achado pode ter sido influenciado pelo pequeno número de valores de BNP no grupo controle.

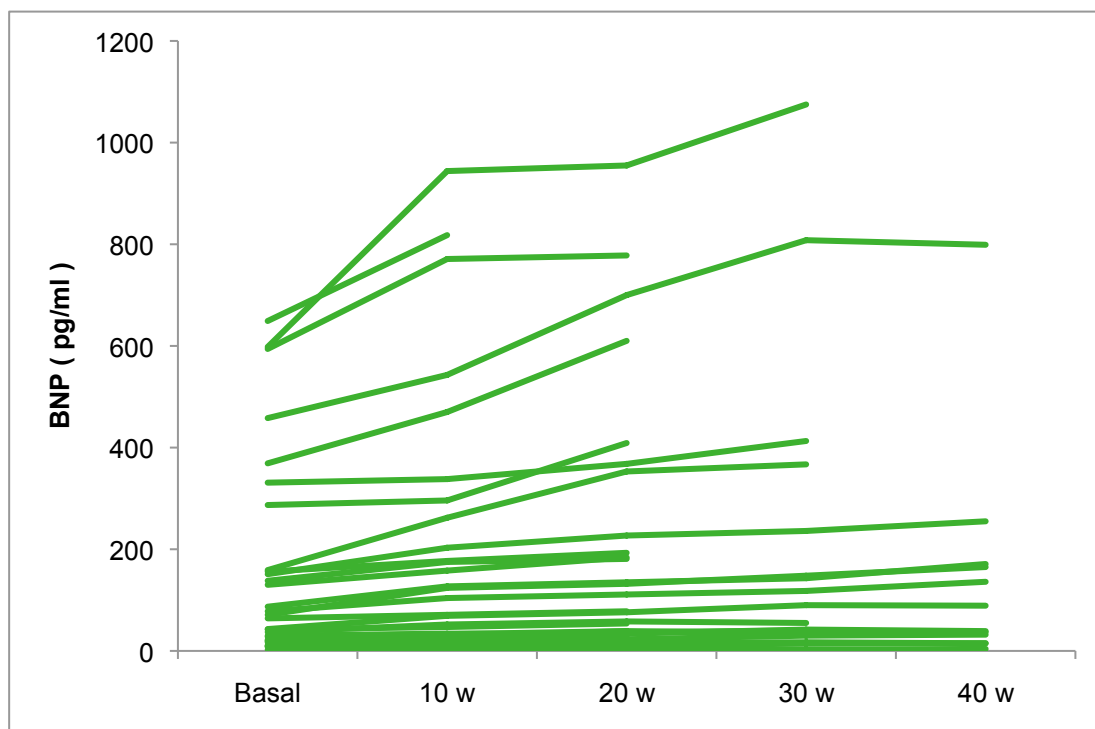


Figura 28 – Comportamento do BNP ao longo do esforço individualmente nos pacientes com HAP

Tabela 6 – Dados referentes a evolução BNP em Casos e Controles

	HAP (n = 30)	Controles (n = 4)	P
BNP_{Basal} (pg/mL)	153,9 ± 194,6	19,3 ± 4,3	0,001
BNP_{Pico} (pg/mL)	237,0 ± 293,6	31,7 ± 8,1	0,001
BNP_{Var. Absoluta} (pg/mL)	83,8 ± 112,3	12,5 ± 5,2	0,219
BNP_{Var. Relativa}	1,67 ± 0,54	1,66 ± 0,24	0,966

As correlações entre BNP Basal e Pico com DC estão demonstradas na tabela 7. O BNP basal apresentou correlação inversa com o DC basal e com o DC de Pico, com R superior na correlação com o último. Também ficou clara a correlação do BNP basal com BNPpico ($R = 0,792$, $p < 0,001$).

Os valores de BNP se comportaram de forma crescente em cada etapa do esforço, refletindo o caráter agudo de rápida resposta do marcador frente a alterações de sobrecarga ventricular. Para exemplificar esse fenômeno, apresentamos na figura 29 o comportamento da média marginal dos valores de BNP em cada passo do esforço nos pacientes que completaram os 12 minutos do protocolo de esforço.

Tabela 7 – Correlação de Pearson do BNP Basal e Pico com DC
no Grupo HAP

	<i>DC Basal</i>	<i>DC Pico</i>
<i>BNP_{Basal}</i>	- 0,585 #	- 0,719 *
<i>BNP_{Pico}</i>	- 0,524 +	- 0,575 #

