

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

**TESE DE DOUTORADO**

**INVESTIGAÇÃO DA HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA  
DURANTE O EXERCÍCIO E SUA RELAÇÃO COM  
A FORÇA DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS  
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Marcelo Basso Gazzana

Porto Alegre, 2015

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

**INVESTIGAÇÃO DA HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR DINÂMICA  
DURANTE O EXERCÍCIO E SUA RELAÇÃO COM  
A FORÇA DOS MÚSCULOS INSPIRATÓRIOS  
EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Marcelo Basso Gazzana

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marli M. Knorst

Co-orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre, 2015

### CIP - Catalogação na Publicação

Gazzana, Marcelo Basso

Investigação da hiperinsuflação pulmonar dinâmica durante o exercício e sua relação com a força dos músculos inspiratórios em pacientes com hipertensão arterial pulmonar / Marcelo Basso Gazzana. -- 2015. 143 f.

Orientadora: Marli Maria Knorst.

Coorientador: Danilo Cortozi Berton.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Hipertensão pulmonar. 2. Exercício. 3. Fisiopatologia. I. Knorst, Marli Maria, orient. II. Berton, Danilo Cortozi, coorient. III. Título.

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

## ***DEDICATÓRIA***

*Aos meus pais, Arno e Delma,  
que construíram os alicerces  
para que eu pudesse atingir este objetivo.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Marli Maria Knorst, pelo incansável peso que carregou a fim de que eu concluísse este Doutorado.

Ao Prof. Danilo Cortozi Berton pelo apoio incondicional desde o projeto até a redação final.

Ao Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin, coordenador da Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS, pela amizade e constante estímulo às atividades acadêmicas.

À fisioterapeuta Camila de Oliveira de Carvalho Lima pela inestimável ajuda na coleta dos dados, sem a qual não seria possível terminar esta Tese.

Aos colegas Dr. Igor Benedetto e Dr. Rui Dorneles pelo apoio na realização dos testes de exercício cardiopulmonar.

Ao Prof. Sérgio Pinto Ribeiro e demais colegas do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela convivência harmônica e amistosa.

Ao Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto por ter me guiado para a Pneumologia e particularmente para circulação pulmonar.

Aos meus irmãos pelo apoio nos momentos difíceis que passamos, mas que juntos conseguimos vencer.

À minha esposa, Adriana, e aos meus filhos, Julia, Eduardo e Luísa, que são o motivo pelo qual eu acordo todos os dias.

*“ Quem conheceu a alegria da compreensão,  
conquistou um amigo infalível para vida.  
O pensar é, para o homem,  
o que é o voar para os pássaros. ”*

Albert Einstein, 1951  
Em carta para alunos do colégio Anchieta, Porto Alegre

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos.....	ix
Lista de figuras.....	xi
Lista de quadros.....	xiii
Lista de tabelas.....	xiv
Resumo.....	xv
Abstract.....	xvii
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. Conceitos em hipertensão pulmonar.....	2
1.2. Epidemiologia.....	5
1.3. Etiopatogenia.....	7
1.4. Fisiopatologia.....	8
1.5. Apresentação clínica.....	12
1.6. Diagnóstico e avaliação.....	13
1.7. Tratamento.....	17
1.8. Prognóstico.....	20
1.9. Testes de exercício e da musculatura respiratória.....	21
1.10. Aplicações clínicas do teste de exercício cardiopulmonar no manejo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.....	31
1.10.1. Papel no diagnóstico.....	32
1.10.2. Avaliação prognóstica.....	41
1.10.3. Acompanhamento terapêutico.....	47

1.11. Fisiopatologia da intolerância ao exercício na hipertensão arterial pulmonar.....	48
1.11.1. Mecanismos cardiocirculatórios.....	50
1.11.2. Mecanismos ventilatórios.....	53
1.11.3. Hiperinsuflação pulmonar dinâmica na hipertensão arterial pulmonar..	66
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>70</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
3.1. Objetivo geral.....	74
3.2. Objetivos específicos.....	74
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>75</b>
<b>5. ARTIGO.....</b>	<b>95</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>122</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>124</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BMPR-2: receptor da proteína morfogenética do osso tipo 2  
CI: capacidade inspiratória  
CPT: capacidade pulmonar total  
CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono  
CRF: capacidade residual funcional  
CVF: capacidade vital forçada  
DC: débito cardíaco  
DL<sub>CO</sub>: capacidade de difusão para o monóxido de carbono  
DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica  
FC: frequência cardíaca  
FEF: fluxo expiratório forçado  
GTT: gradiente transtricúspide  
HAP: hipertensão arterial pulmonar  
HD: hiperinsuflação dinâmica  
HIV: vírus da imunodeficiência humana  
HP: hipertensão pulmonar  
HPTC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica  
ICC: insuficiência cardíaca congestiva  
ICE: insuficiência cardíaca esquerda  
O<sub>2</sub>: oxigênio  
OUES: inclinação da linha de eficiência do consumo de oxigênio  
PaCO<sub>2</sub>: pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial  
PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial  
PAD: pressão no átrio direito  
PAP: pressão na artéria pulmonar  
PMAP: pressão média na artéria pulmonar  
PDAP: pressão diastólica na artéria pulmonar  
PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar  
PAS: pressão arterial sistólica  
PD<sub>2</sub>VE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo  
P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono

PE<sub>máx</sub>: pressão expiratória máxima  
PI<sub>máx</sub>: pressão inspiratória máxima  
POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar  
P<sub>vO<sub>2</sub></sub>: pressão parcial do oxigênio no sangue venoso  
RER: razão de troca respiratória  
RVP: resistência vascular pulmonar  
SaO<sub>2</sub>: saturação arterial da oxihemoglobina  
SpO<sub>2</sub>: saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso  
SvO<sub>2</sub>: saturação da oxihemoglobina no sangue venoso misto  
VA: volume alveolar  
V<sub>C</sub>: volume de ar corrente  
VD: ventrículo direito  
VCO<sub>2</sub>: eliminação pulmonar de dióxido de carbono  
VE: ventrículo esquerdo  
V<sub>E</sub>: ventilação minuto  
VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo  
V<sub>E</sub>/V<sub>M</sub>: ventilação minuto como fração da ventilação voluntária máxima  
V<sub>EM</sub>/V<sub>C</sub>: volume de espaço morto como fração do volume corrente  
V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório para o dióxido de carbono  
V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório para o oxigênio  
VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio  
VO<sub>2</sub>/FC: pulso de oxigênio  
V/Q: relação entre a ventilação e a perfusão pulmonar  
VR: volume residual  
VRT: velocidade de regurgitação tricúspide  
VVM: ventilação voluntária máxima  
VS: volume sistólico  
TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide  
TC6m: teste de caminhada de 6 minutos  
TECP: teste de exercício cardiopulmonar  
W: potência ou taxa de trabalho ou carga  
WU: unidades Wood

## LISTA DE FIGURAS

### ***Figuras da introdução***

- Figura 1.** Evolução hemodinâmica e clínica de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.....12
- Figura 2.** Algoritmo de investigação de pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar.....16
- Figura 3.** Mensuração da PEmáx e da Plmáx por meio de um manovacuômetro digital (Sistema MVD300).....29
- Figura 4.** Testes para avaliar a musculatura respiratória.....30
- Figura 5.** Probabilidade de hipertensão pulmonar em pacientes com dispneia inexplicada baseada na determinação da  $P_{EF}CO_2$  e do  $V_E/VCO_2$  no limiar anaeróbio.....37
- Figura 6.** Curvas de sobrevida pela análise de Kaplan-Meyer em 86 pacientes com hipertensão arterial idiopática que realizaram teste de exercício cardiopulmonar .....44
- Figura 7.** Curvas de Kaplan-Meyer em 85 pacientes com hipertensão arterial idiopática submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar.....46
- Figura 8.** Impacto da fisiopatologia da hipertensão pulmonar nas alterações ventilatórias do gás expirado.....57
- Figura 9.** Exemplo de resposta ventilatória no gás expirado em indivíduos hígidos e pacientes com hipertensão pulmonar.....58

**Figura 10.** Exemplo de um teste de exercício cardiopulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar idiopática.....65

**Figura 11.** Curvas fluxo-volume em repouso e durante um teste de exercício incremental em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.....68

***Figuras do artigo***

**Figure 1.** Maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure pre and post exercise comparing pulmonary arterial hypertension patients and healthy controls.....107

**Figure 2.** Inspiratory capacity measurements at rest and peak exercise comparing pulmonary arterial hypertension patients and healthy controls.....108

**Figure 3.** Relationship between dyspnea at peak exercise and rest inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension patients .....109

**Figure 4.** Relationship between peak aerobic capacity and maximal expiratory pressure change with exercise in pulmonary arterial hypertension patients .....110

**Figure 5.** Maximal inspiratory and expiratory pressure before and after exercise in pulmonary arterial hypertension patients with and without inspiratory capacity reduction during exercise .....113

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Classificação da hipertensão pulmonar .....	4
<b>Quadro 2.</b> Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i> adaptada para pacientes portadores hipertensão arterial pulmonar .....	22
<b>Quadro 3.</b> Indicações do teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar .....	32
<b>Quadro 4.</b> Variáveis do teste de exercício cardiopulmonar úteis para avaliação da gravidade de pacientes com hipertensão arterial pulmonar .....	47
<b>Quadro 5.</b> Marcadores e causas de hiperventilação na hipertensão arterial pulmonar .....	60
<b>Quadro 6.</b> Anormalidades cardiorrespiratórias em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e respectivas consequências durante o teste de exercício cardiopulmonar .....	64

## LISTA DE TABELAS

### *Tabelas da introdução*

<b>Tabela 1.</b> Padrão de alteração nas variáveis medidas no teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar .....	49
--	----

### *Tabelas do artigo*

<b>Table 1.</b> Anthropometric, clinical and resting functional parameters in pulmonary arterial hypertension patients and in healthy controls .....	104
<b>Table 2.</b> Responses to exercise testing in pulmonary arterial hypertension patients and in controls.....	105
<b>Table 3.</b> Vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension patients .....	106
<b>Table 4.</b> Anthropometric, clinical and resting functional parameters in pulmonary arterial hypertension patients with and without reduction of inspiratory capacity.....	111
<b>Table 5.</b> Responses to exercise testing in pulmonary arterial hypertension patients with and without reduction of inspiratory capacity .....	112

## RESUMO

**Introdução:** A redução da capacidade inspiratória (CI) induzida pelo exercício observada em alguns pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) poderia potencialmente ser influenciada por disfunção muscular respiratória.

**Objetivos:** Investigar se há alguma relação entre CI e força muscular respiratória antes e após o exercício máximo e estudar o papel da pressão muscular respiratória e da CI na dispneia e na capacidade de exercício em pacientes com HAP. **Métodos:** 27 pacientes com HAP e 12 controles saudáveis pareados foram comparados. Todos os participantes foram submetidos a teste de exercício cardiopulmonar (TECP) com determinação seriada da CI. As pressões inspiratória e expiratória máximas (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>, respectivamente) foram medidas antes, no pico e após o exercício.

**Resultados:** Os pacientes tiveram menor volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF) (com relação VEF<sub>1</sub>/CVF semelhante) e capacidade aeróbia máxima e maior dispneia no exercício. A PI<sub>máx</sub> e a PE<sub>máx</sub> foram significativamente menores nos pacientes com HAP que nos controles. Entretanto, a variação pós exercício em relação ao repouso não foi significativamente diferente nos dois grupos. Os pacientes apresentaram redução significativa da CI do repouso ao pico do exercício em comparação aos controles. 17/27 pacientes (63%) apresentaram redução da CI durante o exercício. Considerando-se apenas os pacientes, não houve associação entre CI e PI<sub>máx</sub> ou PE<sub>máx</sub> (pré, pós exercício ou mudança do repouso). Comparando-se os pacientes com e sem redução da CI, não houve diferença na proporção de pacientes que apresentaram redução da PI<sub>máx</sub> (41

vs 44%) ou da PEmáx (76 vs 89%) após o exercício. Da mesma forma, nenhuma diferença na PImáx ou PEmáx foi observada no exercício comparando estes subgrupos. **Conclusões:** Em resumo, a força muscular respiratória foi significativamente menor em pacientes com HAP em comparação com controles e uma proporção significativa de pacientes com HAP apresentaram redução da CI durante o exercício. No entanto, não foram observadas associações entre CI e alterações de força muscular respiratória com o exercício, sugerindo que ocorra verdadeira hiperinsuflação dinâmica. Além disso, o único parâmetro relacionado com a dispneia induzida pelo exercício foi a CI no repouso e com capacidade aeróbia no pico foi a magnitude da redução da PEmáx após o exercício.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipertensão arterial pulmonar; capacidade inspiratória; hiperinsuflação dinâmica; pressão muscular respiratória.



## ABSTRACT

**Rationale:** The exercise induced inspiratory capacity (IC) reduction observed in some patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) could potentially be influenced by respiratory muscle dysfunction. **Aims:** To investigate if there is any relationship between IC and respiratory muscle strength before and after maximal exercise and to study the contribution of respiratory muscle pressure and IC in exercise dyspnea and capacity in PAH patients. **Methods:** 27 patients with PAH and 12 healthy matched controls were compared. All participants underwent cardiopulmonary exercise test (CPET) with serial IC measurements. Inspiratory and expiratory maximal mouth pressure (P<sub>I</sub>max and P<sub>E</sub>max, respectively) were measured before and at peak/post exercise. **Results:** Patients had lower forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC) (with similar FEV<sub>1</sub>/FVC ratio) and peak aerobic capacity and higher exercise dyspnea. P<sub>I</sub>max and P<sub>E</sub>max were significantly lower in PAH patients compared to controls. However, post exercise variations from rest were not significantly different in either group. Patients presented significant rest-to-peak reduction in IC compared to controls. 17/27 patients (63%) exhibited IC reduction during exercise. Considering only patients, there was no association between IC and P<sub>I</sub>max or P<sub>E</sub>max (pre, post exercise or change from rest). Comparing patients with and without IC reduction, there was no difference in the proportion of patients presenting inspiratory (41 vs 44%) or expiratory (76 vs 89%) pressure reduction after exercise, respectively. In the same way, no difference in both inspiratory and expiratory respiratory pressure change with exercise was observed comparing these subgroups. **Conclusions:** In

summary, respiratory muscle strength was significantly lower in PAH patients compared to controls and a significant proportion of PAH presented IC reduction during exercise. Nonetheless, no associations between IC and respiratory muscle strength changes with exercise were observed, suggesting a true dynamic lung hyperinflation. Additionally, the only parameter associated with exercise induced dyspnea was resting IC and with peak aerobic capacity was the magnitude of PEmax reduction after exercise.

**KEYWORDS:** Pulmonary arterial hypertension; inspiratory capacity; dynamic hyperinflation; respiratory muscle pressure.

## INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Conceitos em hipertensão pulmonar

Hipertensão pulmonar (HP) consiste na elevação persistente da pressão vascular pulmonar, que pode ser causada por aumento isolado da pressão no segmento arterial, ou por aumento das pressões nos segmentos venosos e arteriais da circulação pulmonar (Greyson CR, 2012). Hipertensão pulmonar não é uma doença específica, mas uma condição fisiopatológica que se expressa numa condição clínica multifatorial e complexa. Várias doenças pulmonares e cardíacas, entre outras, podem ocasionar HP no curso de sua doença. Já a hipertensão arterial pulmonar (HAP) acomete um subgrupo de pacientes. Ela se caracteriza pelo aumento da pressão na circulação pulmonar decorrente do aumento da resistência vascular pulmonar (RVP). A HAP pode estar associada a algumas doenças (como doenças do tecido conectivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, cirrose, medicamentos ou toxinas, *shunts* sistêmico-pulmonares, esquistossomose), ou não ter causa definida (idiopática, antigamente chamada de primária). É comum na prática clínica a confusão entre HP e HAP. Frequentemente pacientes com HP são tratados como se tivessem HAP, o que algumas vezes pode ser danoso (Gazzana MB *et al*, 2012).

Portanto, a HP é uma condição hemodinâmica. O critério de HP é um aumento da pressão arterial pulmonar média (PMAP) em repouso igual ou maior que 25 mmHg. O subgrupo da HAP é caracterizado também por PMAP igual ou maior que 25 mmHg em repouso, associado à pressão de oclusão da

artéria pulmonar (POAP) ou pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (PD<sub>2</sub>VE) igual ou menor de 15 mmHg, e RVP maior do que 3 unidades Wood (WU, equivalente a 240 dinas por segundo por cm<sup>-5</sup>) (Hoeper MM *et al*, 2013). A HAP, como entidade clínica, é caracterizada pela elevação crônica da pressão da artéria pulmonar conduzindo à sobrecarga do ventrículo direito, com hipertrofia (aumento da massa) e dilatação (aumento da área) da parede livre do ventrículo direito, e evolução potencial à insuficiência cardíaca.

A primeira classificação da HP ocorreu em 1973 no encontro sobre HP promovido pela Organização Mundial da Saúde, cujo motivo foi o surto de HP relacionado ao uso de anorexígenos, particularmente o aminorex (Hatano S *et al*, 1973). Naquele momento dividia-se a HP simplesmente em primária e secundária. No 2º Simpósio Mundial de HP, que ocorreu na cidade de Evian na França em 1998, ocorreu o maior avanço em termos de classificação, cujo cerne permanece até hoje com poucas modificações (Simonneau G *et al*, 2004). A HP foi dividida em cinco grupos, que englobam as doenças com comportamentos fisiopatológicos e terapias semelhantes. O 5º Simpósio Mundial sobre HP, realizado em Nice na França em 2013, revisou e atualizou a classificação vigente (Simonneau G *et al*, 2013). Para o manejo adequado do paciente é fundamental classificá-lo na categoria correta (**Quadro 1**).

## Quadro 1. Classificação da hipertensão pulmonar

<p>1. <i>Hipertensão arterial pulmonar</i></p> <p>1.1. Idiopática</p> <p>1.2 Hereditária</p> <p>1.2.1. BMPR-2</p> <p>1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3. Desconhecida</p> <p>1.3. Induzida por drogas ou toxinas</p> <p>1.4. Associada com</p> <p>1.4.1. Doenças do tecido conectivo</p> <p>1.4.2. Infecção pelo HIV</p> <p>1.4.3. Hipertensão portal</p> <p>1.4.4. Cardiopatia congênita</p> <p>1.4.5. Esquistossomose</p> <p>1'. Doença pulmonar venoclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar</p> <p>1''. Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido</p>
<p>2. <i>Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda</i></p> <p>2.1. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo</p> <p>2.2. Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo</p> <p>2.3. Doença valvular</p> <p>2.4. Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo congênita/ adquirida ou cardiomiopatias congênicas</p>
<p>3. <i>Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar e/ou hipóxia</i></p> <p>3.1. Doença pulmonar obstrutiva crônica</p> <p>3.2 Doença pulmonar intersticial</p> <p>3.3. Outras doenças com padrão misto obstrutivo e restritivo</p> <p>3.4. Distúrbios respiratórios do sono</p> <p>3.5. Distúrbio de hipoventilação alveolar</p> <p>3.6. Exposição crônica à altitude elevada</p> <p>3.7. Doenças pulmonares do desenvolvimento</p>
<p>4. <i>Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica</i></p>
<p>5. <i>Hipertensão pulmonar devido a mecanismos multiforiais desconhecidos</i></p> <p>5.1. Doenças hematológicas: anemias hemolíticas crônicas, doenças mieloproliferativas, policitemia</p> <p>5.2. Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose</p> <p>5.3. Doenças metabólicas: doenças de depósito do glicogênio, doença de Gaucher, doenças da tireóide</p> <p>5.4. Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar</p>

Sigla: HIV: vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de Simonneau G *et al*, 2013.

## 1.2 Epidemiologia

Romberg, em 1891, publicou a primeira descrição de HAP com dados da necropsia de um paciente com cardiomegalia, hipertrofia de ventrículo direito, sendo classificado como esclerose da circulação pulmonar (Romberg E, 1981). Relatos esparsos sucederam-se como resultados de necropsias, considerados como esclerose vascular pulmonar (Newman JH, 2005). Em 1950, Wood, em uma série de 233 casos com suspeita de cardiopatia congênita, 152 dos quais submetidos a cateterismo cardíaco, definiu seis casos como de hipertensão pulmonar idiopática (Fishman AP, 1997). Logo a seguir, Dresdale e colaboradores relataram três casos de mulheres jovens com dispneia grave aos esforços, aumento da pressão na artéria pulmonar (PAP) e disfunção do ventrículo direito (VD), e de etiologia inexplicada, considerando-as como portadoras de uma forma primária de hipertensão pulmonar, na qual o aumento da resistência vascular pré-capilar produziria hipertrofia do coração direito, a semelhança da hipertrofia ventricular esquerda causada pela hipertensão arterial sistêmica (Fishman AP, 1997).