* p < 0,001

p = 0,001

+ p = 0,003

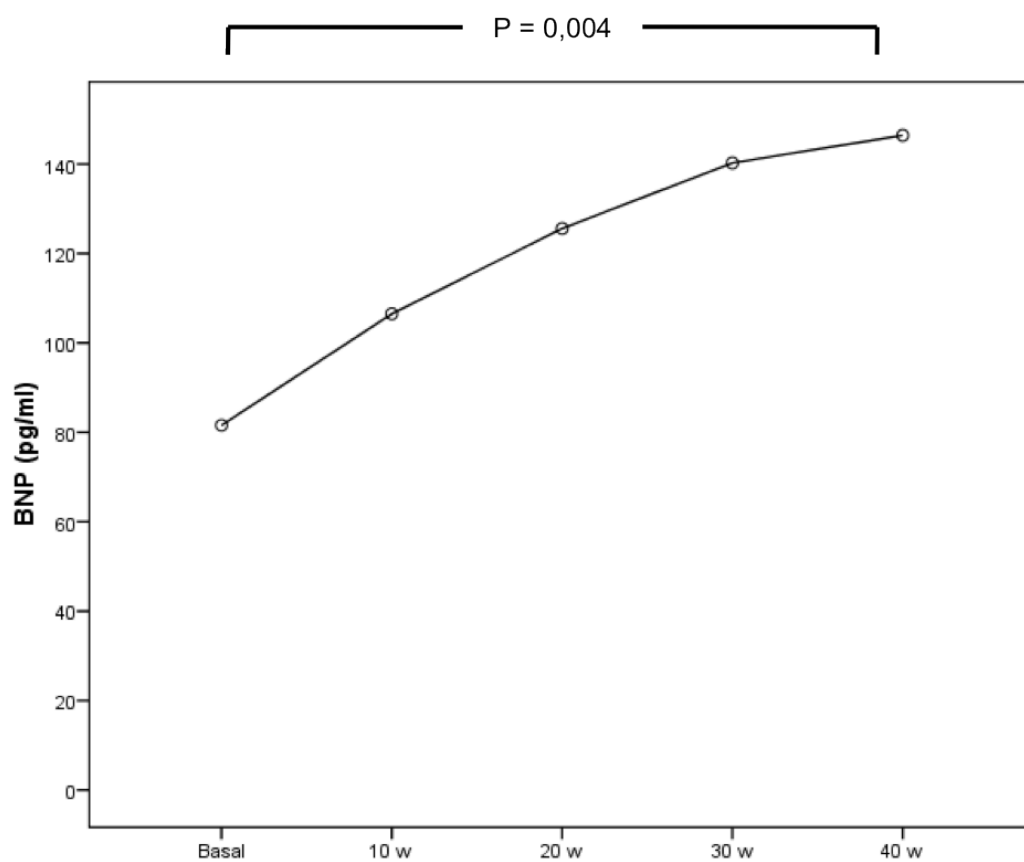


Figura 29 – Comportamento do BNP ao longo do esforço nos pacientes que completaram todos os passos do protocolo (n = 12)

Infelizmente, não temos na literatura dados a respeito de valores de corte de DC ao exercício e sua implicação prognóstica, em pacientes com HAP. No entanto, para insuficiência cardíaca esquerda, Williams e colaboradores demonstraram que pacientes que não atingiram em média 10 L/min de DC no pico do esforço apresentaram maior mortalidade [105]. Frente ao hiato de dados em HAP, optamos por avaliar o poder de discriminação da variação do BNP no esforço em prever a obtenção desse alvo de DC.

Sendo assim, realizamos curvas ROC, que podemos visualizar nas figuras 30 à 32, respectivamente avaliando a capacidade da variação BNP_{pico} – Basal, do BNP de pico e do próprio BNP basal em discriminar os pacientes que atingiram 10L/min de DC no esforço.

As áreas sob curva da variação do BNP, do BNP de pico e do BNP basal foram de 0,742; 0,811 e 0,801 respectivamente. Dessa forma, a avaliação do BNP durante o esforço não apresentou caráter incremental significativo em relação à dosagem basal para prever a resposta de DC durante o esforço.

A variação do BNP no esforço > 70 pg/mL conseguiu determinar os pacientes que não atingiram DC \geq 10L/min com especificidade de 100% e sensibilidade de 48%. Para o BNP de pico e BNP basal, os cortes que determinam a mesma especificidade e sensibilidade são > 182,5 e > 134 pg/mL respectivamente.

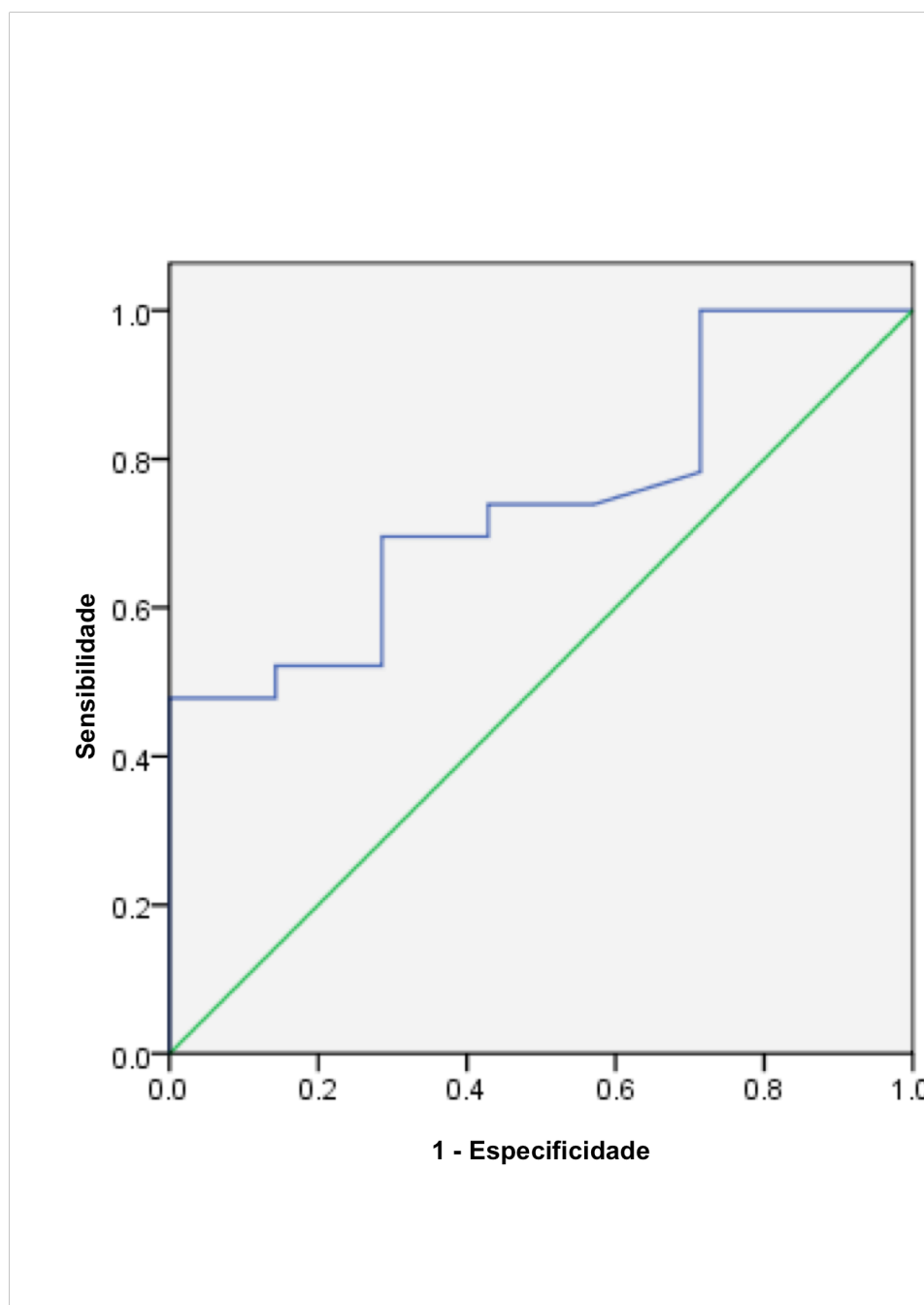


Figura 30 – Curva ROC da capacidade da variação BNP predizer alvo de DC 10, 0 L/min

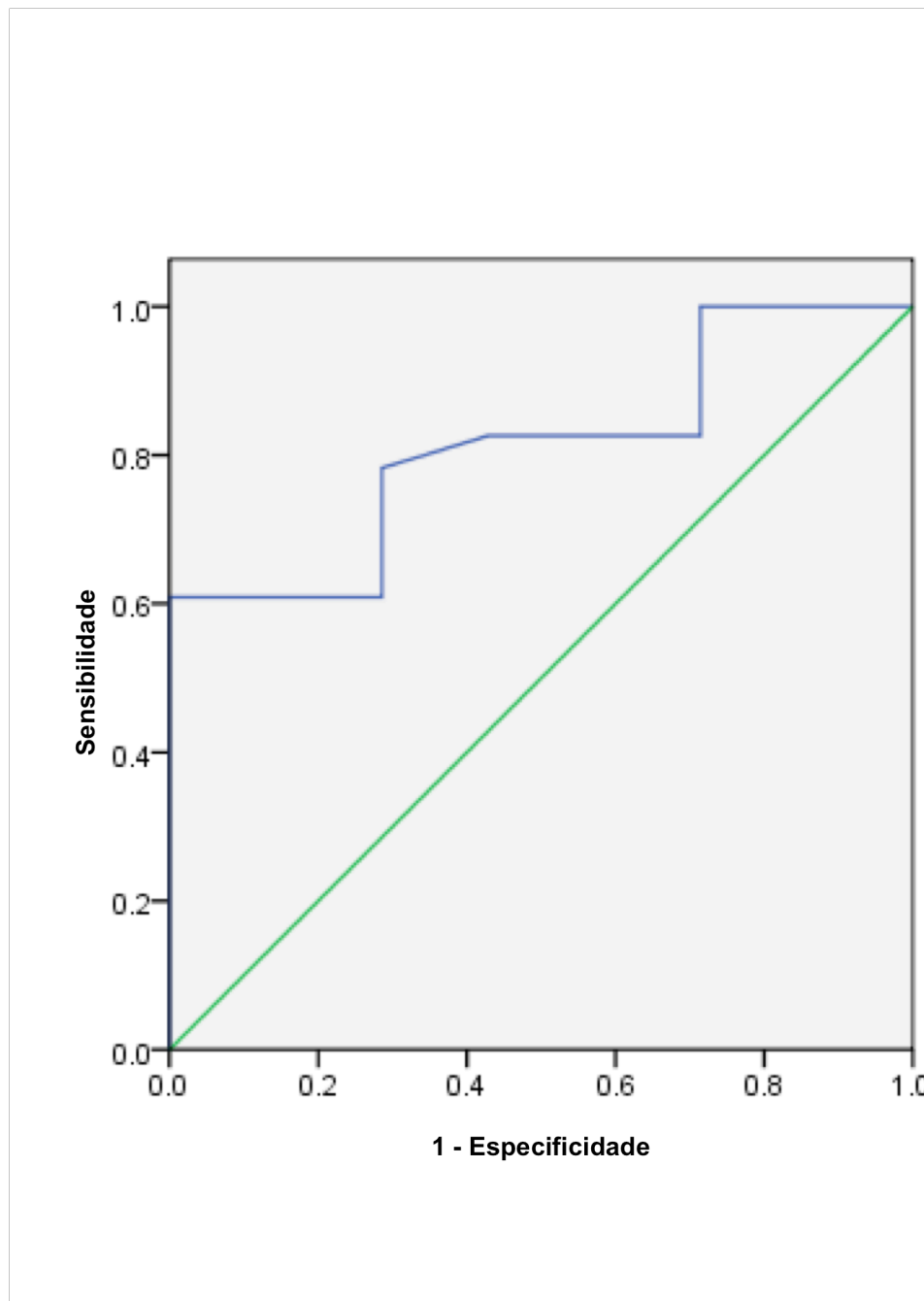


Figura 31 – Curva ROC da capacidade do BNP Pico predizer
alvo de DC 10, 0 L/min

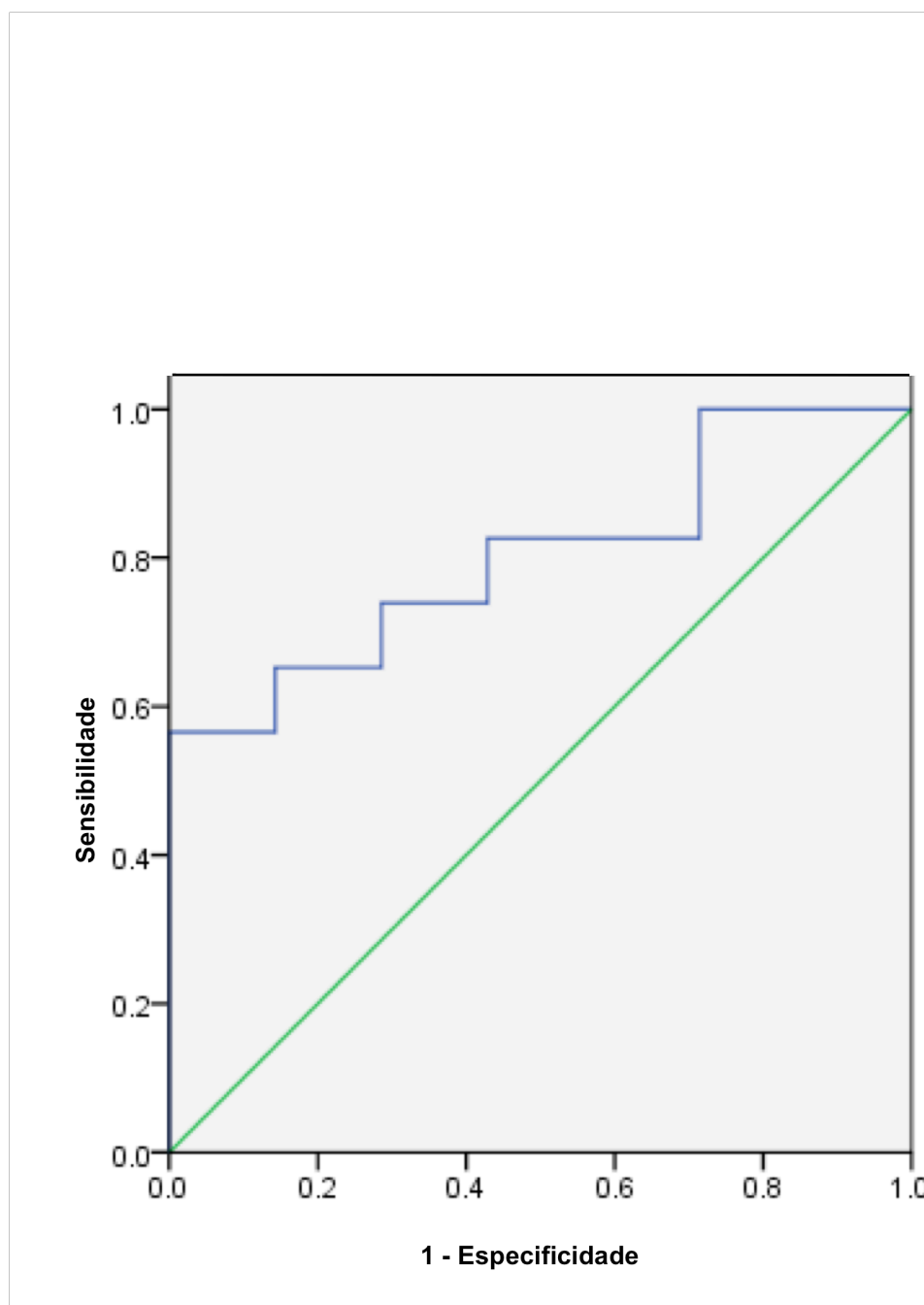


Figura 32 – Curva ROC da capacidade do BNP Basal predizer
alvo de DC 10, 0 L/min

Discussão

A fim de reforçar o poder do acoplamento das variáveis da pós carga do VD na avaliação dos pacientes com HAP, demonstramos pela primeira vez que CVP e RVP permanecem com seu acoplamento característico inversamente proporcional ($C = k / R$) durante o esforço. Já foi demonstrado previamente que o acoplamento ocorre em diferentes condições patológicas [36] e que ao longo do tratamento específico para HAP, a constante RC-Time se mantém inalterada aferida sempre na condição de repouso [45]. Pela primeira vez na literatura, verificamos que, durante o esforço, essa propriedade de acoplamento do sistema vascular se manteve presente, mas com desvio da curva para esquerda e para baixo, pela redução da RVP e CVP durante o mesmo. Verificamos ainda que durante o esforço a constante RC-Time de esvaziamento do sistema caiu, e não poderia ser diferente, já que a mesma é proporcional ao tempo do ciclo cardíaco e este apresentou redução com o esforço progressivo, pelo aumento da FC. A redução ocorreu em pacientes e controles, mas a constante de esvaziamento permaneceu sempre maior nos pacientes com HAP. Apesar de Lankhaar, em 2006, ter encontrado constantes de tempo semelhantes entre controles e pacientes com HAP na condição de repouso [36], o esvaziamento mais lento do sistema vascular pulmonar em pacientes com HAP em relação a pacientes sem doença vascular pulmonar já foi demonstrado [38], corroborando com os valores encontrados no presente estudo, apesar de metodologia de avaliação distinta.