O primeiro registro mais consistente publicado foi do *National Institute of Health* dos Estados Unidos da América. Envolveu 32 centros, entre 1981 e 1985, e identificou 187 pacientes com HAP idiopática, com média de idade de 36 anos e predomínio de mulheres. Isto permitiu estimar uma incidência de 1 a 2 casos por milhão de habitantes (Rich S *et al*, 1987).

A HP é relativamente frequente, tendo em vista a prevalência de cardiopatias e pneumopatias, as quais podem levar à elevação das pressões vasculares pulmonares por mecanismos geralmente identificados. O amplo uso

do ecocardiograma, que é um exame não invasivo e de baixo custo, aumentou sobremaneira o número de casos de HP. Um levantamento em 10.314 pacientes examinados em laboratório de ecocardiografia mostrou prevalência de HP, definida como estimativa da pressão sistólica na arterial pulmonar (PSAP) maior que 40 mmHg, em 9,1%. A prevalência estimada foi 326 casos/100.000 habitantes. Entre os 936 pacientes com HP identificados no ecocardiograma, a investigação etiológica demonstrou que 68% tinham cardiopatia esquerda, 9% tinham pneumopatia, 1,3% distúrbios respiratórios do sono ou hipoxemia, 2,6% tinham HAP, 2 % tinham hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) e em 15% não foi possível definir o diagnóstico (Strange G *et al*, 2012).

Vários registros multicêntricos tem estudado a epidemiologia da HAP (McGoon M *et al*, 2013). A HAP não é uma doença tão rara quanto se imaginava. O registro nacional francês estimou uma prevalência de HAP em 15 casos por milhão de habitantes e a incidência em 2,4 casos por milhão de habitantes por ano entre os anos de 2002 a 2003. A HAP idiopática foi responsável por 39,2% dos casos, seguido pelas doenças do colágeno (15,3%) e pelos *shunts* sistêmico-pulmonares (11,3%). O registro norte-americano (REVEAL) incluiu 3.515 pacientes e estimou uma incidência de 2 casos por milhão de habitantes, sendo a HAP idiopática responsável por 46% dos casos (Badesch DB *et al*, 2010). No Brasil, não temos registros nacionais sobre HAP. Numa amostra de dois grandes centros de São Paulo, a principal causa de HAP foi a esquistossomose (Lapa MS *et al*, 2006).



### 1.3. Etiopatogenia

A HAP (categoria 1) tem patogenia comum, seja idiopática ou associada à outra patologia. Os grupos 2, 3, 4 e 5 da classificação da HP têm processos fisiopatogênicos relacionados à sua doença de base. A HAP caracteriza-se por uma vasculopatia arterial proliferativa (Tuder RM *et al*, 2013). Admite-se que os mecanismos patogênicos da HAP se originam de disfunção endotelial que seria decorrente de uma susceptibilidade individual estimulada por algum fator ou fatores desencadeadores. Haveria um genótipo permissivo, um fenótipo susceptível e um disparo exógeno. O gene mais conhecido associado à HAP é a mutação no BMPR-2 (receptor da proteína morfogenética do osso tipo 2), que está presente entre 58 e 74% dos casos de HAP familiar e entre 3,5 e 40% dos casos idiopáticos (Soubrier F *et al*, 2013). A disfunção endotelial seguiria múltiplas vias moleculares, como as já reconhecidas das prostaciclina, óxido nítrico e da endotelina-1, produzindo um desequilíbrio entre ações vasoconstritoras e vasodilatadoras e entre apoptose e proliferação (Farber HE *et al*, 2004). Isto determinaria vasoconstrição arterial, remodelamento da parede vascular e trombose *in situ*, com ou sem lesão plexogênica.

Entende-se por remodelamento da parede vascular, um conjunto de alterações que modificam sua histologia normal, produzindo definida redução de sua complacência, decorrentes de transformações no endotélio, nas células musculares e na matriz extracelular. Estão presentes espessamento e fibrose da íntima, por proliferação endotelial e deposição na matriz extracelular; hipertrofia da camada média, por acentuada hipertrofia e proliferação de células musculares lisas em vasos musculares e muscularização de artérias

normalmente não-musculares; hipertrofia da camada adventícia; anormalidades da matriz extracelular e deposição de colágeno; lesões trombóticas, com trombose *in situ* e trombos murais organizados; e surgimento de lesões plexiformes (Tuder RM *et al*, 2007). As lesões plexiformes são achados clássicos na HAP idiopática, embora não patognomônicos. Morfologicamente representam uma massa de vasos desorganizados com proliferação de células endoteliais, células musculares lisas, miofibroblastos e macrófagos, originando-se próximos a uma pequena artéria pulmonar. Nos estudos mais recentes, destacou-se o papel das células musculares lisas neste processo (Dorfmueller P, 2012). Adicionalmente, mecanismos inflamatórios associados à produção de citocinas, bem como alterações metabólicas, tem demonstrado papel na etiopatogenia da HAP (Groth A *et al*, 2014; Sutendra G *et al*, 2014).

#### **1.4. Fisiopatologia**

A PMAP é determinada pela RVP, pressão venocapilar (isto é, pressão do átrio esquerdo) e pelo débito cardíaco (DC) (Chemla D *et al*, 2002). A elevação de qualquer destes parâmetros pode produzir aumento da PMAP, sendo o aumento da pressão venocapilar por cardiopatia esquerda (incluindo valvulares) a forma mais frequente de elevação. O limite superior da normalidade da PMAP em adultos em nível do mar é de até 20 mmHg. Entre 21 e 24 mmHg os valores são supra-normais, mas não suficientes para o diagnóstico (Kovacs G *et al*, 2009). O ponto de corte de 25 mmHg para diagnóstico de HP é um valor empírico, mas que foi adotado como critério de inclusão na primeira grande coorte, e que é necessário para padronizar a

realização dos estudos clínicos, embora a maioria dos pacientes tivesse PMAP de 40 mmHg (Ghofrani HA *et al*, 2008).

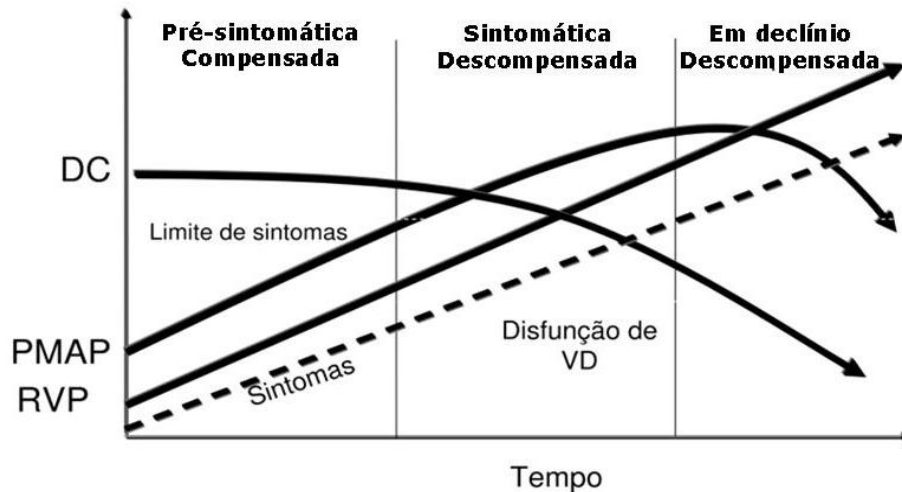
Do ponto de vista fisiopatológico, a HP pode ser dividida em pré-capilar, pós-capilar e de alto débito (Chemla D *et al*, 2002). Esta classificação hemodinâmica da HP, imprescindível para o entendimento e o manejo das situações clínicas, baseia-se na relação da PMAP, da pressão venocapilar, RVP e do DC. A HP pré-capilar tem pressão de enchimento do ventrículo esquerdo igual ou menor de 15 mmHg, enquanto HP pós-capilar tem esta pressão maior de 15 mmHg. Habitualmente, a pressão das cavidades esquerdas é estimada através da obstrução temporária de um ramo da artéria pulmonar por meio de um cateter introduzido na artéria pulmonar (Swan-Ganz), o que gera a parada do fluxo sanguíneo e uma coluna de líquido que transmite a pressão do ventrículo esquerdo (VE). A POAP é uma medida indireta da PD<sub>2</sub>VE. Entretanto, em cerca de 10% dos casos a classificação pode ser errônea (tanto para mais quanto para menos), quando esta medida é comparada com o padrão áureo, obtido por cateterismo cardíaco esquerdo e medida direta da PD<sub>2</sub>VE (Halpern SD *et al*, 2009). HP pré-capilar corresponde aos grupos 1,3,4 e 5 da classificação clínica, enquanto HP pós-capilar é devido ao grupo 2. Portanto, a HAP é uma HP com padrão hemodinâmico pré-capilar.

Na HP pré-capilar, o gradiente transpulmonar, calculado pela subtração da PMAP pela pressão venocapilar, está elevado (maior que 12 mmHg), como consequência do aumento da PMAP e da normalidade da POAP. Obviamente, a RVP (calculada pela fórmula PMAP menos POAP, dividido pelo DC) está aumentada, maior do que 3 unidades Wood (WU). Portanto, para a

determinação da RVP é fundamental a medida do DC, normalmente feita por termodiluição através do cateter de Swan-Ganz. O padrão áureo para medida do DC é o método de Fick, que é feito através da medida da saturação de oxigênio ( $O_2$ ) do sangue venoso misto e da saturação arterial sistêmica do  $O_2$ , associado aos níveis de hemoglobina e ao consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) medido ou estimado (Chemla D et al, 2002). Recentemente, o gradiente diastólico, que é a subtração entre a pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP) e a POAP tem ganhado destaque e indica vasculopatia mais avançada quando for igual ou maior a 7 mmHg (Gerges C et al, 2013).

O VD é uma cavidade de baixa pressão que trabalha contra uma resistência que é um décimo da resistência vascular sistêmica. Tem paredes finas, o que permite receber grande volume de sangue circulante, porém com dificuldade de sobrepôr sobrecargas pressóricas. A insuficiência do VD é a causa de morte mais comum em pacientes com HAP e a função do VD é o maior determinante da morbimortalidade destes doentes (Vonk-Noordegraaf A et al, 2013). A alteração hemodinâmica básica da HAP é o aumento progressivo da RVP decorrente da arteriopatia e da arteriopatias proliferativas, o que produz evolutivamente aumento da pressão arterial pulmonar e sobrecarga ao VD. Inicialmente, isto é compensado pelo aumento do volume diastólico final que permite manter o DC pela lei de Frank-Starling (Bogaard HJ et al, 2009). Esta sobrecarga provoca hipertrofia do VD para compensar o aumento de sua pós-carga, o que prejudica seu relaxamento e enchimento. Como consequência há redução da complacência ventricular, disfunção diastólica do VD e interferência na circulação coronariana. Com esta

sobrecarga de pressão à direita, o septo interventricular desvia-se para esquerda e contribui para a limitação de enchimento e do débito do VE, como consequência da interdependência ventricular. A redução do DC reduz a pressão aórtica e a circulação pelas artérias coronárias, com isquemia relativa. A pressão capilar pulmonar permanece normal até a disfunção tardia do VD. Outras alterações também podem ter impacto na dinâmica da circulação pulmonar. A dilatação do VD pode levar à insuficiência tricúspide funcional, e consequentemente reduzir o volume sistólico ejetado. A contração do VD e do VE normalmente é simultânea, mas na HAP pelo aumento da pós-carga, o tempo da contração sistólica do VD é prolongado, surgindo a dissincronia. Então, o mecanismo hemodinâmico inicial da HAP é o aumento da RVP e o final é a insuficiência ventricular direita e a falência circulatória. A partir do momento em que o DC começa a reduzir em relação à demanda do paciente, inicia-se a fase sintomática da doença. É importante observar que na disfunção avançada do VD a PMAP reduz-se pela queda do DC. Isto é um dado que muitas vezes confunde o médico, pois este observa que as pressões estão reduzindo, mas o paciente está clinicamente pior (**Figura 1**).



**Figura 1.** Evolução hemodinâmica e clínica de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Siglas: DC: débito cardíaco; PMAP: Pressão média da artéria pulmonar; RVP: Resistência vascular pulmonar; VD: ventrículo direito.

### 1.5. Apresentação clínica

Os sintomas de HAP são inespecíficos (Runo JR *et al*, 2003). Dispneia aos esforços é a manifestação inicial e predominante. De início, a dispneia pode ser confundida com fadiga ou descondicionamento físico. Esforços podem levar à pré-síncope ou síncope, sintoma que deve alertar para a gravidade, já que indica baixa reserva cardíaca. Podem estar presentes palpitações, dor torácica anginosa (por isquemia do VD), tosse e rouquidão por compressão do nervo recorrente laríngeo (sinal de Ortner). O fenômeno de Raynaud é encontrado em um número reduzido de pacientes com HAP idiopática, geralmente em mulheres. Ao exame físico os pacientes podem se apresentar com quadro relacionado à doença de base ou com sinais de insuficiência ventricular direita. Os registros nacionais demonstram que o diagnóstico da HAP é frequentemente tardio. A grande maioria dos pacientes

apresenta-se já em classe funcional III ou IV (da *New York Heart Association* modificada), com RVP muito elevada (Humbert M *et al*, 2006).

A HAP também pode ser descoberta em exames de rastreamento em pacientes de alto risco, como na esclerose sistêmica, em familiares de portadores de mutação no gene BMPR-2 e após tromboembolia pulmonar aguda (Haddad RN *et al*, 2015). Eventualmente, a HAP pode ser suspeitada por alterações em exames realizados por outro motivo ou numa avaliação periódica (*check up*), seja na radiografia de tórax, eletrocardiograma ou mais comumente no próprio ecocardiograma transtorácico.

#### **1.6. Diagnóstico e avaliação**

Um vez evidenciada a HAP, o desafio é encontrar uma causa secundária que explique a hipertensão, reconhecer uma condição associada ou chegar ao diagnóstico de hipertensão pulmonar idiopática por exclusão. É essencial classificar a HP corretamente em relação ao padrão hemodinâmico e buscar a etiologia específica. Algumas vezes o paciente pode ter mais de uma causa responsável pela HAP (McLaughlin VV *et al*, 2009a).

Exames básicos como o eletrocardiograma e a radiografia de tórax costumam apresentar alterações somente em estágios mais avançados. No eletrocardiograma podem ser observados sinais de hipertrofia de VD (onda R amplas nas derivações em V<sub>1</sub> e profundas em V<sub>6</sub>), inversão de T de V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub>, *p pulmonale*, bloqueio de ramo direito, desvio do eixo para direita e padrão S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>. Na radiografia de tórax pode ser evidenciado aumento das artérias pulmonares, sinal de Pala (dilatação da artéria descendente direita, maior que

17 mm de diâmetro), aumento do átrio direito e do VD, e rarefação vascular (nos casos de HAP ou HPTC). Em alguns casos, o raio-X pode sugerir a etiologia da HP, identificando sinais de enfisema pulmonar ou fibrose, hipertrofia de VE e congestão pulmonar ou sinais de tromboembolia pulmonar (sinal de Westermark, corcova de Hampton). Entretanto, eletrocardiograma e raio-X de tórax não são sensíveis nem específicos para o diagnóstico de HP.

O ecocardiograma com Doppler a cores é o exame essencial na avaliação inicial de pacientes com HP (Moceri P *et al*, 2014). Entretanto, a sua acurácia para diagnóstico de HP não é perfeita e o manejo não deve, na maioria dos casos, ser feito somente pelo ecocardiograma sem comprovação hemodinâmica invasiva (Fisher MR *et al*, 2009). O ecocardiograma estima valores de pressão sistólica do VD, o que na ausência de estenose pulmonar, corresponde à pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP). Esta estimativa se faz a partir de determinação da velocidade do jato regurgitante tricúspide (VRT) em metros por segundo, proporcional ao gradiente transtricúspide (GTT) em milímetros de mercúrio, conforme o princípio de Bernoulli ( $GTT = 4 [VRT]^2$ ). A este valor agrega-se a estimativa da pressão do átrio direito, que é estimada pelo grau de colapsabilidade da veia cava inferior durante a respiração. A medida fundamental, portanto é a VRT, cujo valor de corte fisiológico é igual ou menor a 2,5 m/s (que normalmente equivale a um GTT de 25 mmHg). Entretanto, este valor não é fixo, já que a VRT / GTT aumenta com a idade e é maior em homens (McQuillan BM *et al*, 2001). Sugere-se HP com valor acima de 2,7 m/s e principalmente acima de 3,2 m/s (igual GTT 41 mmHg). Estas medidas não são possíveis na ausência de insuficiência tricúspide.

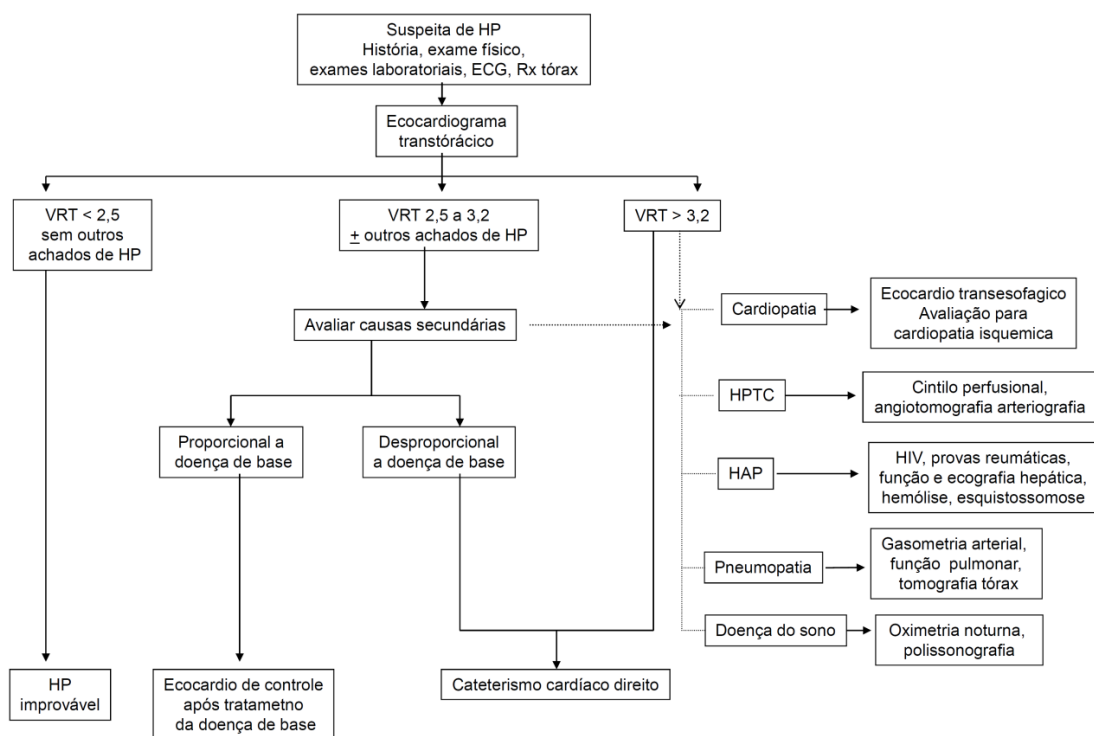


Quando não há insuficiência tricúspide, pode-se estimar a PMAP pelo tempo de aceleração da artéria. Outras variáveis podem reforçar a contribuição do ecocardiograma na HP, como o aumento do diâmetro diastólico do VD, o aumento da área do átrio direito, o aumento da velocidade de regurgitação através da válvula pulmonar, incursão sistólica do anel tricúspide, índice Tai (que é uma medida da função sistólica do VD) e a presença de derrame pericárdico pulmonar (Moceri P *et al*, 2014).

A confirmação hemodinâmica de HAP obtém-se somente por cateterização cardíaca direita e medidas hemodinâmicas plenas da circulação pulmonar (Hemnes AT *et al*, 2009). Além das pressões arteriais pulmonares e do DC, é essencial a definição segura da pressão venocapilar e da RVP, bem como a pressão no átrio direito. Teste de vasorreatividade com vasodilatadores de ação curta (óxido nítrico inalado, adenosina endovenosa, epoprostenol) está indicado em casos de HAP idiopática, hereditária ou associada a anorexígenos. A resposta aceita como positiva para fins de seleção de vasodilatadores é queda da PMAP igual ou maior a 10 mmHg atingindo valores finais menores que 40 mmHg, sem queda do índice cardíaco (Sitbon O *et al*, 1995).