Reforçando a relação entre as variáveis da pós carga do VD nas mais diferentes condições fisiológicas de fluxo, valorizamos o papel da CVP na

avaliação dos pacientes com HAP. O seguimento rotineiro da CVP nos permite detecção mais sensível de alterações em fases iniciais da doença, onde pequenas variações na RVP que poderiam passar de forma silenciosa podem ocorrer em concomitância com grandes perdas na CVP, justificando deterioração clínica.

A população do estudo apresentou perfil hemodinâmico basal semelhante a outras coortes de pacientes com HAP publicadas na literatura [18, 106], apesar da maior proporção de pacientes com HAP associada a esquistossomose. A distribuição etiológica da HAP no estudo esteve em conformidade com os levantamentos mais recentes de casos incidentes em São Paulo [107], refletindo nosso contexto. Dessa forma, acreditamos que os dados podem ser extrapolados para outras populações com HAP, apesar do melhor perfil hemodinâmico ao diagnóstico e do melhor prognóstico dos pacientes com HAP associada a esquistossomose em relação aos pacientes com HAPI [16].

A distribuição em classe funcional da NYHA foi equilibrada entre pacientes em classe funcional I / II (56,6%) e III (43,3%), tendo sido os pacientes em classe funcional IV excluídos do estudo por segurança. A grande maioria dos pacientes foi avaliada sem tratamento específico (90%). Os 3 pacientes tratados foram avaliados com mais de 2 anos de tratamento específico em fase estável do mesmo. Além disso, apesar do tratamento específico poder alterar a resposta individual de cada paciente ao esforço, a exclusão destes pacientes da análise não alterou de forma significativa as

médias e o desvio padrão das variáveis estudadas em repouso e durante o esforço.

Os níveis de FC máxima atingidos durante o teste de esforço, permitiram-nos a classificá-lo como um teste submáximo. No entanto, como demonstrado pela escala de BORG, avaliada na maioria dos pacientes do grupo HAP, o exame foi limitado por dispnéia intensa e, desta forma, é provável que parte significativa dos pacientes efetivamente tenha atingido esforço máximo. A FC de pico e a proporção do predito atingida em duas outras séries de avaliação cardiopulmonar máxima em pacientes com HAP publicadas (135 ± 23 bpm ($76 \pm 12\%$) [58] e 129 ± 3 bpm [60]) foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, o que corrobora essa hipótese.

Como esperado, a resposta pressórica do sistema vascular pulmonar no grupo HAP foi acentuada ($PAPm = 83,6 \pm 23,7$ mmHg no pico do esforço) e significativamente maior do que no grupo controle, que se comportou como nos padrões de normalidade previamente publicados. A POAP apresentou elevação durante o esforço semelhante nos dois grupos estudados, apesar de tendência a valor maior no grupo HAP, que poderia ser explicada por efeito da dilatação do VD sobre o enchimento ventricular do VE. De qualquer forma, fica claro na caracterização da população com HAP que o mecanismo para elevação da PAPm durante o esforço nestes pacientes não foi por aumento passivo das pressões de enchimento do VE, devido a gradiente transpulmonar ($PAPm - POAP$) caracteristicamente elevado em todos os passos do esforço.

O DC também apresentou elevação progressiva até o esforço máximo em pacientes e controles, mas de forma distinta, com aumento mais acentuado nos controles. Como a resposta da FC foi semelhante entre os grupos, fica claro que a elevação do VS foi responsável pelo DC mais elevado no grupo controle. Avaliando diretamente o comportamento do VS, percebemos que a evolução foi distinta entre os grupos, com elevação significativa nos controles e variação não significativa nos pacientes com HAP, confirmando de forma invasiva evidências indiretas de VS fixo durante o esforço nestes pacientes, derivadas do teste cardiopulmonar [58] e ressonância magnética [67]. Dessa forma, alterações no valor do VS basal durante o tratamento tem o potencial de refletir o desempenho desses pacientes durante o esforço, sendo inclusive já demonstrado que o VS é marcador prognóstico independente para HAPI [108].

RVP e CVP apresentaram queda durante o esforço no grupo HAP mas com padrão diferente para ambos em relação aos controles.

O grupo HAP apresentou queda da RVP durante o esforço, assim como o grupo controle. Apesar da queda em média ser superior no grupo HAP, os valores de RVP permaneceram sempre elevados nestes pacientes. No entanto, na análise dos dados individuais podemos perceber padrões de resposta distintos. Para analisar estes diferentes padrões de resposta no acoplamento vascular pressão x fluxo (Figura 24), separamos o grupo HAP em 3 subgrupos. Apesar de apresentarem hemodinâmica basal semelhantes (PAPm e DC), o padrão de resposta ao esforço foi distinto com elevação da RVPT durante o esforço no Grupo 1, manutenção da RVPT no 2 e redução

da RVPT no 3, caracterizado pelo progressivo aumento da inclinação da relação PAPm x DC do grupo controle para o grupo 1. A verticalização da curva no Grupo 1 reflete pior adaptação cardiovascular ao esforço nesse grupo, em relação aos demais. Os mecanismos exatos que resultaram nos diferentes padrões encontrados ainda são obscuros, mas fenômenos distintos poderiam justificar esses comportamentos, tais como vasoconstrição durante o esforço no Grupo 1 e vasodilatação ou recrutamento vascular residual durante o mesmo no Grupo 3, por exemplo. Se os diferentes padrões encontrados denotam ou não prognósticos distintos ainda está por ser estabelecido e esperamos que o seguimento de nossa coorte possa responder esta questão.

A CVP apresentou queda progressiva durante o esforço nos pacientes com HAP. Nos controles, encontramos padrão inicial distinto, com elevação da complacência durante a manobra de posicionamento das pernas no cicloergômetro (*leg raising*) e posterior queda da mesma durante o esforço, mais acentuada do que nos pacientes com HAP. O vaso pulmonar do paciente com HAP usualmente apresenta remodelamento vascular com complacência extremamente reduzida, apresentando tensão sobre sua parede importante [44]. Nossos dados sugerem que o sistema se encontrava no máximo de sua complacência. Dessa forma, aumentos adicionais de fluxo durante o esforço provocaram maior estiramento (em um vaso que se encontrava já no seu limite), provocando assim queda da complacência adicional mas pequena em módulo. Já nos controles, o vaso apresentou maior complacência, não estando próximo do limite da mesma. Aumento

inicial do retorno venoso com a elevação de membros inferiores provocou na verdade aumento da complacência vascular. A partir desse ponto, com o vaso mais preenchido e sob maior estresse de fluxo a complacência caiu para acomodar o maior débito cardíaco no esforço, mas permaneceu com valores significativamente maiores de CVP que os do grupo HAP. Essa variação de CVP contribuiu para manter a PAPm dentro de valores adequados, acomodando o fluxo adicional recebido durante o esforço. Provavelmente, valores adicionais de débito cardíaco, a partir desse ponto, provocariam queda adicional até limite onde a curva de decaimento da CVP iria diminuindo sua inclinação se aproximando da inclinação reduzida encontrada no grupo HAP.

Para complementar a descrição da resposta cardiovascular ao exercício, nos pacientes com HAP, avaliamos a evolução do BNP durante o esforço. Apesar dessa relação já ter sido bem explorada para pacientes com insuficiência cardíaca sistólica [94, 95, 109-112], foi a primeira vez que essa avaliação sistemática foi realizada em pacientes com HAP, onde encontramos insuficiência cardíaca direita isolada.

O BNP apresentou elevação progressiva a cada passo do esforço com rápida resposta frente à sobrecarga pressórica ao qual o VD foi submetido, o que confirma sua utilidade como marcador de mudança da condição de estresse do VD, mesmo em situações agudas e em curto espaço de tempo. Os valores de pico do esforço no grupo HAP apresentaram elevação significativa em relação aos controles mas essa elevação foi proporcional aos valores de BNP basal em ambos os grupos, na

mesma proporção, resultado distinto ao encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca [112]. Acreditamos que o número reduzido de controles para o BNP possa ser o responsável por isso, prejudicando conclusões a respeito de comparações com os controles.