Como já destacado, a investigação etiológica da HP é muito importante e amplamente discutida nas principais diretrizes nacionais e internacionais sobre HP (SBPT, 2005; Hoeper MM *et al*, 2013; Idrees MM *et al*, 2014). Caso a presença de cardiopatia ou pneumopatia que justifique a hipertensão pulmonar seja descartada, a etapa fundamental é a exclusão da HPTC, pois é até o momento a única forma curável de HP. O exame de rastreamento é a cintilografia pulmonar perfusional (Kim NH *et al*, 2013). Se esta for normal, o

diagnóstico de HPTC é excluído. Se anormal, há necessidade de complementação com angiotomografia de tórax e/ou arteriografia pulmonar. Excluída HPTC, investigam-se outras doenças, como hepatopatias, esquistossomose, infecção pelo HIV, doenças do tecido conjuntivo, distúrbios respiratórios do sono, anemias hemolíticas e tireoideopatias. Deve-se lembrar de avaliar doenças pulmonares e cardíacas que não foram identificadas na abordagem inicial, como doenças pulmonares obstrutivas ou intersticiais e cardiopatias congênitas. Eventualmente, há necessidade de avaliar outras causas mais raras, se não for estabelecido nenhum diagnóstico e houver suspeita durante a investigação (**Figura 2**).



**Figura 2.** Algoritmo de investigação de pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar. Siglas: ECG: eletrocardiograma; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HPTC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide. Adaptado de Gazzana MB *et al*, 2012.

## 1.7. Tratamento

O tratamento da HAP evoluiu muito nos últimos 20 anos. A mortalidade reduziu sobremaneira, mas a HAP ainda é uma doença com letalidade significativa. O manejo da HAP envolve medidas gerais, tratamento convencional, terapia alvo-específica e abordagem invasiva. Pela complexidade da HAP, as diretrizes recomendam que pacientes sejam avaliados em centros de referência, mesmo que mantenham acompanhamento com seu médico assistente (Galiè N *et al*, 2013).

As medidas gerais incluem terapia nutricional, reabilitação pulmonar, imunizações, oxigenoterapia, anticoncepção, educação do paciente e suporte psicológico. Entre elas, a reabilitação pulmonar tem maior evidência de benefício, embora seja subutilizada (Sahni S *et al*, 2015).

As medidas convencionais envolvem uso de medicamentos não específicos para HAP (Idrees MM *et al*, 2014). Os bloqueadores dos canais de cálcio, normalmente em altas doses, devem ser utilizados em pacientes com HAP idiopática que apresentarem critérios de vasorreatividade positiva. Neste contexto, o prognóstico dos pacientes é excelente. Entretanto, o uso indiscriminado de bloqueadores dos canais de cálcio em qualquer indivíduo com HAP pode causar óbito do paciente. A evidência do uso de anticoagulantes resulta principalmente de estudos observacionais, mas que demonstraram benefício na sobrevida (Olsson KM *et al*, 2014). A oxigenoterapia tem benefício comprovado em pacientes com pneumopatia e hipertensão pulmonar. O papel do O<sub>2</sub> no contexto da HAP é pouco estudado,

mas as mesmas indicações são recomendadas. O uso de furosemida e digoxina deve ser feito caso a caso para manejo sintomático.

O grande avanço no tratamento deu-se pela descoberta das medicações alvo-específicas (Humbert M *et al*, 2004). Atualmente identificaram-se três grandes vias fisiopatogênicas da HAP: prostaglandinas, óxido nítrico e endotelinas. Os medicamentos específicos atuam nas três vias principais, tendo efeito antiproliferativos e vasodilatadores. Estudos e metanálises demonstraram que as terapias alvo-específicas melhoram os sintomas, a tolerância ao exercício, as alterações hemodinâmicas, bem como reduzem a mortalidade (Galiè N *et al*, 2009).

Os fármacos que atuam positivamente nas prostaglandinas são os agonistas epoprostenol, iloprost, troprostinil e beraprost. O primeiro medicamento alvo-específico que mostrou benefício foi o epoprostenol em pacientes com HAP avançada, comprovando aumento de sobrevida (Barst RJ *et al*, 1996). O selexipag é um agonista seletivo do receptor da prostaglandina recentemente liberado para uso clínico em pacientes com HAP (Simonneau G *et al*, 2012). Os medicamentos que interferem na via do óxido nítrico são o sildenafil e o tadalafil, inibindo a fosfodiesterase 5 e bloqueando a degradação do óxido nítrico. Mais recentemente, foi lançado o riociguat, que é um estimulador da guanilato ciclase, e portanto, aumenta a disponibilidade do óxido nítrico. Foi demonstrado com este fármaco benefício hemodinâmico e na capacidade funcional em ensaio clínico e estudo de extensão (Rubin LJ *et al*, 2015). A endotelina atua como vasoconstritor e estimulante da proliferação celular. Os antagonistas bosentana e ambrisentana bloqueiam estes efeitos,

levando a benefício clínico. Recentemente um novo medicamento, o macitentan, que é um bloqueador dual da endotelina, demonstrou em ensaios clínicos redução em eventos, incluindo mortalidade (Pulido T *et al*, 2013),

A filosofia atual do tratamento é atuar precocemente e orientar a terapia por alvos terapêuticos, não agindo somente após a deterioração clínica. Entre os alvos estão alterações clínicas (classe funcional, sinais de insuficiência de VD), variáveis hemodinâmicas (do ecocardiografia e do cateterismo), capacidade de exercício (teste de caminhada de 6 minutos [TC6m] e teste de exercício cardiopulmonar [TECP]), exames laboratoriais (peptídeos natriuréticos), entre outros (McLaughlin VV *et al*, 2009b). Os benefícios do uso da terapia em fases iniciais, assim como orientada por metas tem sido comprovados por estudos clínicos (Hoepfer MM *et al*, 2005; Galiè N *et al*, 2008). O uso da terapia combinada, interferindo em mais que uma via, também tem sido promissor (Zhu B *et al*, 2012).

As terapias intervencionistas são a septoplastia atrial e o transplante pulmonar ou cardiopulmonar, suporte extracorpóreo e dispositivos de assistência ventricular (Keogh Am *et al*, 2009). Na septostomia atrial é feita uma perfuração no septo interatrial para aliviar a pressão dentro das cavidades direitas. Tem indicação precisa em pacientes com HAP avançada em progressão, sem hipoxemia significativa e não francamente descompensada (Sandoval J *et al*, 2011). Pode propiciar melhora sintomática, na capacidade de exercício e possivelmente na sobrevida. O transplante pulmonar é realizado em pacientes com HAP avançada que não responderam a outras terapias (Norfolk SG *et al*, 2013). Tem uma mortalidade alta periprocedimento e sobrevida em 5

anos pior que a dos outros grupos transplantados. O transplante normalmente é bipulmonar, embora alguns grupos tenham optado por transplante cardiopulmonar.

Novas terapias têm sido propostas, tanto envolvendo vias fisiopatogênicas alternativas, como produzindo novos fármacos para as já conhecidas (McLaughlin VV *et al*, 2014). Além disto, estratégias terapêuticas agressivas, com combinações de medicamentos, já na abordagem inicial parecem ser a tendência num futuro breve.

### **1.8. Prognóstico**

O prognóstico da HAP modificou-se nos últimos anos, tendo em vista as novas terapias. Na coorte americana publicada na década de 80 a sobrevida média foi de 2 anos após o início dos sintomas (Rich S *et al*, 1987). Vários registros mais recentes permitiram o desenvolvimento de novas equações de sobrevida (McGoon M *et al*, 2013). Na análise dos casos incidentes do registro francês, observou-se sobrevida em três anos de somente 67% (Humbert M *et al*, 2010).

Há inúmeros fatores prognósticos que variam entre os registros. Estes têm auxiliado na abordagem terapêutica dos pacientes, pois alguns deles servem como metas (Kane CG *et al*, 2011). Algumas etiologias, como a esclerose sistêmica tem claramente pior prognóstico, assim como outras, como as cardiopatias congênitas, tem uma evolução mais favorável (Swiston JR *et al*, 2010). Aqueles pacientes em pior classe funcional (III e IV) têm sobrevida reduzida, sobretudo se os sintomas persistem após ser iniciada terapia

específica. Valores elevados de peptídeos natriuréticos também têm relação com pior evolução. No ecocardiograma destacam-se como fatores negativos sinais de disfunção ventricular direita (excursão sistólica do anel tricúspide [TAPSE] reduzida) bem como a presença de derrame pericárdico. Os achados hemodinâmicos principais são o DC e a pressão do átrio direito (PAD), sendo que a PMAP tem relação com prognóstico somente quando muito elevada ou muito baixa. A capacidade de exercício também pode prever a evolução do paciente e será pormenorizada mais adiante. Estudos mais recentes têm identificado novos fatores prognósticos como a presença de insuficiência renal e alterações na ressonância magnética cardíaca.

### **1.9. Testes de exercício e da musculatura respiratória**

As modalidades para avaliar a tolerância ao exercício na HAP são a impressão clínica da classe funcional da *New York Heart Association*, o TC6m, o teste incremental de marcha, o teste do degrau e o TECP. A classe funcional é utilizada na prática clínica diária e em ensaios clínicos (**Quadro 2**). É um forte preditor de mortalidade (Park YM *et al*, 2014). Entretanto, há grande variabilidade interobservador, com baixo coeficiente de correlação (Taichman DB *et al*, 2009). Portanto, testes padronizados de exercício são fundamentais para definir o real prejuízo funcional. Os testes mais utilizados são o TC6m e o TECP.

O TC6m é um teste simples, fácil de realizar, reprodutível e padronizado. Ele tem associação com a capacidade de executar as atividades da vida diária. Tem sido utilizado como desfecho nos principais ensaios clínicos de

terapêutica na HAP, embora recentemente a sua validade em prever desfechos clínicos relevantes tenha sido questionada (McLaughlin VV *et al*, 2009b; Savarese G *et al*, 2012). Os pacientes atingem altos valores de capacidade aeróbia e baixo estresse metabólico no teste. Entretanto, algumas informações sobre variáveis cardiovasculares e metabólicas não podem ser obtidas, fazendo com que o TC6m não seja substituto, mas sim complementar ao TECP (Doboeck G *et al*, 2005).

**Quadro 2.** Classificação funcional da *New York Heart Association* adaptada para pacientes portadores hipertensão arterial pulmonar.

Classe I	Pacientes sem limitação na atividade física. Atividade física ordinária não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe II	Pacientes com leve limitação na atividade física. Ficam confortáveis em repouso. Atividade física ordinária causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe III	Pacientes com marcada limitação a atividade física. Ficam confortáveis em repouso. Atividade física menos que ordinária causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe IV	Pacientes com incapacidade de executar qualquer atividade física sem sintomas. Sintomas podem estar presentes mesmo no repouso. Desconforto aumenta em qualquer atividade física.



Outros dois testes de campo são o teste incremental de marcha (*shuttle test*) e o teste do degrau (Berton DC *et al*, 2014). O teste incremental de marcha é realizado como uma caminhada sob estímulo sonoro que orienta o aumento da velocidade progressivamente. Ele permite a obtenção de variáveis próximas ao TECP máximo. Em pacientes com HAP com classe funcional II e III, embora não tenha sido capaz de desencadear o mesmo estresse metabólico e ventilatório do que um teste incremental em esteira, associou-se a níveis similares de dessaturação da oxihemoglobina, que foram maiores do que no TC6m (Oliveira JCM *et al*, 2011). Já o teste do degrau é um teste simplificado de avaliação da capacidade funcional e vem sendo empregado no meio clínico porém ainda sem validação consistente. Em pacientes com HAP, o teste do degrau de 4 minutos associou-se significativamente à distância percorrida no TC6m (Melatto T *et al*, 2011).

O TECP é um método não invasivo para avaliar a tolerância ao exercício, fornecendo informações sobre a resposta respiratória, cardiovascular, metabólica e muscular (Waxman AB, 2012). Este teste permite avaliar de forma quantitativa a capacidade funcional do paciente, bem como os mecanismos envolvidos na limitação ao esforço. Num estudo que comparou o TC6m com o TECP em 43 pacientes com HAP a distância percorrida apresentou correlação direta com o  $VO_2$  e o pulso de  $O_2$  no pico do exercício e correlação inversa com a inclinação do equivalente ventilatório para o dióxido de carbono ( $V_E/VCO_2$ ) (Miyamoto S *et al*, 2000). Outros estudos tem sugerido a perda de correlação entre o TECP e o TC6m. Num ensaio clínico com 178 pacientes com HAP tratados com sixtasentan ou placebo, houve melhora da

distância caminhada no TC6m, mas não no  $VO_2$  no pico (Oudiz RJ *et al*, 2006). Entretanto, quando a distância caminhada foi corrigida pelo peso corporal, observou-se alta correlação com o  $VO_2$  no pico quando aferida na décima segunda semana de tratamento. Verificou-se que o TECP é mais sensível do que o TC6m para avaliar discretas diferenças na capacidade de exercício, mas necessita ser realizado em laboratórios com experiência. Deve-se considerar que a melhora na capacidade de exercício em ensaios clínicos possa ocorrer por efeito do aprendizado, sobretudo em centros menores.

A reprodutibilidade do TECP foi estudada numa série de 42 pacientes com HAP. Utilizando as diretrizes específicas, mesmo em centros menores, houve um baixo coeficiente de variação ( $< 2,2\%$ ) no  $VO_2$  no pico, na frequência cardíaca (FC), no pulso de  $O_2$  ( $VO_2/FC$ ) e na pressão expiratória final de dióxido de carbono ( $P_{EF}CO_2$ ) (Hansen JE *et al*, 2004). Entretanto, para o limiar anaeróbio o coeficiente de variação foi de  $8,5\%$ , demonstrando que em alguns casos sua identificação pode ser difícil com a hiperventilação que ocorre no exercício.

No TECP, a capacidade funcional normalmente é avaliada por esteira motorizada ou por cicloergômetro estacionário. Na esteira é determinada a velocidade e a inclinação, o que torna a avaliação mais difícil. Os movimentos dos braços e a sustentação do peso do corpo enquanto o paciente caminha ou corre na esteira aumenta o  $VO_2$  no pico do exercício (Wasserman K *et al*, 2005). O protocolo de rampa consiste no incremento de carga, previamente definida, para obter um exercício máximo em  $10\pm 2$  minutos. Duração do exercício menor que 8 ou maior que 12 minutos pode subestimar o  $VO_2$

(Deboeck G *et al*, 2004). O cicloergômetro permite protocolos mais individualizados.

O limiar anaeróbio é determinado no ponto do  $VO_2$  em que o equivalente de  $O_2$  aumenta e o equivalente de  $CO_2$  diminui ou permanece constante. O pico do  $VO_2$  é definido como média do valor obtido nos 15 segundos finais do exercício. A inclinação da  $V_E/VCO_2$  é determinada como a inclinação de uma linha de regressão linear do início do exercício até o ponto de compensação (ponto no tempo em que a ventilação é estimulada pela acidemia e a  $P_{EF}CO_2$  começa a reduzir). Em relação ao modo do teste, há evidências que sugerem que anormalidades na eficiência ventilatória são mais pronunciadas durante o teste de exercício com esteira do que com cicloergômetro. Neste sentido, o TECP na esteira pode otimizar a avaliação de pacientes com HAP suspeita ou confirmada (Valli G *et al*, 2008). Entretanto, variáveis que incluem a medida da FC, como o  $\Delta VO_2/\Delta$  Watt (W) que pode estar reduzido abaixo do normal de 10 ml.min<sup>-1</sup>.W<sup>-1</sup> em doenças cardiovasculares, é melhor aferido no cicloergômetro do que na esteira (Balady GJ *et al*, 2010).

O TECP em pacientes com HAP agrega algum risco de óbito e é contraindicado naqueles indivíduos com síncope, arritmias graves ou insuficiência cardíaca direita aguda (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003).

Os músculos respiratórios são parte importante para o sistema respiratório. A função muscular normal é necessária para uma ventilação adequada. A fraqueza dos músculos respiratórios eventualmente resulta em insuficiência respiratória. Os testes que avaliam a força da musculatura

respiratória dividem-se em volitivos e não volitivos, isto é, dependente ou independente do esforço do paciente. Adicionalmente, são subcategorizados em testes para músculos inspiratórios e expiratórios.

As provas para o teste de força da musculatura inspiratória envolvem a medida da pressão respiratória máxima estática, a pressão respiratória nasal durante o fungar (*sniff test*), a pressão inspiratória medida na boca e a pressão transdiafragmática. A pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>) é o método mais usado para medir a força inspiratória em pacientes com suspeita de fraqueza ventilatória (Laghi F *et al*, 2003). A pressão medida é uma composição da pressão gerada pelos músculos inspiratórios com a pressão de recolhimento elástico do pulmão e da caixa torácica. A medida é feita por um manovacuômetro (aneróide ou com transdutor eletrônico de pressão) conectado a um bucal. É importante evitar fuga aérea bem como contração da musculatura facial. Com a extremidade distal fechada, o indivíduo expira até alcançar seu volume residual, conecta-se imediatamente à peça bucal e efetua um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Müller), sendo que a posição deve ser mantida por 1 a 3 segundos (varia segundo diferentes autores) (Souza BR, 2002). Apesar de a força medida a partir do volume residual (VR) ser maior, eventualmente se utiliza medida a partir da capacidade residual funcional por ela ser mais reprodutível e mais fácil de realizar pelos pacientes. No entanto, quando a medida for a partir deste ponto, deve-se conhecer o volume da capacidade residual funcional (CRF), já que este volume afetará a pressão gerada. Importante ressaltar que a medida da

P<sub>l</sub>máx é mais precoce que as alterações dos volumes pulmonares para diagnosticar fraqueza inspiratória (Caruso P *et al*, 2015).

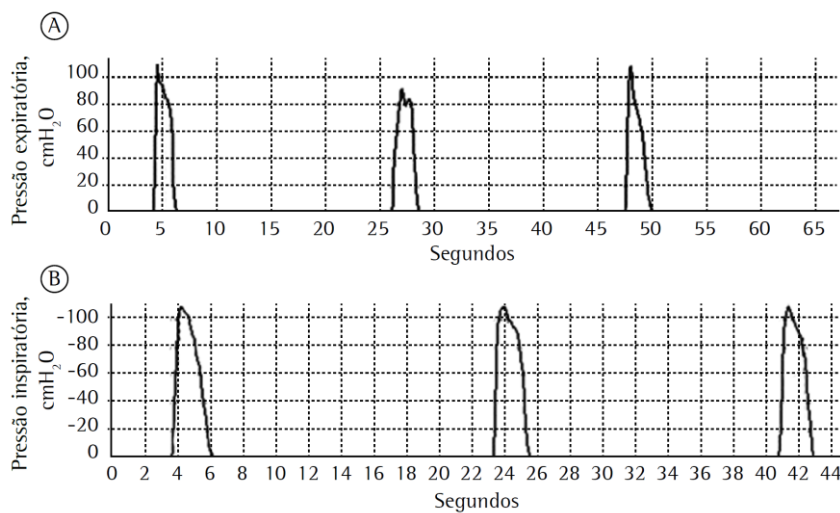
Os gráficos pressão *versus* tempo mostram que, durante o 1º segundo do esforço inspiratório máximo, a pressão é frequentemente instável, podendo alcançar valores muito elevados (transientes ou picos de pressão). Terminado o 1º segundo, a pressão tende a se manter estável (platô de pressão), assumindo valor inferior ao do pico de pressão mais elevado. Em geral, anota-se a pressão mais elevada (mais negativa) gerada em qualquer momento de cada manobra, lendo-a diretamente no visor do manômetro aneróide ou medindo-a por meio do transdutor de pressão. Por outro lado, outros laboratórios desprezam as pressões observadas durante o primeiro segundo, alegando que elas podem traduzir apenas as variações pressóricas fugazes que ocorrem no início da manobra. Como o teste é cansativo, em geral concede-se ao indivíduo, entre cada duas manobras, um intervalo de repouso em torno de um minuto para indivíduos saudáveis. Atualmente recomenda-se o seguinte: a) seja de cinco o número máximo de manobras; b) sejam obtidas três manobras aceitáveis; c) de cada manobra, anote-se a pressão mais elevada (mais negativa) alcançada após o primeiro segundo; d) haja, entre as manobras aceitáveis, pelo menos duas manobras reprodutíveis, i.e., com valores que não difiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado. Asseguradas a compreensão das manobras e a colaboração do indivíduo, os valores de pressão expiratória máxima (PE<sub>máx</sub>) e de P<sub>l</sub>máx dependem não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que foram feitas as mensurações e do correspondente valor da pressão de

retração elástica do sistema respiratório, que resulta da soma algébrica das pressões de retração elástica dos pulmões e da caixa torácica. Existem vários valores de referência, sendo o mais utilizado o de Black e colaboradores (Black LF *et al*, 1969). Neste estudo foram medidas a P<sub>Imáx</sub> e a P<sub>Emáx</sub> em 60 homens com idades entre 20 e 80 anos, e em 60 mulheres com idades entre 20 e 86 anos; havia 10 homens e 10 mulheres em cada faixa de 10 anos entre os 20 e os 70 anos. Nenhum dos indivíduos apresentava sintomas respiratórios, anormalidades nas radiografias de tórax ou evidência de disfunção neuromuscular, mas a amostra incluía um número não especificado de fumantes e um número não especificado de indivíduos saudáveis potencialmente familiarizados com a técnica do exame (médicos e técnicos de laboratório) (Black LF *et al*, 1969).