Os valores de BNP no grupo HAP apresentaram boa correlação com o DC na posição basal e no pico do esforço. A correlação inversa do BNP basal com marcadores da capacidade cardiovascular durante o esforço, tais como o TC6M e o VO₂ de pico já foi demonstrada na literatura ($R = -0,70$ e $-0,61$ respectivamente) [81]. A correlação significativa que encontramos entre o BNP Basal e o DC de Pico ($-0,719$, $p < 0,001$), vai de encontro a estes resultados, gerando racional fisiológico para os mesmos.

Apesar da variação absoluta do BNP > 70 mg/dL e o BNP de pico $> 182,5$ serem capazes de predizer os pacientes que não atingiram DC de pico > 10 L/min com especificidade de 100% e área sob a curva de 0,742 e 0,811; o BNP basal apresentou poder discriminatório semelhante (área sob a curva de 0,801). Dessa forma, assim como já demonstrado para ICC sistólica do VE [109], o valor de BNP após o esforço não parece acrescentar informação clínica relevante ao valor basal.

Esses achados em conjunto, reforçam o papel do BNP basal na avaliação da HAP, pois mesmo o valor coletado em repouso guarda informação sobre a resposta cardiovascular durante o esforço. O BNP é fator prognóstico em HAP, tendo sido demonstrado que valores de BNP ≥ 150 pg/mL ao diagnóstico e a persistência de dosagem ≥ 180 pg/mL ao longo do tratamento denotam maior mortalidade [84]. O valor de corte para o

BNP basal encontrado no nosso estudo sugere que estes pacientes com pior prognóstico apresentavam capacidade limitada de gerar fluxos elevados durante o esforço. O valor de DC 10L/min no pico do esforço escolhido para as avaliações comparativas é prognóstico em ICC sistólica do VE [105] e extrapolamos esse valor para análise exploratória no nosso estudo pela falta de valores prognósticos para DC no esforço em pacientes com HAP. Esperamos que com o seguimento de nossa corte possamos avaliar e confirmar tais achados.

Nosso estudo tem algumas limitações que precisam ser discutidas. Em primeiro lugar, apesar da avaliação de mais de 90% dos pacientes submetidos a hemodinâmica invasiva durante o período do estudo, não podemos caracterizar a avaliação como em pacientes consecutivos. Apesar de esse fato poder inserir algum grau de viés de seleção, frente à grande proporção dos pacientes avaliados e ao caráter aleatório das perdas na avaliação, acreditamos que esse fator não interferiu nos resultados.

Em segundo lugar, o pequeno número de controles, principalmente em relação às dosagens de BNP, pode ter prejudicado conclusões na comparação entre os grupos. Além disso, apesar de funcionarem como controle hemodinâmico sem HP é preciso lembrar que de alguma forma esses pacientes apresentaram alguma evidência ecocardiográfica de HP que não foi confirmada do ponto de vista hemodinâmico e apresentaram dispnéia de esforço não esclarecida, o que pode ter limitado sua capacidade de esforço por motivos não relacionados à HP, como disfunção muscular periférica, por exemplo. De qualquer forma, o uso deste tipo de controle é

justificado pelo impedimento ético de submeter controles totalmente saudáveis a estudo hemodinâmico invasivo.

Além disso, apesar do número de pacientes com HAP ter sido adequado para avaliar o comportamento global das variáveis hemodinâmicas durante o esforço, no momento que foi necessária divisão do mesmo para explorar padrões de resposta cardiovascular distintos durante o esforço o número de pacientes de um dos subgrupos foi bastante reduzido, o que não invalida as conclusões obtidas, mas nos faz avaliá-las com cautela.

Por fim, apesar de apresentarmos um grupo de pacientes com HAP homogêneo do ponto de vista diagnóstico e com perfil hemodinâmico semelhante a outras séries na literatura, 3 dos pacientes estavam sob tratamento específico no momento da avaliação e 1 paciente é respondedora sustentada ao teste vasodilatador, estando em uso de diltiazem. No entanto, todos os pacientes citados apresentavam HP significativa no momento da avaliação a despeito de seus tratamentos. Ainda, a retirada de seus dados da análise não alterou de forma significativa as médias \pm desvio padrão de nenhum dos parâmetros hemodinâmicos avaliados o que em conjunto nos leva a acreditar que essa heterogeneidade na verdade é força do estudo e não uma limitação.

Conclusões

Dessa forma podemos concluir que:

1) CVP e RVP apresentam redução de seus valores durante o esforço em pacientes com HAP na média da avaliação dos pacientes mas a relação de acoplamento entre os componentes da mecânica vascular pulmonar (RVP e CVP) permanece durante o esforço, demonstrando a força dessa relação e reforçando a importância da avaliação da complacência vascular na HAP.

2) O BNP apresenta resposta a sobrecarga progressiva que o VD é submetido durante cada passo do esforço, estando inversamente relacionado com o DC na condição basal e no pico do esforço. No entanto, os valores de BNP durante o esforço não são superiores à dosagem em repouso na avaliação da capacidade de gerar DC durante o exercício.

Referências Bibliográficas

1. Souza, R., *Fisiologia da Circulação Pulmonar*, in *Fisiopatologia Respiratória*, C.R.R. Carvalho, Editor. 2005, Atheneu: São Paulo. p. 51 - 60.
2. Fishman, A., *Milestones in the history of pulmonary medicine in Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 2008, McGraw Hill: New York. p. 3-19.
3. Foundation, N. "*Werner Frossmann - Biography*". 2010 [cited 2010 14 de Dezembro de 2010]; Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/leureates/1956/forssmann.html.
4. Cournand, A. *Nobel Lecture: Control of the pulmonary circulation in man with some remarks on methodology*. 1956; Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1956/cournand.html.
5. Sitbon, O., et al., *Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol*. *Thorax*, 2005. **60**(12): p. 1025-30.
6. Sitbon, O., et al., *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **40**(4): p. 780-8.
7. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, *Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy*. *Circulation*, 2002. **106**(12): p. 1477-82.