Outros testes volitivos são a medida da pressão inspiratória nasal durante o fungar (*sniff test*), a medida da pressão transdiafragmática durante o fungar e a medida da pressão esofágica durante o fungar. Entre os *testes não-volitivos* para a musculatura inspiratória, encontram-se: 1) a estimulação elétrica do(s) nervo(s) frênico(s) à altura do pescoço, com mensuração da pressão transdiafragmática durante a contração brusca do diafragma e eventual registro eletromiográfico da contração diafragmática e medida do tempo de condução pelo nervo; e 2) a estimulação magnética do(s) nervo(s) frênico(s) à altura do pescoço, que apresenta vantagens em relação à estimulação elétrica; e 3) ecografia diafragmática.

Em quase tudo, aplicam-se à mensuração da P<sub>Emáx</sub> as observações feitas a propósito da mensuração da P<sub>Imáx</sub> (Souza RB, 2002). A única

diferença é que, para a mensuração da PEmáx, o indivíduo primeiramente inspira até alcançar sua capacidade pulmonar total e, em seguida, efetua um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Valsalva). A posição expiratória alcançada deve ser mantida por um a três segundos; períodos mais longos devem ser evitados, pois a elevada pressão intratorácica pode reduzir o débito cardíaco e causar síncope. O valor da PEmáx é habitualmente expresso em cmH<sub>2</sub>O. A maior aplicação da PEmáx é para avaliar a força da tosse, já que uma das fases da tosse é a expiração explosiva e a fraqueza expiratória correlaciona-se com infecções respiratórias e falência de extubação (Caruso P *et al*, 2015). Na **Figura 3** estão reproduzidas exemplos de medidas da PImáx e da PEmáx.

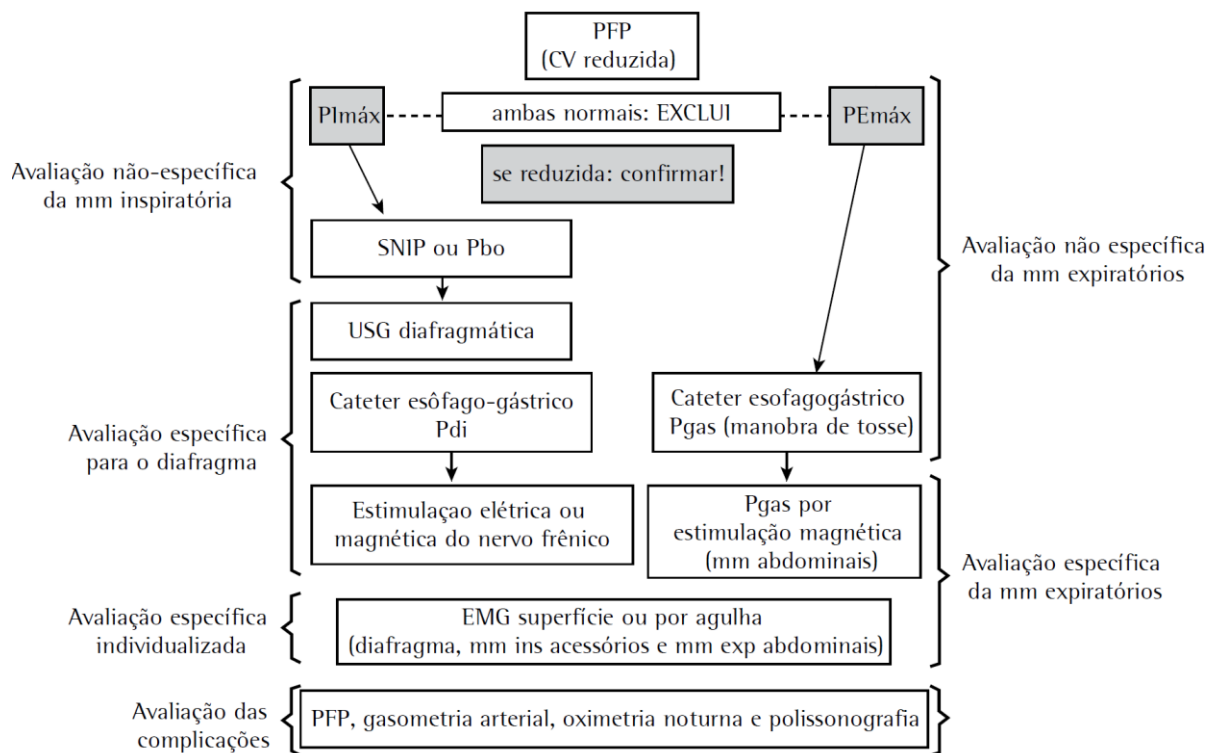


**Figura 3.** Mensuração da PEmáx e da PImáx por meio de um manovacômetro digital (Sistema MVD300). Em A, medida da PEmáx mostrando valores positivos. Em B, medida da PImáx mostrando valores negativos. Reproduzido de Caruso P *et al*, 2015.

Outro teste volitivo para medida da força da musculatura expiratória é através da pressão gástrica na manobra de tosse. Tem valores bem estabelecidos e permite a quantificação da força de tosse. Infelizmente, há a

necessidade da colocação de um cateter esofágico. Métodos não volitivos para medida da força muscular expiratória são pressão gástrica após estimulação magnética dos músculos da parede anterior do abdome e a eletromiografia. Outros exames também permitem avaliar direta ou indiretamente os músculos respiratórios, tais como provas de *endurance* para musculatura respiratória, avaliação mobilização da caixa torácica e outros métodos de imagem (por tomografia ou cintilografia) (American Thoracic Society/European Respiratory Society, 2002).

Na **Figura 4** está reproduzido um algoritmo de avaliação da musculatura respiratória.



**Figura 4.** Testes para avaliar a musculatura respiratória. Reproduzido de Ferreira EV, 2015. Siglas: PFP: provas de função pulmonar; CV: capacidade vital; PImáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima; mm: musculatura; Pbo: pressão na boca; USG: ultrassonografia; Pdi: pressão diafragmática; Pgas: pressão gástrica; EMG: eletromiografia.



### **1.10. Aplicações clínicas do teste de exercício cardiopulmonar no manejo de pacientes com hipertensão arterial pulmonar**

Embora a HP não seja uma indicação clássica para o TECP, inclusive no passado era considerada uma contra-indicação relativa, o corpo de evidências que sustenta esta forma de teste de exercício em pacientes com suspeita ou confirmação de HAP ou HP secundária está crescendo de forma impressionante (Arena R *et al*, 2010). O TECP permite identificar anormalidades na ventilação-perfusão de forma não invasiva, o que possibilita a detecção de uma vasculopatia pulmonar suspeita ou a mensuração da gravidade da HAP, proporcionando estimativas de prognóstico e acompanhamento da terapêutica empregada.

O TECP também pode ser indicado em pacientes com HAP para avaliação da incapacidade, detecção de forame oval patente e *shunt* direito-esquerdo, prescrição de exercício físico para reabilitação pulmonar e avaliação para transplante pulmonar ou cardiopulmonar, bem como em pacientes com dispneia inexplicada que podem apresentar HAP ainda não diagnosticada (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003) **(Quadro 3)**.

**Quadro 3.** Indicações do teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar.

*Diagnóstico*

Avaliação de pacientes com dispneia inexplicada

Diferenciação da etiologia da HP (HAP, HPTC, HP secundária a pneumopatia ou ICE)

Rastreamento de HP em grupos de risco (p.ex, esclerose sistêmica)

Deteção de forame oval patente e shunt direito-esquerdo

*Prognóstico*

Avaliação da gravidade da doença

Determinação de incapacidade

Estimativa de piora clínica

Estimativa de sobrevida

*Terapêutica*

Acompanhamento da efetividade dos medicamentos

Prescrição de exercício para reabilitação pulmonar

Avaliação para transplante pulmonar ou cardiopulmonar

Siglas: HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HPTC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; ICE: insuficiência cardíaca esquerda.

1.10.1. *Papel no diagnóstico*

Pacientes que se apresentam com dispneia inexplicada, após uma avaliação básica das causas mais comuns, constituem um desafio diagnóstico, tendo em vista as múltiplas vias fisiopatológicas que podem estar isolada ou conjuntamente envolvidas (Manning HL *et al*, 1995; American Thoracic Society, 1999). A investigação da dispneia inexplicada depende do contexto clínico do paciente, da disponibilidade dos exames e da gravidade da dispneia. Entre os

exames habitualmente realizados estão testes laboratoriais (hemograma, provas de função tireoidiana, eletrólitos, provas de função renal e hepática, peptídeos natriuréticos), provas de função pulmonar (gasometria arterial, espirometria, volumes pulmonares, capacidade de difusão pulmonar, pressões respiratórias máximas, broncoprovocação), radiografia de tórax convencional, tomografia computadorizada de tórax com alta resolução, eletrocardiograma em repouso, ecocardiograma, cintilografia pulmonar perfusional, avaliação para cardiopatia isquêmica (ergometria, cintilografia miocárdica, angiotomografia coronariana, coronariografia) e testes de exercício (TC6m e TECP). Num estudo prospectivo em 85 pacientes, foram identificadas as causas da dispneia em somente 66% quando baseadas na impressão clínica, enquanto que utilizando um protocolo de avaliação foi possível identificar a causa da dispneia em 100% dos casos (Pratter MR *et al*, 1989).

O TECP habitualmente acaba sendo a etapa final da investigação destes pacientes, pois permite identificar, na maioria dos casos, o mecanismo da limitação ao exercício, na medida em que avalia de forma independente, mas também integrada, sobretudo as respostas dos sistemas respiratório e cardiovascular (Balady GJ e *et al*, 2010; Guazzi M *et al*, 2012). Entretanto, alguns autores recomendam que o TECP seja realizado logo após a avaliação básica inicial (avaliação clínica, radiográfica, espirométrica e eletrocardiográfica), pois o resultado do teste de exercício pode guiar a investigação, reduzindo custo e evitando procedimentos invasivos (Neder JA *et al*, 2002).

Em pacientes com dispneia crônica, as causas cardiorrespiratórias são as mais comuns, mas há um amplo leque de diagnósticos, que também incluem doenças neuromusculares, hormonais, miopáticas, metabólicas e psicogênicas (Martinez FJ *et al*, 1994). Num levantamento retrospectivo de 677 pacientes consecutivos que realizaram TECP, em 61% a indicação foi diagnóstica, na maioria por sintomas inexplicados, sobretudo dispneia (Waraich S *et al*, 2007). O TECP tem indicação classe I na investigação da dispneia crônica (Neder JA *et al*, 2002). Pacientes com HAP também podem ter como manifestação inicial síncope ou dor torácica, embora estas queixas sejam menos frequentes que a dispneia. Neste cenário, a realização de TECP é menos comum, sendo o diagnóstico obtido mais frequentemente por outros métodos.

O objetivo do TECP é reproduzir os sintomas durante o esforço e verificar que tipo de alteração fisiopatológica está ocorrendo. Ele é particularmente útil para diferenciar dispneia de origem cardiovascular de dispneia de etiologia pulmonar, identificar componente circulatório insuspeito e apontar componente psicogênico ou comportamental (Neder JA *et al*, 2002). Entretanto, o TECP não permite uma diferenciação segura da limitação circulatória da periférica (descondicionamento).

No contexto da avaliação da intolerância ao esforço, algumas recomendações devem ser feitas, tanto em relação à realização do teste quanto a pontos específicos da interpretação. As variáveis primariamente valorizadas nesta circunstância são inclinação  $V_E/V_{CO_2}$ , percentual do previsto da  $VO_2$ ,  $P_{EF}CO_2$  e ventilação minuto ( $V_E$ ) como fração da fração da ventilação

voluntária máxima ( $V_E/V_{VM}$ ) no pico do exercício (Guazzi M *et al*, 2012). O declínio progressivo nos valores em percentual do previsto, da “zona verde” para “zona vermelha”, sugere o mecanismo patológico da dispneia e seu impacto na capacidade funcional. Anormalidades na inclinação da  $V_E/V_{CO_2}$  e  $P_{EF}CO_2$ , sobretudo se na “zona vermelha”, indica alteração na relação ventilação-perfusão induzida por vasculopatia pulmonar. Isto fica bem demonstrado na avaliação de dispneia em pacientes com esclerose sistêmica. Neste grupo de pacientes a dispneia pode estar associada a vários mecanismos fisiopatológicos que incluem envolvimento musculoesquelético, doença pulmonar intersticial, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e vasculopatia arterial pulmonar. Num estudo com 30 pacientes portadores de esclerose sistêmica, a vasculopatia pulmonar foi identificada em 11 casos, sendo o diagnóstico mais frequente (Dumitrescu D *et al*, 2010). Em outro estudo com 65 pacientes não selecionados em avaliação para dispneia inexplicada, sinais sugestivos de hipertensão pulmonar foram identificados por ecocardiografia em 55% dos pacientes (Bhatt DV *et al*, 2014). Já num estudo brasileiro com 90 pacientes, sendo que 52 realizaram TECP, foram identificados 2 casos com sinais ecocardiográficos de hipertensão pulmonar, embora secundária em ambos (Bersacola SH *et al*, 1998). A prevalência de HP neste cenário é variável, tendo em vista os critérios de seleção da amostra e a amplitude da investigação. Adicionalmente, em nenhum dos estudos foi realizado cateterismo cardíaco direito para confirmar a HP, o que pode falsamente aumentar a frequência desta entidade, pois se sabe que o ecocardiograma apresenta um número considerável de falsos-positivos (Fisher MR *et al*, 2009).

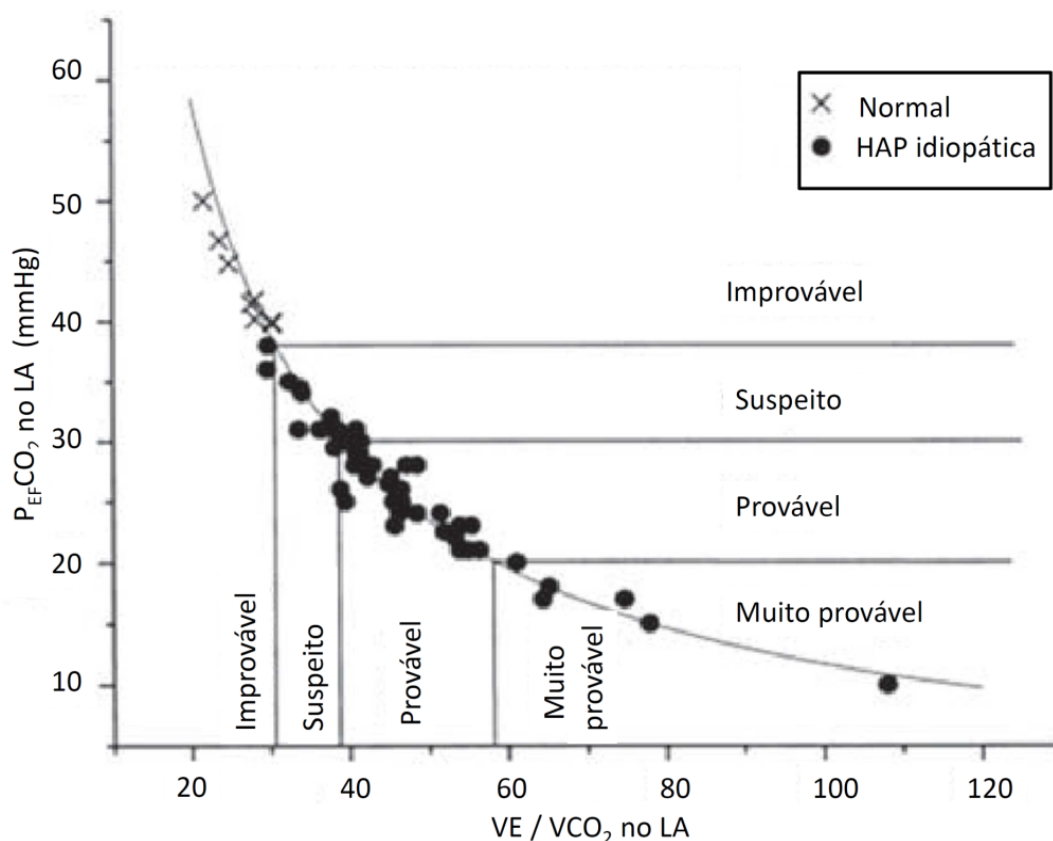
Num estudo avaliando a limitação ao exercício em 130 pacientes, observou-se que o valor  $V_E/VCO_2$  no limiar anaeróbio maior que 34 tinha sensibilidade de 79%, especificidade de 88% e acurácia de 85% para o diagnóstico de doença vascular pulmonar (Ferreira EV e *et al*, 2011)

Num estudo em pacientes com esclerose sistêmica, o TECP identificou limitação cardiocirculatória em 16 de 30 pacientes. Estes apresentavam redução do  $VO_2$  no pico do exercício e no limiar anaeróbio precoce, bem como relação  $VO_2/FC$  reduzida. Entretanto, o que diferenciou a doença vascular pulmonar da doença cardíaca esquerda foi a redução precoce da  $P_{EF}CO_2$  e o aumento do  $V_E/VCO_2$  no limiar anaeróbio, alterações estas relacionadas a distúrbios na relação ventilação-perfusão (Dumitrescu D *et al*, 2010).

Em alguns contextos, pacientes são submetidos ao TECP por dispneia desproporcional à sua doença de base. Sabe-se que fibrose pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e cardiomiopatia hipertrófica podem desenvolver HP como consequência do processo fisiopatológico de base (Arena R *et al*, 2010). Se a HP coexiste com estas doenças cardíacas ou pulmonares, anormalidades ventilatórias no gás expirado ( $VO_2$  no pico, taxa e inclinação da  $V_E/VCO_2$ , e  $P_{EF}CO_2$ ) são tipicamente mais graves e refletem o grau de elevação da pressão na artéria pulmonar.

Um estudo avaliou 52 pacientes com HAP idiopática e 9 indivíduos hígidos em relação à  $P_{EF}CO_2$ , sugerindo que a sua redução pode expressar anormalidades na eficiência ventilatória e no estímulo ventilatório (Yasunobu Y *et al*, 2005). A  $P_{EF}CO_2$  no repouso e no exercício está significativamente

reduzida em proporção à gravidade fisiopatológica da doença, sendo que as mudanças da  $P_{EF}CO_2$  durante o exercício e a recuperação precoce vão em direção oposta ao normal. Baseado nestes resultados foi proposta uma associação entre os valores de  $P_{EF}CO_2$  no limiar anaeróbico e o  $V_E/VCO_2$  neste mesmo momento, a qual pode estimar a probabilidade de vasculopatia arterial pulmonar em pacientes com dispneia inexplicada (**Figura 5**).



**Figura 5.** Probabilidade de hipertensão pulmonar em pacientes com dispneia inexplicada baseada na determinação da  $P_{EF}CO_2$  e do  $V_E/VCO_2$  no limiar anaeróbico. Adaptado de Yasunobu Y *et al*, 2005.

A HAP raramente é diagnosticada em indivíduos assintomáticos. A maioria dos pacientes é diagnosticada em classe funcional III e com alterações hemodinâmicas graves (Humbert M *et al*, 2006). Há tentativa de identificar

indivíduos com maior risco de desenvolver HAP, principalmente pacientes com esclerose sistêmica e portadores da mutação BMPR-2. No estudo DETECT, que utilizou um protocolo de rastreamento em pacientes com esclerose sistêmica, houve diagnóstico de HAP mais frequentemente em classes funcionais I e II (Coghlan JG *et al*, 2014). Entretanto, este protocolo não incluiu o TECP. Teoricamente, alterações discretas na eficiência ventilatória, como inclinação  $V_E/V_{CO_2}$  elevada e redução na  $P_{EF}CO_2$ , poderiam ser sensíveis para diagnosticar HAP precocemente. Num estudo foi observado que 19% dos pacientes que tinham HAP isolada no exercício desenvolviam HAP no repouso depois de 2,3 anos (Condliffe R *et al*, 2009). Em outro estudo observou-se que familiares de pacientes com HAP idiopática apresentam uma maior proporção de HP no exercício do que os controles, sobretudo aqueles que carregam a mutação BMPR-2 (Grunig E *et al*, 2000).

Pacientes com HAP assintomática apresentam anormalidades discretas no exercício, havendo grande sobreposição com os achados de indivíduos normais, não sendo possível, portanto, recomendar o TECP como teste de rastreamento. Porém, um estudo com 42 pacientes com HPTC e com 51 indivíduos-controle demonstrou que o TECP tem boa sensibilidade (83,3%) e especificidade (92,2%) para detecção de HP em casos suspeitos, mas com ecocardiograma normal (Held M *et al*, 2014). Mais recentemente tem-se avaliado o papel do ecocardiograma de estresse e/ou cateterismo cardíaco com exercício para esta finalidade, mas ainda não há aplicação clínica comprovada (Provencher S *et al*, 2012).



Estudos tem identificado uma capacidade de exercício reduzida em pacientes com PMAP no exercício maior que 28 mmHg e uma progressão para HAP quando a PMAP no exercício for maior que 30 mmHg (Condliffe R *et al*, 2009). Então, achados no exercício de PMAP maior que 30 mmHg e POAP menor que 20 mmHg em pacientes com suspeita de HAP pode significar um estágio precoce da doença. O padrão de “platô e subida” em pacientes sem HAP em repouso, mas com PMAP maior que 30 mmHg no pico do exercício pode sugerir um estágio precoce da doença. Entretanto, a especificidade deste padrão é duvidosa. Num estudo que avaliou 37 pacientes em risco para HAP, foram identificados 14 com HP induzida pelo exercício. Quando estes foram comparados com controles normais, observaram-se piores índices de qualidade de vida avaliados pelo questionário SF-36, sobretudo no domínio físico (Maréchaux S *et al*, 2011).

Aspecto interessante é que a medida da PAP somente no repouso falha em detectar um significativo percentual de pacientes com HP induzida pelo exercício (Kiencke S *et al*, 2008). Há grande debate na literatura sobre esta entidade. Alguns pesquisadores acreditam que é uma condição precoce da HAP estabelecida e pode ter tratada em fases iniciais. Um estudo com 52 familiares de pacientes com HAP idiopática revelou que 14 deles tinham PAP medida por ecocardiograma normal em repouso, mas elevada no esforço, e que, por análise genética, este comportamento estaria ligado ao cromossoma 2q31-32. Já outros autores sugerem que é uma condição estável da doença (Schwaiblmair M *et al*, 2012). Um estudo em 53 pacientes com somente HP induzida pelo exercício demonstrou através do TECP que este comportamento

é relacionado à diminuição da eficiência ventilatória devido ao desequilíbrio da ventilação-perfusão. Isto foi demonstrado pelo aumento da  $VE/VCO_2$ , redução da  $P_{EF}CO_2$ , aumento no gradiente de  $P_{EF}CO_2$  e redução da saturação arterial de  $O_2$  (Schwaiblmair M *et al*, 2012). As causas destas alterações são as seguintes: 1) a acidose láctica que ocorre pela disfunção ventricular direita pode estimular a ventilação e reduzir a pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial ( $PaCO_2$ ) necessitando então de mais ventilação para manter o mesmo débito; 2) *shunt* direito-esquerdo pode ocorrer pela abertura do forame oval patente ou por canais intrapulmonares, resultando em redução da pressão parcial oxigênio no sangue arterial ( $PaO_2$ ) arterial que estimula os quimiorreceptores carotídeos a aumentar a ventilação; 3) um verdadeiro aumento do volume de espaço morto como fração do volume corrente ( $V_{EM}/V_C$ ) pode ocorrer pelo excesso de hiperventilação causado pela maior estimulação dos receptores dos vasos pulmonares que são responsivos à perfusão sanguínea; e 4) o tecido pulmonar pode ser mal perfundido pela dificuldade de recrutamento dos capilares pulmonares durante o exercício. Então, a medida do  $VE/VCO_2$  e do gradiente  $P_{EF}CO_2$  pode identificar pacientes com risco de desenvolver HAP.

O TECP também é utilizado para determinar o *shunt* direito-esquerdo induzido pelo exercício. Um abrupto e sustentado aumento na  $P_{EF}O_2$  com simultânea redução no  $P_{EF}CO_2$ , um abrupto e sustentado aumento na razão de troca respiratória (RER), e um declínio associado na saturação medida pela oximetria de pulso, apresentam valores de sensibilidade, especificidade e valor

preditivo positivo e negativo entre 90 e 96% de predizer um forame oval patente e a presença de shunt (Sun XG *et al*, 2002).

O TECP pode demonstrar alguns resultados que podem dar pistas da etiologia da HP. Diferente de pacientes com HAP, as medicações alvo-específicas utilizadas para HPTC tem resultados positivos nas variáveis hemodinâmicas, mas que não repercutem na melhora da limitação ao exercício avaliada pelo TC6m, sugerindo haver mecanismos subjacentes ainda desconhecidos. Num estudo que comparou 18 pacientes com HAP idiopática com 43 pacientes com HPTC, foram observadas no TECP respostas cardiovasculares, metabólicas e hemodinâmicas semelhantes. No entanto, as respostas ventilatórias foram exacerbadas nos pacientes com HPTC em relação à HAP, sendo o  $V_{EM}/V_C$  a variável independente mais correlacionada a este fenômeno (Ramos RP, 2013). Nos pacientes com HP secundária à pneumopatia ou cardiopatia, o TECP parece identificar com precisão o aumento da pressão na artéria pulmonar (Arena R e *et al*, 2011).

#### *1.10.2. Avaliação prognóstica*

Embora a HAP seja percebida como uma doença progressiva e com desfecho desfavorável, a história natural é heterogênea, com alguns pacientes indo a óbito em poucos meses após diagnóstico e outros sobrevivendo por décadas (McLaughlin VV *et al*, 2004). A primeira grande coorte em pacientes com HAP idiopática foi realizada na década de 80 em 32 centros americanos e capitaneada pelo *National Institute of Health* (NIH). Foram incluídos 194 pacientes, cujo acompanhamento durou 5 anos (de 1981 a 1985), sendo que a

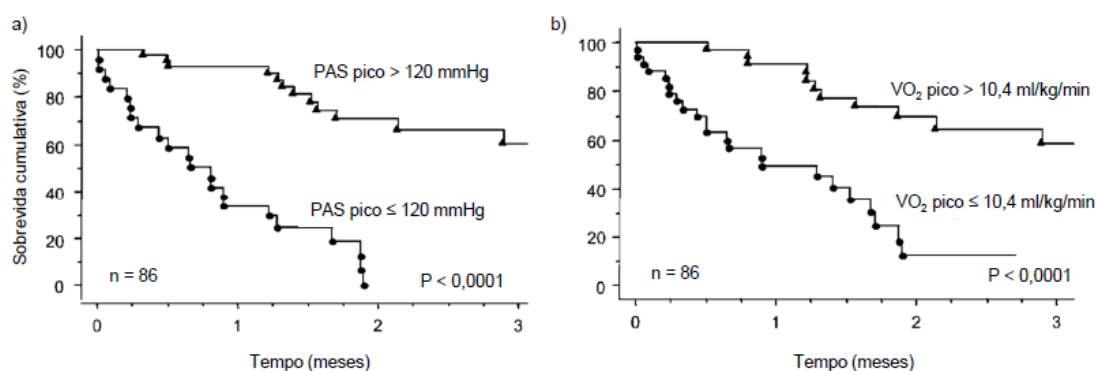
sobrevida média foi de 2,8 anos e a taxa de sobrevida em 1, 3 e 5 anos foi de, respectivamente, 68%, 48% e 34% (D'Alonzo GE *et al*, 1991). Várias coortes, a maioria sob a forma de registros, foram recentemente publicadas, permitindo a elaboração de novas equações de sobrevida (McGoon MD *et al*, 2013). Tendo em vista que muitos centros não disponibilizam o TECP, os registros multicêntricos não incluíram as variáveis por ele determinadas, embora dados de exercício pelo TC6m tenham sido rotineiramente utilizados. Obviamente nos dados atuais de sobrevida há influência dos tratamentos alvo-específicos para HAP, disponíveis a partir de 1995. Entretanto, um estudo em 674 pacientes, comparando casos incidentes e casos prevalentes, verificou que os pacientes novos ainda apresentam elevada mortalidade apesar das novas terapias, tendo sobrevida em 3 anos somente de 55% (Humbert M *et al*, 2010).

Uma revisão sistemática identificou 54 estudos sobre fatores prognósticos na HAP idiopática, verificando 107 fatores associados à mortalidade. Depois de uma análise minuciosa, somente 10 fatores estiveram associados à mortalidade em mais de três publicações. Entre os testes de exercício estava o TC6m (6 estudos). Nesta época somente uma publicação, que analisou isoladamente o TECP com sobrevida, estava disponível (Wensel R *et al*, 2002). Este estudo incluiu 86 pacientes consecutivos com HAP idiopática, sendo que 70 deles conseguiram completar o TECP e foram acompanhados por um ano. A maioria foi tratada com análogos da prostaglandina (iloprost inalado ou endovenoso, ou beraprost oral). Curiosamente, não foram descritos resultados de TC6m nestes pacientes. A análise multivariada determinou que o  $VO_2$  máximo, a pressão arterial sistólica

e a pressão arterial diastólica no pico do exercício foram preditores independentes de sobrevida (**Figura 6**). Análise da curva ROC determinou pontos de corte das variáveis. Pacientes com  $VO_2$  máximo de 10,4 ml/kg/min tem sobrevida em um ano melhor que pacientes com valores mais baixos (91% [IC 95%, 82 a 97%], vs 50% [IC 95%, 40 a 67%];  $p < 0.0001$ ). Adicionalmente, pacientes com pressão arterial sistólica no pico do exercício maior que 120 mmHg também tem sobrevida em 1 ano melhor que aqueles que não atingem estes valores. Na análise univariada, FC no pico do exercício e inclinação  $V_E/VCO_2$  também foram preditores de mortalidade. A presença de forame oval patente não foi preditor de sobrevida, tampouco o ganho de sobrevida em relação ao  $VO_2$  também não foi modificado por ele. Contrariamente, outro estudo com 103 paciente submetidos a um TECP basal e após 8 meses em média de acompanhamento (até 4,7 anos), demonstrou que um *shunt* direito-esquerdo induzido pelo exercício é, após análise multivariada, altamente preditivo de necessidade de transplante ou óbito na HAP (Oudiz RJ *et al*, 2010).

O aumento ventilatório em resposta à eliminação do  $CO_2$  é um achado característico nos pacientes com HAP e com ICC. Naqueles com ICC, a medida do excesso ventilatório tem valor preditor de eventos desfavoráveis. Analisando 84 pacientes com HAP (idiopática 36 e 48 associada a outras condições), que foram acompanhados por 5 anos, foi medido o excesso da ventilação pela variação da ventilação minuto ( $V_E$ ) e da eliminação pulmonar do monóxido de carbono ( $VCO_2$ ) ( $\Delta V_E/\Delta VCO_2$ ) no ponto de compensação respiratória e no pico do exercício e pelos valores de  $V_E/VCO_2$  no limiar

anaeróbico e no pico do exercício (Ferreira EV e *et al*, 2014). De acordo como uma análise de Kaplan-Meyer, 96,9% (IC 95%, 90,8 a 100%) dos pacientes estiveram livres de eventos relacionados à HAP se  $\Delta V_E/\Delta VCO_2$  no pico  $< 55$  combinado a  $\Delta VO_2/\Delta W > 5,5$  ml/min/Watt, demonstrando a importância da mensuração do excesso ventilatório no prognóstico dos pacientes com HAP.

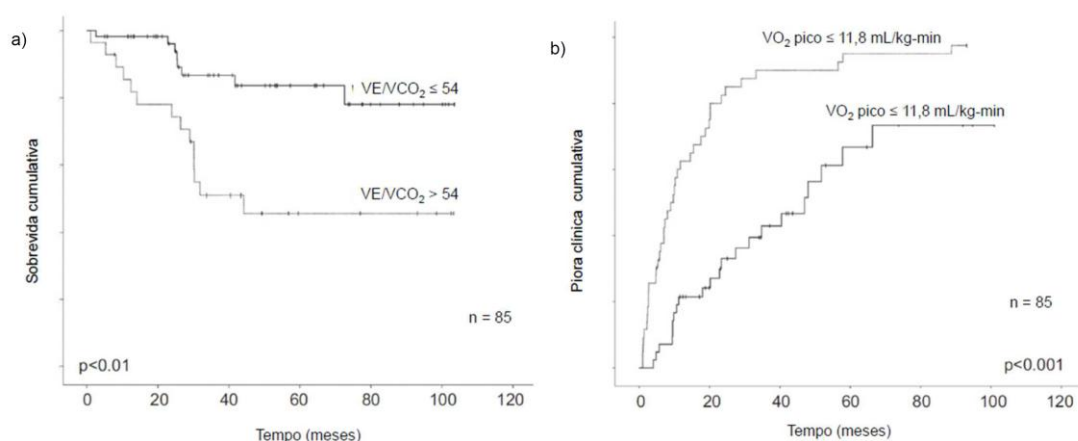


**Figura 6.** Curvas de sobrevida pela análise de Kaplan-Meyer em 86 pacientes com hipertensão arterial idiopática que realizaram TECP. a) Estratificação pela pressão arterial sistólica (PAS) no pico do exercício; b) Estratificação pelo consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) no pico do exercício. Adaptado de Wensel R *et al*, 2002.

Num estudo recente, os autores avaliaram a inclinação da linha de eficiência do VO<sub>2</sub> (OUES: *Oxygen Uptake Efficiency Slope*) em 98 pacientes com HAP (Ramos RP *et al*, 2014). Esta é uma variável que não é obtida diretamente, mas pode ser calculada a partir dos dados obtidos na maioria dos ergoespirômetros disponíveis. Ela representa a inclinação linear do VO<sub>2</sub> com transformação logarítmica do V<sub>E</sub> durante um exercício incremental, podendo refletir quanto o O<sub>2</sub> extraído da atmosfera é utilizado na medida em que progride o exercício. Os pacientes foram seguidos por até 6,5 anos, e na

análise multivariada o OUES foi melhor preditor de mortalidade que o  $VO_2$  máximo, a inclinação  $\Delta V_E/VCO_2$  e a  $\Delta VO_2/\Delta W$ . O ponto de corte da OUES com melhor acurácia foi 0,56/L/log  $V_E$  (Ramos RP *et al*, 2014).

As variáveis obtidas no TECP podem prognosticar, não somente mortalidade, mas também tempo para piora clínica. Esta inclui mortalidade por todas as causas, hospitalização por HAP não eletiva, início de prostaglandinas endovenosas, septostomia atrial, transplante pulmonar ou redução do TC6m em 15% em dois testes realizados no intervalo de 2 semanas combinada com piora da classe funcional. Num estudo com 136 pacientes com HAP (85 idiopática e 51 associada a outras condições), as variáveis identificadas na análise multivariada como preditoras da sobrevida em pacientes com HAP idiopática foram distância no TC6m e  $V_E/VCO_2$ . Adicionalmente, o único preditor do tempo para piora clínica foi o  $VO_2$  no pico (Deboeck G *et al*, 2012) (**Figura 7**). Os respectivos pontos de corte estabelecidos foram 11,6 ml/kg/min para o  $VO_2$ , 305 m para distância percorrida no TC6m e 54 para a  $V_E/VCO_2$ . Nenhuma variável do exercício foi associada ao prognóstico nos pacientes com HAP associada a outras condições.



**Figura 7.** Curvas de Kaplan-Meier em 85 pacientes com hipertensão arterial idiopática submetidos ao teste de exercício cardiopulmonar. a) Estratificação da sobrevida pela  $V_E/VCO_2$ ; b) Estratificação da piora clínica pelo  $VO_2$  no pico. Adaptado de Deboeck G *et al*, 2012.

Na HAP crônica, o  $VO_2$  máximo configura um índice de gravidade da doença. Está diminuído em pacientes com resistência vascular pulmonar total elevada e índice cardíaco reduzido, e está relacionada com a quantidade de leito vascular pulmonar funcional (Janicki JS *et al*, 1984). Em pacientes com HAP idiopática, o percentual do previsto do  $VO_2$  no pico correlaciona-se significativamente com a PMAP. Na medida em que há redução do  $P_{EF}CO_2$  no repouso, no limiar ventilatório e no pico do  $VO_2$ , ocorre uma diminuição proporcional do percentual do  $VO_2$  de pico e elevação da PMAP (Yasunobu Y *et al*, 2005).

No **Quadro 4**, estão listadas as variáveis do TECP úteis para a avaliação prognóstica e da gravidade em pacientes com HAP.



**Quadro 4.** Variáveis do teste de exercício cardiopulmonar úteis para avaliação da gravidade de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

VO<sub>2</sub> no pico (% previsto)

VO<sub>2</sub> no pico (ml/kg/min)

Limiar anaeróbio

Pulso de oxigênio no pico

P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub> no repouso

P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub> no limiar anaeróbio

P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub> na recuperação

Inclinação V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>

Inclinação  $\Delta$ VO<sub>2</sub>/ $\Delta$ W

Frequência cardíaca no pico

$\Delta$  Saturação de oxigênio (diferença entre pico do exercício e repouso)

Siglas: VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono; V<sub>E</sub>: ventilação minuto; VCO<sub>2</sub>: eliminação pulmonar de dióxido de carbono; W: Watt. Adaptado de Paolillo S *et al*, 2012.

### 1.10.3. Acompanhamento terapêutico

O TECP tem sido utilizado como um desfecho nos ensaios clínicos de terapêutica, avaliando a melhora na classe funcional, em resposta a diferentes tratamentos. Num estudo de 28 pacientes com HAP tratados com sildenafil ou placebo, observou-se melhora do VO<sub>2</sub> no pico, do pulso de O<sub>2</sub> no pico e da P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub> no grupo tratado e piora no grupo sem terapia (Oudiz RJ *et al*, 2007). Semelhantes foram os achados em outro estudo que avaliou a adição de sildenafil em pacientes que já utilizavam bosentana para HAP idiopática

(Hoeper MM *et al*, 2004). Houve ganho no grupo da bosentana em relação à distância percorrida no TC6m e ao  $VO_2$  no pico do exercício, mas este ganho não foi sustentado ou mesmo reduziu após, em média, 11,5 meses de acompanhamento. Quando foi adicionado o sildenafil, houve novo aumento da distância percorrida no TC6m e do  $VO_2$  no pico.

Em outro estudo foi avaliada a infusão prolongada de epoprostenol em 16 pacientes com HAP por TC6m e TECP seriados acompanhados por, em média  $19,5 \pm 7,5$  meses (Wax D *et al*, 1999). Houve melhora na carga de trabalho,  $VO_2$  e  $VO_2/FC$  no pico do exercício e aumento do desempenho no TC6m. Houve forte correlação entre os dois testes. Entretanto, neste estudo não foi avaliada a influência no prognóstico dos pacientes.

### **1.11. Fisiopatologia da intolerância ao exercício na hipertensão arterial pulmonar**

Os primeiros estudos sobre a fisiologia da circulação pulmonar no exercício observaram que no esforço leve há aumento do DC com discreto aumento da PAP, acompanhado por uma redução compensatória da RVP por vasodilatação passiva. No indivíduo saudável, para um aumento de quatro vezes no DC há somente uma elevação de duas vezes na PAP (Waxman AB, 2012). No exercício em posição ereta, o volume sistólico aumenta inicialmente em 20 a 50% devido à elevação do inotropismo cardíaco e do aumento do retorno venoso, atingindo um platô aproximadamente a 50% do pico do  $VO_2$ . A FC eleva-se linearmente durante o exercício incremental na medida em que o

tônus vagal diminui. A elevação da extração do O<sub>2</sub> também contribui para o aumento do VO<sub>2</sub>.

A maioria dos pacientes com HAP tem capacidade de exercício reduzida, o que leva à queixa de dispneia e/ou fadiga. Como são sintomas inespecíficos é frequente que haja subdiagnóstico ou diagnóstico tardio. Assim, a avaliação do desempenho ao exercício tem papel fundamental no diagnóstico desta doença.

Embora existam muitos estudos recentes, o padrão cardiorrespiratório tradicional de pacientes com HAP durante o exercício já foi descrito há muitos anos atrás (**Tabela 1**). A causa da intolerância aos esforços na HAP ocorre por múltiplos mecanismos fisiopatológicos, cujas efetivas contribuições, isoladas ou em conjunto, são desconhecidas.

**Tabela 1.** Padrão de alteração nas variáveis medidas no TECP em pacientes com HAP.

Variável	Alteração observada na HAP
VO <sub>2</sub> pico	Reduzido (+)
P <sub>EF</sub> CO <sub>2</sub> no repouso	Reduzido (++)
P <sub>EF</sub> CO <sub>2</sub> no limiar anaeróbio	Reduzido (++)
V <sub>EM</sub> /V <sub>C</sub> durante o exercício	Aumentado (+)
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> inclinação durante exercício	Aumentado (++)
Saturação de oxigênio durante o exercício	Reduzida (+)
Gradiente alvéolo-arterial durante o exercício	Aumentado (++)

Siglas: VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub>: pressão expiratória final de dióxido de carbono; VCO<sub>2</sub>: eliminação pulmonar de dióxido de carbono; V<sub>EM</sub>/V<sub>C</sub>: volume de espaço morto como fração do volume corrente; V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>: equivalente respiratório para o dióxido de carbono. Adaptado de Paolillo S *et al*, 2012.