8. Lewis, G., *Pulmonary vascular response patterns to exercise: Is there a role for pulmonary arterial pressure assessment during exercise in the post-Dana Point era?* *Adv Pulm Hypert*, 2010. **9**(2): p. 92 - 100.
9. Souza, R., et al., *Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension.* *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**(6): p. 907-11.
10. Miyamoto, S., 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): p. 487-92.
11. Tolle, J.J., et al., *Exercise-induced pulmonary arterial hypertension.* *Circulation*, 2008. **118**(21): p. 2183-9.
12. Provencher, S., et al., *Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension.* *Eur Respir J*, 2008. **32**(2): p. 393-8.
13. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension.* *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
14. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension.* *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
15. McLaughlin, V.V., et al., *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic*

- Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol, 2009. 53(17): p. 1573-619.*
16. dos Santos Fernandes, C.J., et al., *Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol, 2010. 56(9): p. 715-20.*
 17. Lapa, M.S., et al., *[Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]. Rev Assoc Med Bras, 2006. 52(3): p. 139-43.*
 18. Humbert, M., et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 173(9): p. 1023-30.*
 19. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J, 2009. 34(6): p. 1219-63.*
 20. Souza, R., et al., *Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Hipertensão Pulmonar. J Bras Pneumol, 2005. 31(2): p. S1-S31.*
 21. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med, 1991. 115(5): p. 343-9.*
 22. Barst, R.J., et al., *Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol, 2009. 54(1 Suppl): p. S78-84.*
 23. Humbert, M., et al., *Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J, 2010. 36(3): p. 549-55.*

24. Humbert, M., et al., *Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era*. *Circulation*, 2010. **122**(2): p. 156-63.
25. Jardim, C., S. Hoette, and R. Souza, *Contemporary issues in pulmonary hypertension*. *Eur Respir Rev*, 2010. **19**(118): p. 266-71.
26. Souza, R. and C. Jardim, *Trends in pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir Rev*, 2009. **18**(111): p. 7-12.
27. Ross, A.G., et al., *Schistosomiasis*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(16): p. 1212-20.
28. Fernandes, C., *Sobrevida em hipertensão pulmonar associada à esquistossomose mansônica [tese]*. 2010, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: São Paulo. p. 89.
29. Conceicao, M.J., J. Borges-Pereira, and J.R. Coura, *A thirty years follow-up study on Schistosomiasis mansoni in a community of Minas Gerais, Brazil*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2007. **102**(8): p. 1007-9.
30. Lapa, M., et al., *Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis*. *Circulation*, 2009. **119**(11): p. 1518-23.
31. Humbert, M., et al., *Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem*. *Chest*, 2007. **132**(2): p. 365-7.
32. Hachulla, E., et al., *Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(12): p. 3792-800.

33. Mukerjee, D., et al., *Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(11): p. 1088-93.
34. Hachulla, E., et al., *The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(6): p. 1831-9.
35. Kovacs, G., et al., *Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review*. Eur Respir J, 2009. **34**(4): p. 888-94.
36. Lankhaar, J.W., et al., *Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(4): p. H1731-7.
37. Souza, R., *Assessment of compliance in pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2008. **29**(13): p. 1603-4.
38. Souza, R., et al., *Pulmonary capillary pressure in pulmonary hypertension*. Crit Care, 2005. **9**(2): p. R132-8.
39. Mitzner, W. and H. Chang, *Hemodynamics of the Pulmonary Circulation*, in *Respiratory Physiology - An analytical Approach*, N. Chang and M. Paiva, Editors. 1989, Marcel Dekker Inc.: New York. p. 561 - 632.
40. Segers, P., et al., *Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited*. Am J Physiol, 1999. **277**(2 Pt 2): p. H725-31.

41. de Simone, G., et al., *Age-related changes in total arterial capacitance from birth to maturity in a normotensive population*. Hypertension, 1997. **29**(6): p. 1213-7.
42. Henriksen, J.H., et al., *Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001. **280**(4): p. G584-94.
43. Chemla, D., et al., *Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans*. Am J Physiol, 1998. **274**(2 Pt 2): p. H500-5.
44. Mahapatra, S., et al., *Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 799-803.
45. Lankhaar, J.W., et al., *Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J, 2008. **29**(13): p. 1688-95.
46. Slife, D.M., et al., *Pulmonary arterial compliance at rest and exercise in normal humans*. Am J Physiol, 1990. **258**(6 Pt 2): p. H1823-8.
47. Riley, R.L., A. Himmelstein, and et al., *Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease*. Am J Physiol, 1948. **152**(2): p. 372-82.
48. Slonim, N.B., et al., *The effect of mild exercise in the supine position on the pulmonary arterial pressure of five normal human subjects*. J Clin Invest, 1954. **33**(7): p. 1022-30.

49. Graham, R., et al., *Critical closure in the canine pulmonary vasculature*. *Circ Res*, 1982. **50**(4): p. 566-72.
50. Mitzner, W. and J.T. Sylvester, *Hypoxic vasoconstriction and fluid filtration in pig lungs*. *J Appl Physiol*, 1981. **51**(5): p. 1065-71.
51. Hyman, A.L., *Effects of large increases in pulmonary blood flow on pulmonary venous pressure*. *J Appl Physiol*, 1969. **27**(2): p. 179-85.
52. Fowler, N.O., *The normal pulmonary arterial pressure-flow relationships during exercise*. *Am J Med*, 1969. **47**(1): p. 1-6.
53. Damato, A.N., J.G. Galante, and W.M. Smith, *Hemodynamic response to treadmill exercise in normal subjects*. *J Appl Physiol*, 1966. **21**(3): p. 959-66.
54. McLaughlin, V.V., et al., *End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S97-107.
55. Paciocco, G., et al., *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2001. **17**(4): p. 647-52.
56. Badesch, D.B., et al., *Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med*, 2000. **132**(6): p. 425-34.
57. Sandoval, J., et al., *Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(9): p. 1682-7.