### 1.11.1. Mecanismos cardiocirculatórios

Provavelmente o mecanismo que mais contribui para intolerância ao exercício na HAP é a impossibilidade de aumentar o DC durante o exercício, causada pela insuficiência ventricular direita (Deboeck G *et al*, 2004). Após a evolução natural da HAP por longo tempo, ocorrem alterações patológicas subjacentes na vasculatura pulmonar, tais como proliferação e fibrose da camada íntima, hipertrofia da média e trombose *in situ*. Num estágio mais precoce, estas lesões podem estar confinadas as pequenas artérias. Com a progressão para os vasos maiores, há redução da complacência e aumento da elastância do sistema vascular pulmonar. Esta elevação da resistência precipita um aumento da pós-carga do VD e conseqüente aumento do seu trabalho.

Num estágio de comprometimento moderado a grave, ocorre elevação da RVP mesmo no repouso, o que antes ocorria somente ao exercício. Tanto PAP e RVP aumentam no exercício pela dificuldade de vasodilatação e recrutamento dos vasos pulmonares. Num estudo clássico foi demonstrado que em pacientes com HAP não há a redução esperada na RVP e, na verdade, ocorre um abrupto aumento da PAP (Laskey EK *et al*, 1993). Com aumento na pressão a jusante e redução da contratilidade miocárdica, há o mecanismo compensatório de taquicardia, que encurta o tempo de enchimento e, portanto, também a pré-carga do VD. O menor volume sistólico disponível para distender o leito vascular pulmonar pode aumentar a RVP (Wonisch M *et al*, 2005). Um aumento significativo da FC provoca isquemia do VD e conseqüente piora de sua disfunção. Um estudo que comparou 28 pacientes com HAP e 18 pacientes com ICE que tinham  $VO_2$  menor que 15 ml/kg/min demonstrou que a

resposta do volume sistólico no pico do exercício foi significativamente pior nos pacientes com HAP (-14 ml,  $P=0,01$ ) (Groepenhoff H e *et al*, 2010). Isto foi compensado por uma maior inclinação da linha da FC em relação a  $VO_2$  (0,03 ml/batimento;  $P=0,001$ ), evidenciando uma resposta da FC mais pronunciada na HAP em comparação à ICE.

O  $VO_2$  é o parâmetro que essencialmente define a limitação ao exercício que é resultante de anormalidades no sistema cardiorrespiratório. É normalmente reduzido em pacientes com HAP e tem associação com a gravidade da doença. Quando a RVP é elevada, ou não diminui adequadamente ao exercício, há bloqueio no débito cardíaco do VD, reduzindo a pré-carga do VE e logo o volume sistólico (VS). Isto cria um ciclo vicioso de diminuição adicional do DC. Como o DC do VD é igual ao do VE e representa o fluxo sanguíneo pulmonar, tem associação com o  $VO_2$ , que, portanto, tem seu aumento limitado no exercício em pacientes com HAP.

Algumas substâncias podem estar envolvidas neste processo, tais como as catecolaminas, aumentando diretamente a RVP e estimulando a glicólise na musculatura esquelética, e a interleucina-6, atuando como um mediador entre a produção de outras citocinas e a contração muscular esquelética (Salvi SS, 1999; Steiner MK *et al*, 2009). Há evidências experimentais entre aumento da interleucina-6, **inflamação, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca**.

#### *Mecanismos relacionados às trocas gasosas*

As alterações nos gases sanguíneos também estão implicadas nos mecanismos de limitação ao exercício. A redução da  $PaCO_2$  é fortemente

associada a um pior prognóstico; já a hipoxemia incrivelmente tem um impacto menor (Hoeper M *et al*, 2007). A resposta ventilatória elevada adicionalmente à redução da perfusão de alvéolos bem ventilados é característica na HAP (Sun XG *et al*, 2001). Isto é acompanhado pela redução do recrutamento vascular pulmonar. A perfusão ineficiente ocasiona um aumento do desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão pulmonar (V/Q) e do  $V_{EM}/V_C$  funcional, comprometendo a troca gasosa (Ferrazza AM *et al*, 2009). Conseqüentemente, há redução da  $P_{EF}CO_2$  em repouso e que se acentua no exercício (Yasunobu Y *et al*, 2005). Além do desequilíbrio V/Q, a hipoxemia e a hipocapnia são relacionadas à dificuldade da difusão dos gases e à redução da pressão parcial do oxigênio no sangue venoso ( $PvO_2$ ). Também pode ocorrer *shunt* direito-esquerdo pelo aumento da diferença arteriovenosa relacionada ao baixo DC e à redistribuição do fluxo sanguíneo pela abertura do forame oval patente e por um *shunt* intrapulmonar (Sun X *et al*, 2001).

A dessaturação durante o exercício também pode indicar um aumento da extração de  $O_2$  devido ao DC inadequado em resposta à demanda circulatória periférica. A hipoxemia estimula os corpos carotídeos a aumentar o *drive* respiratório, provocando mais dispneia.

O inadequado transporte de  $O_2$  relacionado ao baixo DC provoca acidose láctica. O aumento do  $H^+$  relacionado à acidose é tamponado pelo bicarbonato, levando à formação e liberação de  $CO_2$ . A deficiência no  $VO_2$  causa dependência do metabolismo anaeróbico e maior produção de  $CO_2$  em relação ao  $VO_2$ . Próximo ao limiar anaeróbico há um aumento adicional da

produção de CO<sub>2</sub> pela dissociação entre o bicarbonato e o ácido láctico, estimulando mais a ventilação.

A capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>) foi avaliada num estudo com 79 pacientes, sendo detectada redução (menos que 80% do previsto) em aproximadamente 75% dos casos (Sun XG *et al*, 2003). Houve correlação direta com o VO<sub>2</sub> no pico, o VO<sub>2</sub> no limiar anaeróbio, o pulso de O<sub>2</sub> no pico e o trabalho no pico, bem como correlação inversa com a capacidade funcional. Não se detectou associação com os parâmetros hemodinâmicos no repouso. Outro estudo avaliou os componentes responsáveis pela redução da capacidade de difusão. Houve a diminuição da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar e também do volume de sangue capilar pulmonar, que é o volume de sangue que participa da troca com o gás alveolar. Na HAP, a redução na DL<sub>CO</sub> foi atribuída então à redução do leito vascular pulmonar e à distribuição ventilatória ineficiente. Histologicamente, isto é explicado pela muscularização das pequenas artérias, pelo espessamento da camada íntima e pela redução do leito vascular periférico. Entretanto, é desconhecido se a redução difusional tem participação na intolerância ao exercício (Steenhuis LH *et al*, 2000).

#### *1.11.2. Mecanismos ventilatórios*

Um dos critérios para HAP idiopática é a exclusão de doenças pulmonares de base, tanto obstrutivas quanto restritivas. Do ponto de vista da mecânica respiratória, o padrão de alteração mais comum pela própria HAP é restritivo. Num estudo com 79 pacientes com HAP houve, em média, redução

leve mas significativa na capacidade vital forçada (CVF), no volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), na ventilação voluntária máxima (VVM) e no volume alveolar efetivo. Cerca de 50% destes pacientes tinham CVF reduzida, mas o diagnóstico de restrição ocorreu em cerca de um quarto deles. Nenhum dos achados explicava a dispneia destes pacientes, já que no esforço há menor  $V_E/VVM$  e maior reserva ventilatória em relação aos controles. Já a pequena diferença entre a capacidade pulmonar total (CPT) medida por pletismografia e o volume alveolar (VA) medido pela técnica de eliminação do nitrogênio é uma forte evidência contra a má distribuição da ventilação. O índice de Tiffenau foi universalmente normal, excluindo obstrução ao fluxo aéreo pelo menos nas vias centrais. E o fato do  $VEF_1/CVF$  raramente ser elevado, associado à relação  $VEF_1/VVM$  não estar acima de 40, torna improvável um aumento da retração elástica, como é visto nas doenças intersticiais. As supostas causas do achado de restrição podem decorrer da cardiomegalia e do aumento das artérias pulmonares, as quais comprimem os pulmões. Adicionalmente, como a expansão pulmonar depende da distensibilidade (complacência) de todos os tecidos, incluindo a vasculatura pulmonar, o enrijecimento das pequenas artérias na periferia do pulmão pode ser um importante fator na redução dos volumes pulmonares (Sun XG *et al*, 2003).

Em até 80% dos casos pode ser detectada limitação ao fluxo aéreo periférica leve a moderada. Em 22 pacientes com HAP idiopática foi estudada a resposta aguda ao salbutamol (200  $\mu$ g). Houve aumento do  $VEF_1$  e do fluxo expiratório forçado (FEF) 50%, embora a resistência das vias aéreas não tenha



modificado (Spiekerkoetter E *et al*, 2002). A PAP não se modificou, o DC e a saturação da oxihemoglobina no sangue venoso misto ( $S_vO_2$ ) aumentaram significativamente e a RVP reduziu. Isto provavelmente se deve ao efeito inotrópico positivo do salbutamol, bem como à vasodilatação das artérias pulmonares cujas células musculares lisas possuem  $\beta$ -receptores. O aumento da  $S_vO_2$  foi menor que o DC, pois o salbutamol provavelmente aumentou o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Também houve aumento da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $PaO_2$ ) arterial, bem como melhora do gradiente alvéolo-arterial de  $O_2$ .

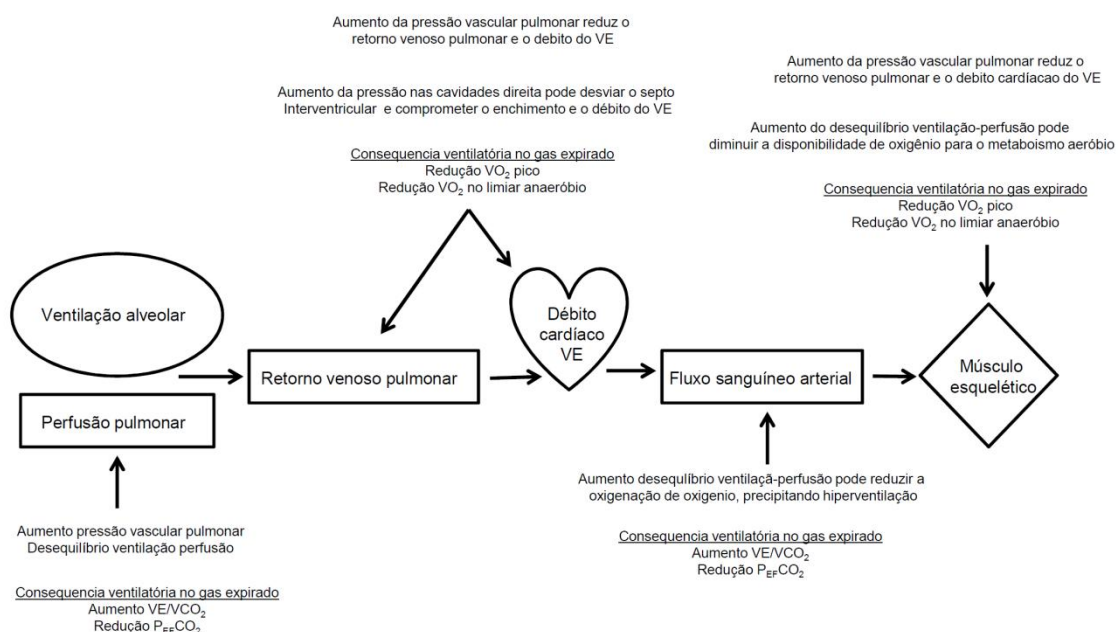
Há íntima relação entre o volume pulmonar e a circulação pulmonar (Craemer K *et al*, 1998). Considerando a proximidade entre a vasculatura pulmonar e as vias aéreas periféricas, é possível que a última possa ser afetada por compressão ou por mediadores que aumentam o tônus ou causam proliferação muscular lisa, causando aumento da resistência ao fluxo aéreo (Lai YL *et al*, 1991). Em grande volume pulmonar, há compressão dos vasos, diminuindo o seu calibre e aumentando a RVP. Por outro lado, em pequeno volume pulmonar ocorre a redução da tração radial pelo parênquima pulmonar circundante e diminuição dos vasos extra-alveolares. Além disto, pequenos volumes estão associados à atelectasia e hipóxia regional, o que causa vasoconstrição hipóxica. Um estudo multicêntrico com 171 pacientes com HAP idiopática demonstrou achados compatíveis com obstrução das vias aéreas. Embora a CPT fosse semelhante aos controles e ao previsto, houve aumento do volume residual, aumento da relação VR/CPT e redução do  $VEF_1$ , além de redução da capacidade inspiratória, configurando sinais de alçapamento

aéreo. A limitação ao fluxo aéreo foi mais pronunciada a baixos volumes pulmonares. O  $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$  e  $FEF_{75}$  foram reduzidos em 18%, 34% e 54% em relação aos previstos e em 11%, 37% e 44% em relação aos controles. Não houve correlação entre os sinais de limitação ao fluxo aéreo e as alterações hemodinâmicas, exceto a correlação entre PMAP e relação VR/CPT. Pode-se especular que o aumento da produção de citocinas e mediadores de crescimento na vasculatura pulmonar pode também causar proliferação na via aérea adjacente. Caso a avaliação de pacientes com HAP seja limitada a  $VEF_1/CVF$  ou a resistência total, muitos casos de obstrução das vias aéreas podem não ser identificados (Meyer FJ *et al*, 2002).

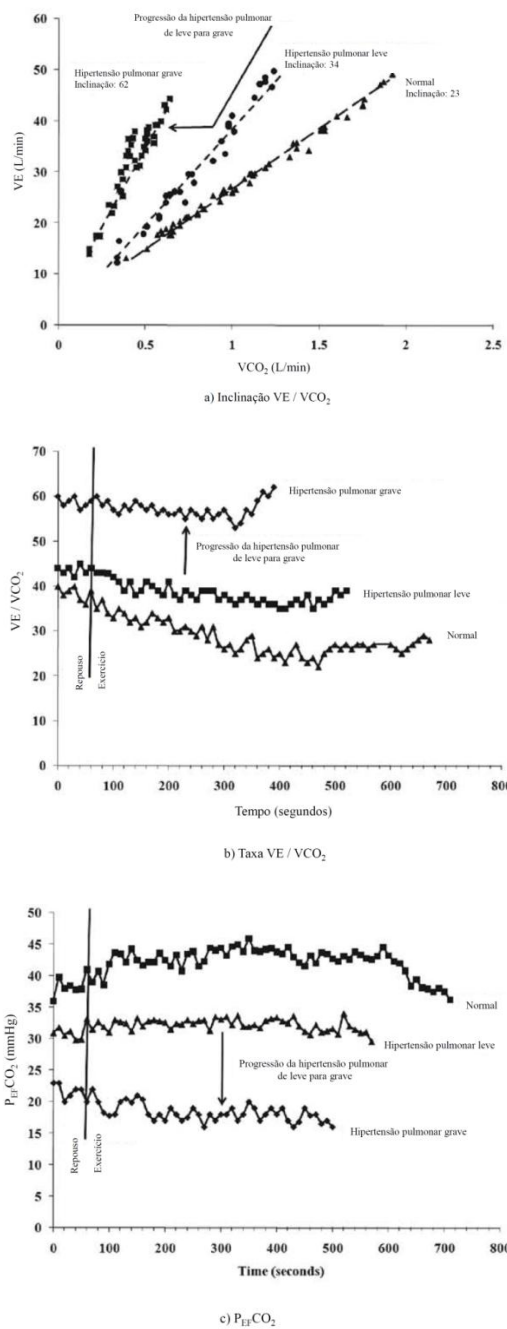
É necessário considerar que o comprometimento da via aérea na HAP pode ser somente um epifenômeno. O mecanismo patogênico principal está relacionado à disfunção endotelial, incluindo o óxido nítrico, a endotelina e as prostaglandinas. Sabe-se que todos estes mediadores têm efeito no sistema brônquico. A endotelina-1 mimetiza vários fatores da asma, como broncoespasmo, remodelamento da via aérea, recrutamento de células inflamatórias, edema e secreção de muco. Por outro lado, o bloqueio do receptor B da endotelina causa broncodilatação (Martin C *et al*, 2000).

A resposta ventilatória ao exercício é intimamente relacionada à taxa de eliminação de  $CO_2$  pelos pulmões (**Figura 8**). Um aumento no  $V_E$  é necessário para eliminar uma quantidade de  $CO_2$  quando sua pressão parcial está regulada num ponto inferior e a fração de espaço morto está aumentada, como ocorre na HAP. A  $V_E/V_{CO_2}$  é um reflexo da ventilação ineficiente durante o exercício. Num gráfico que associa a  $V_E$  e a  $V_{CO_2}$ , observa-se que a inclinação

da curva é mais íngreme em pacientes com HAP (**Figura 9**). Isto se deve ao desequilíbrio V/Q e ao aumento do  $V_{EM}/V_C$ , resultando numa anormalidade da pressão parcial de  $CO_2$ , que estimula uma resposta ventilatória exagerada (D'Alonzo GE *et al*, 1987). Isto fica demonstrado pela redução anormal da  $P_{EF}CO_2$ . Quanto mais grave é a doença, mais inclinada é a curva e menor a  $P_{EF}CO_2$ . Nos pacientes com HAP induzida pelo exercício há redução na capacidade de exercício demonstrado pelo baixo  $VO_2$ , em relação a indivíduos saudáveis. Não há diferença na eficiência ventilatória entre indivíduos hígidos e pacientes com HAP induzida pelo exercício, enquanto que aqueles com HAP já em repouso tem  $V_E/VCO_2$  maior que ambos (Tolle JJ e *et al*, 2008). Outro estudo observou que nos pacientes com HAP grave, a taxa  $V_E/VCO_2$  correlaciona-se significativamente com a resistência vascular pulmonar, mas não com a PMAP nem com o índice cardíaco (Ting H *et al*, 2001).



**Figura 8.** Impacto da fisiopatologia da hipertensão pulmonar nas alterações ventilatórias do gás expirado. Adaptado de Arena R *et al*, 2010. Siglas:  $VO_2$ : consumo de oxigênio;  $V_E/VCO_2$ : equivalente respiratório para o dióxido de carbono;  $P_{EF}CO_2$ : pressão expiratória final de dióxido de carbono.



**Figura 9.** Exemplo de resposta ventilatória no gás expirado em indivíduos hígidos e pacientes com hipertensão pulmonar. a) Inclinação  $V_E/VCO_2$ ; b) Taxa  $V_E/VCO_2$ ; c)  $P_{EF}CO_2$ . Adaptado de Arena R *et al*, 2010. Siglas:  $V_E/VCO_2$ : equivalente respiratório para o dióxido de carbono;  $P_{EF}CO_2$ : pressão expiratória final de dióxido de carbono.

Diversos processos fisiopatológicos subjacentes explicam a hiperventilação que ocorre nos pacientes com HAP (**Quadro 5**). O principal mecanismo parece ser compensatório, secundário ao aumento da ventilação do espaço morto, como ocorre na ICE, indicando ineficiência ventilatória. A acidose láctica progressiva (que ocorre além do ponto em que a reserva de bicarbonado não é totalmente suficiente para tamponar o  $H^+$ ) ocasiona um estímulo adicional à hiperventilação em menores intensidades de exercício. A abertura do forame oval, que ocorre em até um quarto dos pacientes, pode ocasionar um shunt direito-esquerdo, expondo os corpos carotídeos a uma sobrecarga de  $H^+$ , que pode ocorrer em graus variados de hipoxemia. A observação da redução de ambos  $P_{EF}CO_2$  e  $PaCO_2$  sugere também o papel do aumento do tônus simpático (Naeije R & van de Borne P, 2009). Outros fatores não metabólicos incluem fraqueza dos músculos respiratórios, estímulo dos ergoreceptores e aumento das pressões no ventrículo direito e artéria pulmonar (Ramos RP *et al*, 2014). O aumento da quimiossensibilidade também contribui para a hiperventilação na HAP (Naeije R & van de Borne P, 2009).

**Quadro 5.** Marcadores e causas de hiperventilação na hipertensão arterial pulmonar

Marcadores	Causas
<i>Variáveis relacionadas ao débito cardíaco</i>	
Acidose láctica	Dificuldade de enchimento do VE por aumento do volume diastólico final do VD e oposição das mudanças no outro ventrículo
$\uparrow VCO_2$	Dificuldade de enchimento do VE pela redução do volume sistólico do VD relacionado ao aumento da resistência vascular pulmonar
<i>Variáveis relacionadas a hipoxemia arterial</i>	
$\uparrow P_{EF}O_2$	Desequilíbrio ventilação/perfusão Hiperventilação
$\downarrow P_{EF}CO_2$	Shunt direito-esquerdo Hiperventilação $\uparrow$ atividade quimiorreflexa
$\downarrow SaO_2$	Unidades de baixo V/Q Baixa $PvO_2$ Shunt direito-esquerdo
$\uparrow$ Gradiente A-a $O_2$	Unidades de baixo V/Q Difusão alvéolo-capilar baixa
$\uparrow V_{EM}/V_C$ funcional	Recrutamento ineficiente do leito vascular pulmonar

VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito;  $VCO_2$ : eliminação pulmonar de dióxido de carbono;  $P_{EF}O_2$ : pressão expiratória final de oxigênio;  $P_{EF}CO_2$ : pressão expiratória final de dióxido de carbono;  $SaO_2$ : saturação arterial da oxihemoglobina; V/Q: ventilação/perfusão;  $PvO_2$ : pressão parcial de oxigênio no sangue venoso; Aa: alvéolo-arterial;  $V_{EM}/V_C$ : espaço morto/volume corrente. Adaptado de Paolillo S *et al*, 2012.