58. Sun, X.G., et al., *Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2001. **104**(4): p. 429-35.
59. Raeside, D.A., et al., *Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension*. *Eur Respir J*, 2000. **16**(2): p. 282-7.
60. Wensel, R., et al., *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing*. *Circulation*, 2002. **106**(3): p. 319-24.
61. Barst, R.J., et al., *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(4): p. 441-7.
62. Hoeper, M.M., et al., *End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 48S-55S.
63. Rich, S., et al., *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. *Ann Intern Med*, 1987. **107**(2): p. 216-23.
64. McLaughlin, V.V., et al., *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest*, 2004. **126**(1 Suppl): p. 78S-92S.
65. Janicki, J.S., et al., *The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease*. *Circulation*, 1985. **72**(6): p. 1270-8.
66. Castelain, V., et al., *Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(3): p. 338-40.

67. Holverda, S., et al., *Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8): p. 1732-3.
68. Colucci, W.S., et al., *Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization*. Circulation, 1989. **80**(2): p. 314-23.
69. Riley, M.S., et al., *Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans*. Eur J Appl Physiol, 2000. **83**(1): p. 63-70.
70. Deboeck, G., et al., *Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure*. Eur Respir J, 2004. **23**(5): p. 747-51.
71. Bristow, M.R., et al., *Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms*. J Clin Invest, 1992. **89**(3): p. 803-15.
72. Provencher, S., et al., *Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 114-20.
73. Henkens, I.R., et al., *Relation of resting heart rate to prognosis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Am J Cardiol, 2009. **103**(10): p. 1451-6.
74. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. **347**(3): p. 161-7.

75. Yap, L.B., et al., *Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart*. Chest, 2004. **126**(4): p. 1330-6.
76. Burnett, J.C., Jr., et al., *Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human*. Science, 1986. **231**(4742): p. 1145-7.
77. Yasue, H., et al., *Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure*. Circulation, 1994. **90**(1): p. 195-203.
78. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, *Natriuretic peptides*. N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 321-8.
79. Redfield, M.M., et al., *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(5): p. 976-82.
80. Wang, T.J., et al., *Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 594-600.
81. Leuchte, H.H., et al., *Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(5): p. 764-70.
82. Leuchte, H.H., et al., *Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2368-74.
83. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 202-8.

84. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2000. **102**(8): p. 865-70.
85. Allanore, Y., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(12): p. 3503-8.
86. Mukerjee, D., et al., *Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension*. *Respir Med*, 2003. **97**(11): p. 1230-6.
87. Davis, M., et al., *Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea*. *Lancet*, 1994. **343**(8895): p. 440-4.
88. Pemberton, C.J., et al., *Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload*. *Hypertension*, 2000. **36**(3): p. 355-9.
89. Goetze, J.P., *Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited*. *Clin Chem*, 2004. **50**(9): p. 1503-10.
90. Souza, R., et al., *N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. *Eur Respir J*, 2005. **25**(3): p. 509-13.
91. Souza, R., et al., *NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension*. *Respir Med*, 2007. **101**(1): p. 69-75.

92. Leuchte, H.H., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension*. Chest, 2007. **131**(2): p. 402-9.
93. Kato, M., et al., *Augmented response in plasma brain natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure*. J Intern Med, 2000. **248**(4): p. 309-15.
94. Bentzen, H., et al., *Effect of exercise on natriuretic peptides in plasma and urine in chronic heart failure*. Int J Cardiol, 2004. **93**(2-3): p. 121-30.
95. de Groote, P., et al., *Is hormonal activation during exercise useful for risk stratification in patients with moderate congestive heart failure?* Am Heart J, 2004. **148**(2): p. 349-55.
96. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(2): p. 211-77.
97. Borlaug, B.A., et al., *Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2010. **3**(5): p. 588-95.
98. Teboul, J.L., et al., *Bedside evaluation of the resistance of large and medium pulmonary veins in various lung diseases*. J Appl Physiol, 1992. **72**(3): p. 998-1003.
99. Khalil, H.H., *Determination of cardiac output in man by a new method based on thermodilution*. Lancet, 1963. **1**(7295): p. 1352-4.
100. Wasserman, K., *Principles of exercise testing and interpretation*. 4a ed. 2005.

101. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
102. Gift, A.G. and G. Narsavage, *Validity of the numeric rating scale as a measure of dyspnea.* Am J Crit Care, 1998. **7**(3): p. 200-4.
103. Borg, G.A., *Psychophysical bases of perceived exertion.* Med Sci Sports Exerc, 1982. **14**(5): p. 377-81.
104. Wilson, R.C. and P.W. Jones, *A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise.* Clin Sci (Lond), 1989. **76**(3): p. 277-82.
105. Williams, S.G., et al., *How do different indicators of cardiac pump function impact upon the long-term prognosis of patients with chronic heart failure?* Am Heart J, 2005. **150**(5): p. 983.
106. Badesch, D.B., et al., *Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry.* Chest, 2010. **137**(2): p. 376-87.
107. Dias, B., et al., *PAH etiologies at diagnosis in a large reference center in Brazil,* in *ERS 2010.* 2010: Barcelona, Spain p. 635s.
108. van Wolferen, S.A., et al., *Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Eur Heart J, 2007. **28**(10): p. 1250-7.
109. Kallistratos, M.S., et al., *No incremental clinical information of NT Pro BNP at peak exercise over resting levels in patients with impaired left ventricular function.* Int J Cardiol, 2007. **121**(2): p. 221-3.

110. Friedl, W., et al., *Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise*. Clin Chim Acta, 1999. **281**(1-2): p. 121-6.
111. Kruger, S., et al., *Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure*. Int J Cardiol, 2004. **95**(1): p. 49-54.
112. Kjaer, A., et al., *Basal and exercise-induced neuroendocrine activation in patients with heart failure and in normal subjects*. Eur J Heart Fail, 2004. **6**(1): p. 29-39.

Apêndices

Apêndice 1 – Escala de Borg Modificada

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito, leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Um pouco forte
5	Forte
6	
7	Muito forte
8	
9	Muito, muito forte
10	Máxima