O dano na musculatura respiratória é outro mecanismo potencial, mas há dúvida se pode ser uma das causas de limitação ao esforço. Em pacientes com HAP, há redução da força dos músculos respiratórios (Kabitz HJ *et al*, 2008). Já foi identificado em pacientes com ICC que a ventilação ineficiente é em parte associada à redução da força muscular respiratória. Num estudo com 37 pacientes com HAP idiopática constatou-se que a  $P_{Im\acute{a}x}$  e a  $P_{Em\acute{a}x}$  estavam reduzidas em relação aos controles, ambas com correlação linear (Meyer FJ *et al*, 2005). Esta redução foi independente de variáveis hemodinâmicas,  $DL_{CO}$ , gases sanguíneos ou de achados do TECP.  $P_{Im\acute{a}x}$  e  $P_{Em\acute{a}x}$  não se associaram à classe funcional da Organização Mundial da Saúde. Interessantemente, na HAP ocorre redução paralela da  $P_{Im\acute{a}x}$  e da  $P_{Em\acute{a}x}$  semelhante ao que se constata na DPOC, mas diferente da ICC onde a diminuição da  $P_{Im\acute{a}x}$  é mais pronunciada do que a da  $P_{Em\acute{a}x}$  (Laghi E *et al*, 2003). A pressão nos primeiros 100 milissegundos da inspiração, chamada  $P_{0,1}$ , foi mais elevada nos pacientes porém sem atingir significância estatística, mas a razão  $P_{0,1}/P_{Im\acute{a}x}$  foi significativamente maior nos pacientes com HAP do que nos controles (Meyer FJ *et al*, 2005). A ativação dos músculos inspiratórios, incluindo o diafragma, é promovida por estímulo ventilatório ou neural central, que é avaliado indiretamente pela medida da  $P_{0.1}$ . Neste estudo, o aumento da razão  $P_{0.1}/P_{Im\acute{a}x}$  é um indicativo de aumento do estímulo ventilatório. A controvérsia é se a fraqueza da musculatura respiratória é causa da limitação ao exercício ou uma consequência da sobrecarga crônica destes músculos.

Num estudo experimental foi verificado que a HAP induz fraqueza e atrofia seletivas das fibras musculares do diafragma. Há elevação dos marcadores de proteólise das fibras musculares. Embora a redução do DC na HAP grave possa levar a uma hipoperfusão do diafragma, é improvável que tamanha atrofia muscular diafragmática seja apenas um mecanismo adaptativo. Também foi observada redução de cerca de 30% na capacidade geradora de força do diafragma, mas não da musculatura periférica, denotando que é um processo localizado, e não parte de uma fraqueza muscular generalizada. Isto torna improvável que mediadores sistêmicos sejam os responsáveis pela disfunção diafragmática. Hipotetizou-se, então, que os músculos respiratórios não conseguem se adaptar ao aumento da demanda ventilatória requerida na HAP, conduzindo à marcada fraqueza diafragmática (de Man FS *et al*, 2011).

Outro estudo que avaliou a função dos músculos respiratórios na HP incluiu 35 pacientes com HAP e 6 com HPTC. Foram realizados testes volitivos (PI<sub>máx</sub>, PE<sub>máx</sub>, pressões diafragmáticas e por aspiração nasal - *sniff*) e não volitivos (pressão na boca e transdiafragmática durante estimulação magnética anterior e bilateral do nervo frênico). Nos testes não volitivos fica mais evidente a redução da força dos músculos respiratórios dos pacientes com HP em relação aos controles, atingindo uma redução de 34%. Como os testes volitivos dependem da colaboração do paciente para um esforço máximo, os não volitivos são necessários para o diagnóstico definitivo de fraqueza muscular. Além disto, foi observada uma associação entre os resultados do TC6m e a força muscular inspiratória (Kabitz HJ *et al*, 2008).



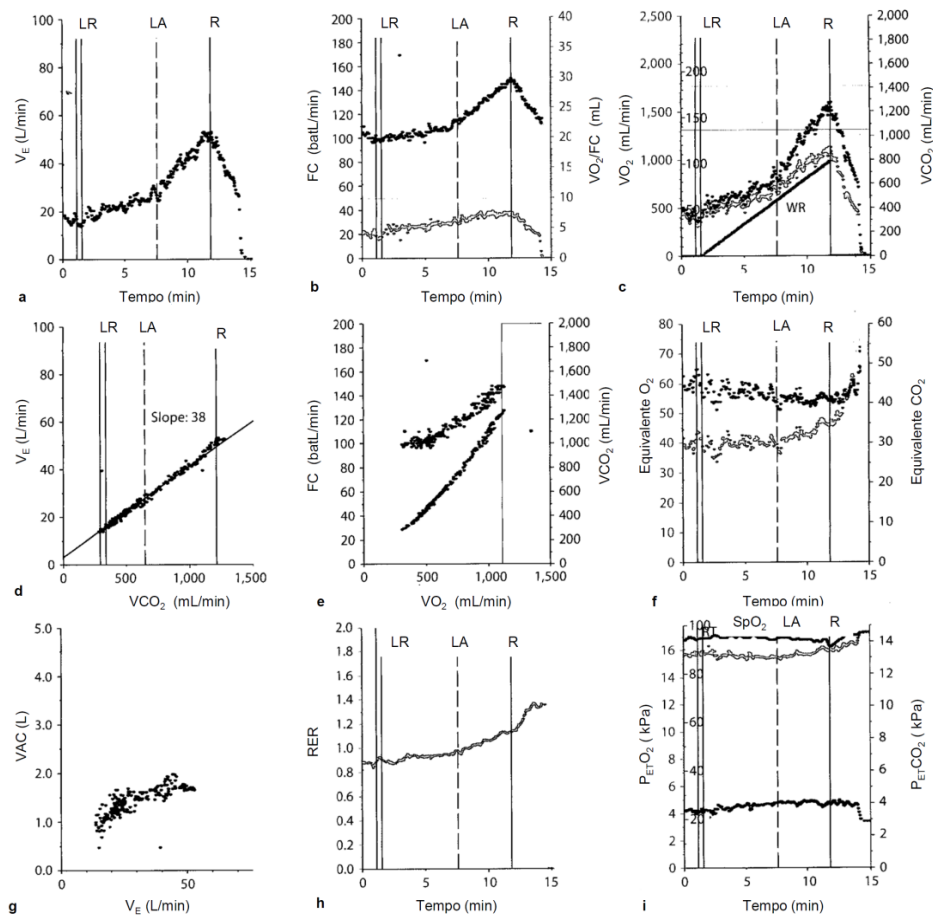
Enfim, a intolerância ao exercício é caracteristicamente multifatorial em pacientes com HAP. Entre os mecanismos potenciais já investigados, estão o aumento da resposta ventilatória, o comprometimento da mecânica pulmonar, o prejuízo da musculatura periférica e a redução na oferta de oxigênio (Ramos RP *et al*, 2014). Especificamente, anormalidades na inclinação do  $V_E/V_{CO_2}$  e no  $P_{EF}CO_2$  são altamente sugestivas de vasculopatia pulmonar, seja HAP ou HP secundária à ICC, DPOC, doença pulmonar intersticial ou associada à doença difusa do tecido conectivo (Guazzi M *et al*, 2012). Estas alterações durante o exercício refletem o grau de elevação da pressão na artéria pulmonar e conseqüentemente a gravidade da doença (Fletcher GF *et al*, 2013). Pacientes acometidos por doença vascular pulmonar, independente do mecanismo, tipicamente apresentam significativo comprometimento da capacidade aeróbia, que se associa à gravidade da doença.

No **Quadro 6** estão resumidas as anormalidades cardiorrespiratórias durante o exercício em portadores de HAP, e na **Figura 10** está apresentado um exemplo de TECP num paciente com esta doença.

**Quadro 6.** Anormalidades cardiorrespiratórias em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e respectivas consequências durante o teste de exercício cardiopulmonar

Anormalidades cardiorrespiratórias	Consequências durante TECP
Débito cardíaco baixo	Carga de trabalho máxima baixa VO <sub>2</sub> no pico baixo Limiar anaeróbio precoce $\Delta\text{VO}_2 / \Delta W$ anormalmente baixo*
Retardo no aumento do fluxo sanguíneo pulmonar no início do exercício	Retardo na cinética do aumento da VO <sub>2</sub> durante o exercício
Reserva cronotrópica baixa	FC em repouso elevada e FC máxima baixa
Volumes sistólico baixo em repouso e no exercício	Pulso de O <sub>2</sub> baixo
Hiperventilação	Aumento taxa e da inclinação da V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>
Ventilação do espaço-morto aumentada	Redução da P <sub>EF</sub> CO <sub>2</sub>
Shunt fisiológico elevado e SvO <sub>2</sub> baixa	Hipoxemia induzida pelo exercício
Anormalidades nos músculos esqueléticos	Limiar aeróbio precoce Fadiga excessiva nas pernas

Siglas: TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; W: watt; FC: frequência cardíaca; V<sub>E</sub>: ventilação minuto; VCO<sub>2</sub>: eliminação pulmonar de dióxido de carbono; P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub> : pressão expiratória final de dióxido de carbono. Adaptado de Provencher S *et al*, 2012.



**Figura 10.** Exemplo de um teste de exercício cardiopulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Os principais achados são consumo de oxigênio reduzido no pico do exercício (**c,e**); carga máxima de trabalho reduzida (**c**); resposta cronotrópica baixa (**b**); limiar anaeróbio em 60% do pico do consumo de oxigênio mas em 30% do seu previsto (determinado em **a, e, f** e **i**); hiperventilação evidenciada pelo aumento da relação entre volume minuto e eliminação do gás carbônico (**d**), elevação do equivalente de gás carbônico (**f**), e baixa concentração de gás carbônico no final da expiração (**i**); e uma pequena redução da saturação periférica de oxigênio (**i**). Também são apresentados os gráficos relacionados à ventilação e ao coeficiente de troca gasosa (**g** e **h**). Adaptado de Provencher S *et al*, 2012.

### 1.11.3. Hiperinsuflação pulmonar dinâmica na hipertensão arterial pulmonar

Os pacientes com HAP frequentemente apresentam limitação leve ao fluxo aéreo (Meyer FJ *et al*, 2002; Spiekerkoetter E *et al*, 2002; Sun XG *et al*, 2003). Os mecanismos da obstrução ao fluxo aéreo na HAP não são bem conhecidos. Possíveis explicações são a obstrução mecânica da via aérea pelos capilares pulmonares dilatados ou o efeito do remodelamento vascular incluindo a camada adventícia adjacente à via aérea. A gravidade do comprometimento hemodinâmico pode não explicar completamente os sintomas e a limitação ao esforço dos pacientes com HAP. Por isto, novos mecanismos têm sido estudados.

As consequências da obstrução das vias aéreas têm sido bem descritas em pacientes com DPOC. Embora o comprometimento seja discreto em repouso, ele pode se tornar mais importante no esforço. Há alterações dos volumes pulmonares durante o exercício com alçapamento aéreo e consequente dificuldade de expansão durante o  $V_C$ . A diminuição da capacidade inspiratória (CI) que, congrega o  $V_C$  e o volume de reserva inspiratório, é acompanhada pelo aumento do volume pulmonar no final da expiração durante o exercício, o que é um achado típico da hiperinsuflação dinâmica (HD) (O'Donnel DE *et al*, 2001). Alterações na CI durante o exercício também foram descritas em pacientes com fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca (O'Donnel DE *et al*, 1998; Papazachou O *et al*, 2007). A medida da CI em repouso e no exercício máximo pode ser feita de maneira confiável no TECP. Os valores de  $V_C/CI$  e de  $CI/CPT$  são resultados sensíveis para utilização como medidas da reserva ventilatória no exercício (Johnson BD *et al*,

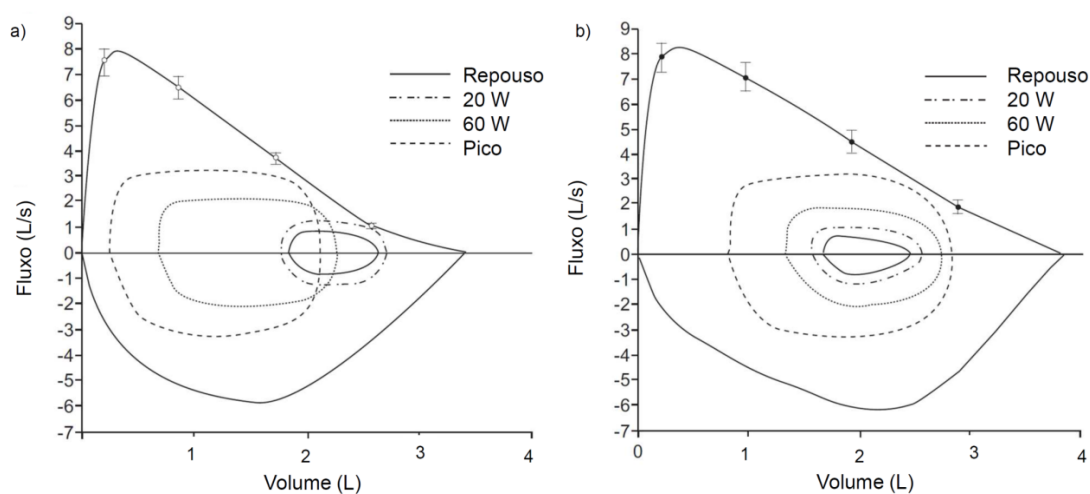
1999). A redução da CI no repouso pode ser consequência da diminuição da musculatura inspiratória. Durante o exercício os pacientes com HP demonstram redução significativa da CI sem utilização máxima da reserva respiratória ou sinais de fadiga da musculatura respiratória, o que é corroborado pelos níveis estáveis de PaCO<sub>2</sub> durante o esforço, pois a causa pode ser relacionada a HD (Kabitz HJ *et al*, 2008).

Num estudo com 61 pacientes com HP pré-capilar, comparados com 21 pacientes com DPOC, 39 pacientes com fibrose pulmonar e 38 indivíduos hígidos, foram analisadas as curvas fluxo-volume durante o TECP. A CI no repouso foi reduzida nos pacientes com HP, DPOC e fibrose pulmonar em relação aos controles. Em pacientes com DPOC observou-se redução na CI de  $2,6 \pm 0,8$  L em repouso para  $2,0 \pm 0,7$  L no exercício máximo. Em pacientes com HP também foi evidenciada redução significativa na CI de  $2,3 \pm 0,6$  L no repouso a  $2,1 \pm 0,6$  L no exercício máximo, enquanto em indivíduos hígidos e em pacientes com fibrose pulmonar a CI ficou estável. Os níveis de redução da CI foram associados à classe funcional. Entretanto, nos pacientes com HP, houve fraca correlação negativa entre a modificação na CI e o VO<sub>2</sub> no pico do exercício ( $r=-0,29$ ,  $p=0,01$ ), e a RVP ( $r=-0,27$ ,  $p=0,02$ ) (Richter MJ *et al*, 2012).

Num estudo que incluiu 31 pacientes com HAP, 6 com HPTC e 31 controles foram avaliados a função dos músculos respiratórios através de testes volitivos (pressões máximas estáticas, pressão nasal ao fungar, pressão transdiafragmática) e não volitivos (pressão transdiafragmática durante o estímulo magnético do nervo frênico anterior e bilateral). A força da musculatura respiratória foi significativamente menor nos pacientes com HAP

do que nos controles e a distância no TC6m foi associada aos resultados destes parâmetros avaliados (Kabitz HJ *et al*, 2008).

Em outro estudo foram avaliados 25 pacientes com HAP e 10 controles hígidos em relação à presença de hiperinsuflação dinâmica através do TECP (Laveneziana P *et al*, 2013). Em média os pacientes com HAP demonstraram redução da CI (0,15 L) enquanto que nos controles houve aumento (0,45 L). Adicionalmente, verificou-se que havia pacientes com HAP que hiperinsuflaram no exercício (60%), com queda da CI em média de 0,5 mL, e outros que não demonstraram este comportamento (40%) (**Figura 11**). Os pacientes com HAP, em comparação com os controles, apresentaram maior intensidade de dispneia, menor reserva respiratória e ventilação ineficiente com maior frequência.



**Figura 11.** Curvas fluxo-volume em repouso e durante um teste de exercício incremental em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. a) Curva indicando hiperinsuflação pulmonar. b) Curva não demonstrando hiperinsuflação pulmonar. Observa-se redução significativa da capacidade inspiratória durante o exercício nos pacientes com HAP que hiperinsuflam em comparação com os que não hiperinsuflam. Adaptado de Laveneziana P *et al*, 2013.

Enfim, a hiperinsuflação dinâmica aumenta a carga inspiratória mecânica que os músculos respiratórios têm que superar para promover a ventilação minuto, coloca o diafragma em posição de desvantagem mecânica e reduz a possibilidade do volume corrente expandir apropriadamente durante o exercício. A hiperinsuflação dinâmica é identificada pela redução na CI durante o exercício. Entretanto, uma queda da CI pode corresponder tanto ao aumento do volume pulmonar expiratório final, indicando hiperinsuflação propriamente dita, como a uma queda da CPT em pacientes que apresentam ou desenvolvem fraqueza da musculatura inspiratória. Os estudos em pacientes com HAP que avaliaram concomitantemente os músculos respiratórios e sinais da hiperinsuflação dinâmica são escassos. Uma pesquisa recente com uma amostra reduzida de 10 pacientes com HAP idiopática ou hereditária utilizou, além do TECP, a medida da pressão esofágica visando aferir a complacência do sistema respiratório (Laveneziana P *et al*, 2015). Os resultados demonstraram que a força dos músculos inspiratórios é preservada em pacientes com HAP e que ocorre hiperinsuflação verdadeira, a qual contribui para a dispneia dos pacientes.

## JUSTIFICATIVA



## 2. JUSTIFICATIVA

A maioria dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresenta dispneia e redução da tolerância ao esforço físico. Os mecanismos que causam dispneia em pacientes com hipertensão arterial pulmonar tradicionalmente são associados às alterações hemodinâmicas, sobretudo a impossibilidade de aumentar o débito cardíaco durante o esforço a níveis que satisfaçam as necessidades metabólicas.

Anormalidades da mecânica respiratória têm sido aventadas como possível contribuinte na etiologia da dispnéia ao exercício nestes pacientes. Há evidência de que alterações nos fluxos aéreos a baixos volumes são frequentes, sugerindo a possibilidade de um padrão fisiopatológico obstrutivo. A identificação de limitação ao fluxo expiratório faz sugerir a possibilidade que, ao exercício, possa ocorrer hiperinsuflação dinâmica. Por sua vez, esta aumenta a carga inspiratória mecânica que os músculos respiratórios têm que superar para promover a ventilação minuto, coloca o diafragma em posição de desvantagem mecânica e reduz a possibilidade do volume corrente expandir apropriadamente durante o exercício.

A hiperinsuflação dinâmica é habitualmente avaliada pela queda da capacidade inspiratória durante o exercício. Entretanto, a fraqueza da musculatura inspiratória também está associada à redução da capacidade inspiratória. Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar já foi demonstrado que a diminuição da capacidade inspiratória é comum. Entretanto, não há definição se esta queda observada trata-se de uma

verdadeira hiperinsuflação dinâmica ou de fadiga da musculatura inspiratória induzida pelo exercício.

## **OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

#### 3.1. Objetivo geral

- Investigar a presença da queda da capacidade inspiratória durante o exercício e avaliar sua relação com a força da musculatura respiratória em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Avaliar o comportamento cinético da capacidade inspiratória durante o exercício
- Investigar a força da musculatura inspiratória antes e depois do exercício
- Avaliar a relação entre a queda da capacidade inspiratória e a força muscular inspiratória
- Investigar o comportamento da força muscular respiratória antes e após o esforço e sua relação com a intensidade da dispneia e com a capacidade de exercício

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):321-40.
2. American Thoracic Society. ATS statement. guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-7.
3. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211-77.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518-624.
5. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(2):159-73.
6. Arena R. Exercise testing and training in chronic lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53(6):454-63.
7. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137(2):376-87.
8. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010(2);122:191-225.

9. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334(5):296-301.
10. Bersacola SH, Pereira CAC, Silva RCC, Ladeira RM. Dispneia crônica de causa indeterminada: avaliação de um protocolo de investigação em 90 pacientes. *J Pneumol* 1998;24(5):283-97.
11. Berton DC, Treptow E, Cunha T, Neder JA. Testes de exercício. In: Pereira CAC, Holanda MA (eds). *Medicina respiratória*. 1ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. p159-69.
12. Bhatt DV, Kocheril AG. Submaximal cardiopulmonary exercise testing for the evaluation of unexplained dyspnea. *South Med J* 2014;107(3):144-9.
13. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99(5):696-702.
14. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135(3):794-804.
15. Caruso P, de Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, Trevizan PF, Pereira MC, Iamonti V, Pletsch R, Macchione MC, Carvalho CR. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol* 2015;41(2):110-23.
16. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(5):1314-31.
17. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Müller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR; DETECTstudy

- group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1340-9.
18. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(2):151-7.
  19. D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL, Reagle RR, DuRee SL, Fuentes F, Dantzker DR. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987;92(1):57-62.
  20. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5):343-9.
  21. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachier JL and Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004;23(5):747-51.
  22. Deboeck G, Niset G, Vachier JL, Moraine JJ and Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26(4):667-72.
  23. Deboeck GI, Scoditti C, Huez S, Vachier JL, Lamotte M, Sharples L, Melot C, Naeije R. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40(6):1410-9.
  24. Dorfmueller P. Pathology of pulmonary arterial hypertension. In: Humbert M, Souza R, Simonneau G. *Pulmonary vascular disorders*. 1st Ed. Basel: Karger, 2012. p14-22.



25. Dumitrescu D, Oudiz RJ, Karpouzas G, Hovanesyan A, Jayasinghe A, Hansen JE, Rosenkranz S, Wasserman K. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PloS One* 2010;5(12):e14293.
26. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(16):1655-65.
27. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G and Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009;77(1):3-17.
28. Ferreira EV. Avaliação do exercício na hipertensão arterial pulmonar. In: Yoo HHB, Arakaki JSO, Souza R (eds). Hipertensão pulmonar. Série atualização e reciclagem em pneumologia. 1ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p31-44.
29. Ferreira EV, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, Barbosa PB, Almeida M, Treptow EC, Valois FM, Nery LE, Neder JA. Optimizing the evaluation of excess exercise ventilation for prognosis assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(11):1409-19.
30. Ferreira EV. Músculos respiratórios: mitos e segredos. *J Bras Pneumol* 2015;41(2):107-9.
31. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-21.
32. Fishman AP. A century of primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Risch S. Primary Pulmonary Hypertension. 1st Ed. New York: Marcel Dekker Inc, 1997. p1-17.
33. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the

- Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
34. Galiè N, Rubin Lj, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9630):2093-100.
  35. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30(4)394-403.
  36. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D60-72.
  37. Gazzana MB, Svartman FM, Macedo Neto AV, Menna-Barreto SS. Hipertensão pulmonar agudizada. In: Nasi LA. Rotinas em Unidade Vascular. 1ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p450-69.
  38. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, Maurer G, Lang IM. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143(3):758-66.
  39. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118(11):1195-201.
  40. Greyson CR. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(1):81-95.

41. Groepenhoff H, Westerhof N, Jacobs W, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Exercise stroke volume and heart rate response differ in right and left heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(7):716-20.
42. Groth A, Vrugt B, Brock M, Speich R, Ulrich S, Huber LC. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension. *Respir Res* 2014;15(1):47-56.
43. Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, Fischer C, Olschewski H, Kuecherer HF, Kübler W. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102(10):1145-50.
44. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J; EACPR; AHA. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2012;33(23):2917-27.
45. Haddad RN, Mielniczuk LM. An evidence-based approach to screening and diagnosis of pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31(4):382-90.
46. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136(1):37-43.
47. Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, Garafano RP, Gates G, Barst RJ, Wasserman K. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126(3):816-24.
48. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Reports on a WHO Meeting: October 15-17, 1973. Geneva. WHO, 1975.
49. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, Kolb M, Schäfers HJ, Wilkens H, Jany B. Cardiopulmonary exercise testing

- to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration* 2014;87(5):379-87.
50. Hemnes AR, Forfia PR, Champion HC. Assessment of pulmonary vasculature and right heart by invasive haemodynamics and echocardiography. *Int J Clin Pract Suppl* 2009;(162):4-19.
  51. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24(6):1007-10.
  52. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26(5):858-63.
  53. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H and Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 944-50.
  54. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42-50.
  55. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(14):1425-36.
  56. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30.
  57. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais J, Parent F, Savale L, Natali D, Gunther G, Chaouat A, Chabot F, Cordier JF, Habib G, Gressin V, Jing ZC, Souza R, Simonneau G. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36(3): 549-55.

58. Idrees MM, Saleemi S, Azem MA, Aldammas S, Alhazmi M, Khan J, Gari A, Aldabbagh M, Sakkijha H, Aldalaan A, Alnajashi K, Alhabeeb W, Nizami I, Kouatli A, Chehab M, Tamimi O, Banjar H, Kashour T, Lopes A, Minai O, Hassoun P, Pasha Q, Mayer E, Butrous G, Bhagavathula S, Ghio S, Swiston J, Boueiz A, Tonelli A, Levy RD, Hoepfer M, Levy RD. Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 2014 updates. *Ann Thorac Med* 2014;9(Suppl 1):S1-S15.
59. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(2 Pt 2):S93-5.
60. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999 ;116(2):488-503.
61. Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC, Sonntag F, Waltersbacher S, Walker D, Schaefer V, Ehlken N, Staehler G, Halank M, Klose H, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Gruenig E, Windisch W. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(2):165-71.
62. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1285-93.
63. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Dartevelle PG, Frost AE, Kim NH, Lang IM, Pepke-Zaba J, Sandoval J. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S67-77.
64. Kiencke S, Bernheim A, Maggiorini M, Fischler M, Aschkenasy SV, Dorschner L, Debrunner J, Bloch K, Mairbäurl H, Brunner-La Rocca HP. Exercise-induced pulmonary artery hypertension a rare finding? *J Am Coll Cardiol* 2008;51(4):513-4.

65. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevielle P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D92-9.
66. Kovacz G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34(4):888-94.
67. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):10-48.
68. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(3):139-43.
69. Laskey WK, Ferrari VA, Palevsky HI, Kussmaul WG Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):406-12.
70. Lai YL, Olson JW, Gillespie MN. Ventilatory dysfunction precedes pulmonary vascular changes in monocrotaline-treated rats. *J Appl Physiol* (1985) 1991;70(2):561-6.
71. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, Nicolas-Jilwan F, Brahim T, Laviolette L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Similowski T. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):578-87.
72. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L, Joureau B, Malrin R, Straus C, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, Similowski T, Garcia G. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1495-8.
73. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333(23):1547-53.

74. Maréchaux S, Ennezat PV. Assessment of pulmonary hypertension during exercise: ready for clinical prime time? *Arch Cardiovasc dis* 2011;104(4):211-5.
75. de Man FS, van Hees HW, Handoko ML, Niessen HW, Schaliij I, Humbert M, Dorfmüller P, Mercier O, Bogaard HJ, Postmus PE, Westerhof N, Stienen GJ, van der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A, Ottenheijm CA. Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(10):1411-8.
76. Martin C, Held HD, Uhlig S. Differential effects of the mixed ET(A)/ET(B)-receptor antagonist bosentan on endothelin-induced bronchoconstriction, vasoconstriction and prostacyclin release. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2000;362(2):128-36.
77. Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest* 1994;105(1):168-74.
78. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
79. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, Ahea G, American College of Chest Physicians. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl):S78-92.
80. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH 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. *Circulation* 2009;119(16):2250-94.(a)
81. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galie N, Gibbs JS, Kim NH, Oudiz RJ, Peacock A, Provencher S, Sitbon O, Tapson VF, Seeger W. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S97-107.(b)
  82. McLaughlin V, Simonneau G, Galie N, Rubin LJ. New horizons in pulmonary arterial hypertension management. *Eur Respir Rev* 2014;23(134):408-9.
  83. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104(23):2797-802.
  84. Melatto T, Oliveira JCM, Ramos RP, Barbosa PR, Arakaki JSO, Ferreira EVM, et al. A 4-min self-paced step test for disability assessment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A5752.
  85. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, Wilkens H, Breuer C, Kübler W, Borst MM; German PPH Study Group. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57(6):473-6.
  86. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, Schoene AM, Kübler W, Katus HA, Borst MM. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(1):125-30.
  87. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):487-92.



88. Mocerì P, Baudouy D, Chiche O, Cerboni P, Bouvier P, Chaussade C, Ferrari E. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(4):261-71.
89. Naeije R and van de Borne P. Clinical relevance of autonomic nervous system disturbances in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(4):792-4.
90. Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol* 2002;28 (supl 3):S166-206.
91. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1072-7.
92. Norfolk SG, Lederer DJ, Tapson VF. Lung transplantation and atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(4):857-65.
93. O'Donnell DE, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional dyspnea in patients with interstitial lung disease. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84(6):2000-9.
94. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770-7.
95. Oliveira JCM, Melatto T, Ramos RP, Arakaki JS, Ferreira JS, Neder JA. Incremental shuttle walking test to estimate maximal exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183 (suppl):A5936.
96. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results

- from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129(1):57-65.
97. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, Sun XG, Roveran G, Hansen JE, Wasserman K. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105(8):1186-91.
  98. Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007;9(9):917-21.
  99. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu , Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006;97(1):123-6.
  100. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, Iorio A, PerroneFilardi P, Piepolil MF, Agostoni P. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(5):960-71.
  101. Papazachou O, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, Tassiou A, Dimopoulos S, Venetsanakos J, Maroulidis G, Drakos S, Roussos C, Nanas S. Pulmonary function at peak exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):28-35.
  102. Park YM, Chung WJ, Choi DY, Baek HJ, Jung SH, Choi IS, Shin EK. Functional class and targeted therapy are related to the survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Yonsei Med J* 2014;55(6):1526-32.
  103. Pratter MR. Curley FJ, DuboisJ, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med* 1989; 149(10):2277-82.
  104. Provencher S, Mainguy V. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension. In Humbert M, Souza R, Simonneau G (eds). *Pulmonary vascular disorders. Pro Resp Res: Basel, Karger; 2012. P37-47.*

105. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9):809-18.
106. Ramos RP. Caracterização das respostas fisiológicas ao exercício dinâmico na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: análise comparativa com a hipertensão arterial pulmonar idiopática [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2013.
107. Ramos RP, Ota-Arakaki JS, Alencar MC, Ferreira EVM, Nery LE, Neder JA. Exercise oxygen uptake efficiency slope independently predicts poor outcome in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;43(5):1510-12.
108. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-23.
109. Richter MJ, Voswinckel R, Tiede H, Schulz R, Tanislav C, Feustel A, Morty RE, Ghofrani HA, Seeger W, Reichenberger F. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2012;106(2):308-13.
110. Romberg E. Ueber Sklerose der Lungen arterie. *Dsch Archiv Klin Med* 1981;48:197-206.
111. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh A, Langleben D, Fritsch A, Menezes F, Davie N, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015;45(5):1303-13.
112. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361(9368):1533-44.

113. Salvi SS. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest* 1999;115(6):1708-19.
114. Sahni S, Capozzi B, Iftikhar A, Sgouras V, Ojrzanowski M, Talwar A. Pulmonary rehabilitation and in exercise in pulmonary arterial hypertension: An underutilized intervention. *J Exerc Rehabil* 2015;11(2):74-9.
115. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, Santos LE, Córdova J, del Valle K, Rodríguez A, Pulido T. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38(6):1343-8.
116. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(13):1192-201.
117. Schwaiblmair M, Faul C, von Scheidt W, Berghaus TM. Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin Cardiol* 2012;35(9):548-53.
118. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl 1):S5-12.
119. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40(4):874-80.
120. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated

- clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
121. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, Herve P, Raffestin B, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 Pt 1):384-9.
  122. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para o manejo da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005;31(supl 2):S1-31.
  123. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D13-21.
  124. Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol* 2002;28(supl 3):S155-165.
  125. Spiekerkoetter E, Fabel H, Hoepfer MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(3):524-8.
  126. Steenhuis LH, Groen HJ, Koeter GH and van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;16(2):276-81.
  127. Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res* 2009;104(2):236-44.
  128. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, Gabbay E. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98(24):1805-11.
  129. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1028-35.

130. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104(4):429-35.
131. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105(1):54-60.
132. Sutendra G, Michelakis ED. The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension. *Cell Metab* 2014;19(4):558-73.
133. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. *Resp Med* 2010;104(11):1588-607.
134. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;84(7):586-92.
135. Ting H, Sun XG, Chuang ML, Lewis DA, Hansen JE, Wasserman K. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;119(3):824-32.
136. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118(21):2183-9.
137. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28(1):23-42.
138. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D4-12.
139. Valli G, Vizza CD, Onorati P, Badagliacca R, Ciuffa R, Poscia R, Brandimarte F, Fedele F, Serra P, Palange P. Pathophysiological

- adaptations to walking and cycling in primary pulmonary hypertension. *Eur J Appl Physiol* 2008;102(4):417-24.
140. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127(5):1637-46.
  141. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D22-33.
  142. Waraich S, Sietsema KE. Clinical cardiopulmonary exercise testing: patient and referral characteristics. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27(6):400-6.
  143. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 4th Ed. Philadelphia:Lippincott William & Wilkins, 2005.
  144. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1999;116(4):914-20.
  145. Waxman AB. Exercise physiology and pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55(2):172-9.
  146. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106(3):319-24.
  147. Wonisch M, Fruhwald FM, Maier R, Watzinger N, Hödl R, Kraxner W, Perthold W, Klein WW. Continuous haemodynamic monitoring during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005;101(3):415-20.

148. Zhu B, Wang L, Sun L, Cao R. Combination therapy improves exercise capacity and reduces risk of clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012;60(4):342-6.





## 5. ARTIGO

**Title:** Relationships between Inspiratory Capacity and Respiratory Muscle Strength before and after Maximal Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension

### **Abstract**

**Rationale:** The exercise induced inspiratory capacity (IC) reduction observed in some patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) could potentially be influenced by respiratory muscle dysfunction. **Aims:** To investigate if there is any relationship between IC and respiratory muscle strength before and after maximal exercise and to study the contribution of respiratory muscle pressure and IC in exercise dyspnea and capacity in PAH patients. **Methods:** 27 patients with PAH and 12 healthy matched controls were compared. All participants underwent cardiopulmonary exercise test (CPET) with serial IC measurements. Inspiratory and expiratory maximal mouth pressure (P<sub>I</sub>max and P<sub>E</sub>max, respectively) were measured before and at peak/post exercise. **Results:** Patients had lower forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC) (with similar FEV<sub>1</sub>/FVC ratio) and peak aerobic capacity and higher exercise dyspnea. P<sub>I</sub>max and P<sub>E</sub>max were significantly lower in PAH patients compared to controls. However, post exercise variations from rest were not significant different in either group. Patients presented significant rest-to-peak reduction in IC compared to controls. 17/27 patients (63%) exhibited IC reduction during exercise. Considering only patients, there was no association between IC and P<sub>I</sub>max or P<sub>E</sub>max (pre, post exercise or change from rest). Comparing patients with and without IC reduction, there was no difference in

the proportion of patients presenting inspiratory (41 vs 44%) or expiratory (76 vs 89%) pressure reduction after exercise, respectively. In the same way, no difference in both inspiratory and expiratory respiratory pressure change with exercise was observed comparing these subgroups. **Conclusions:** In summary, respiratory muscle strength was significantly lower in PAH patients compared to controls and a significant proportion of PAH presented IC reduction during exercise. Nonetheless, no associations between IC and respiratory muscle strength changes with exercise were observed. Additionally, the only parameter associated with exercise induced dyspnea was resting IC and with peak aerobic capacity was the magnitude of PEmax reduction after exercise.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension; inspiratory capacity; dynamic hyperinflation; respiratory muscle pressure.

## **Introduction**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by an elevated pulmonary arterial pressure (PAP) due to abnormalities in the pulmonary arteries. The most common clinical feature is breathlessness and PAH remains a disabling disease despite remarkable advances in treatment.<sup>1</sup> Dyspnea and exercise intolerance is characteristically considered to be multifactorial secondary to ventilatory, gas exchange and cardiac abnormalities.<sup>2,3,4</sup>

In this context, there is an increasing recognition of the potential role of cardiopulmonary exercise testing (CPET) to give valuable information about exercise performance in these patients.<sup>5</sup> Classical CPET findings indicative of

the aforementioned abnormalities include, respectively: (1) an abnormally elevated minute ventilation-carbon dioxide production relationship ( $VE/VCO_2$ ) due to high levels of wasted ventilation resulting from lung hypoperfusion (whereas  $VE/\text{maximal voluntary ventilation (MVV)}$  at peak exercise is usually normal);<sup>3,4,6</sup> (2) arterial oxygen ( $O_2$ ) desaturation because of the high pulmonary blood flow in the reduced vascular bed, reducing red blood cell transit time below the critical value to permits full hemoglobin saturation;<sup>3,4,6</sup> and (3) abnormal increases in heart rate (HR) and low peak  $O_2$  pulse due to limits in the normal increase in systolic volume (SV).<sup>7</sup>

Recent studies, however, have described new potential contributory ventilatory mechanism to dyspnea and exercise limitation in PAH. Reduction in inspiratory capacity (IC) during exercise was observed in around 60% of such patients and was associated with dyspnea<sup>8,9</sup> and exercise limitation.<sup>9</sup> IC decrement is a well-established finding indicating dynamic hyperinflation (DH) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD),<sup>10,11</sup> since inspiratory muscle pressure did not change in IC maneuvers<sup>12</sup> and total lung capacity (TLC) remains constant during exercise.<sup>13</sup> DH leads to inspiratory volume constraint during incremental exercise until a limit at which dyspnea becomes intolerable and exercise is interrupted.<sup>14</sup> However, impaired respiratory muscle function has been described in patients with pulmonary hypertension demonstrating contradictory association with exercise capacity.<sup>15,16</sup> In addition, respiratory muscle weakness and/or exercise induced fatigue could affect lung volume measurements,<sup>17,18,19</sup> leading to a reduction in IC not due to an increase in end expiratory lung volume (EELV) but rather to a

decrease in TLC. In this scenario, an exercise induced reduction in IC would not represent a true DH.

We aimed to evaluate, therefore, the behavior of respiratory muscle pressure before and after maximal exercise in patients with PAH and its association with serial measurements of IC. We also aimed to study the putative contribution of respiratory muscle pressure and IC to exercise dyspnea and capacity.

## **Methods**

### *Study Design*

Single center, cross-sectional study where subjects were consecutively recruited. All experimental measurements were completed over two visits. Visit 1: Clinical (including modified Medical Research Council [mMRC] Dyspnea scale and World Health Organization [WHO] functional class), anthropometric and resting lung function measurements; Visit 2: CPET with serial measurements of IC during exercise and maximal respiratory pressure measured before and after exercise. Six minute walk test, Doppler echocardiography and right heart catheterization parameters were obtained only for PAH patients from their regular assistance at our institution.

The study was approved by Institutional Ethics Committee (Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; N° 14-0187) according national research regulatory laws and all subjects gave written informed consent.

## *Participants*

Patients were recruited from a specialized clinic in the management of pulmonary hypertension of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. PAH was defined as a mean pulmonary artery pressure  $>25$  mmHg at rest with a pulmonary capillary wedge pressure  $\leq 15$  mmHg and a pulmonary vascular resistance  $>3$  Wood units.<sup>20</sup> They were classified in different subcategories of pulmonary hypertension Group 1 according to international guidelines<sup>21</sup> by experienced physicians. Only patients with stable condition and no change in their therapy over the last 3 months were eligible. Exclusion criteria were as follow: 1) Neurologic, muscular or other disorder that could impact exercise capacity; 2) left ventricular ejection fraction (LVEF)  $<40\%$  or known ischemic coronary disease; 4) Obstructive lung disease (forced expiratory volume in 1 s [FEV<sub>1</sub>]/forced vital capacity [FVC]  $< 0.7$ ); 5) interstitial lung disease on CT scan; 5) Body mass index  $>35.0$  kg/m<sup>2</sup>; or 6) type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy. Twelve healthy sedentary subjects individually matched for age, sex, weight and height were recruited from the community as controls.

## *Procedures*

### *Resting lung function tests*

Spirometric tests were performed using a calibrated pneumotachograph (Eric Jaeger<sup>®</sup>, GmbH, Würzburg, Germany). Only patients performed spirometry before and 15 min after inhalation of salbutamol 400  $\mu$ g via metered-dose inhaler. A positive bronchodilator response was defined as an increment of, at least, 12% and 200 mL compared with baseline values.<sup>22</sup> Constant volume whole body plethysmography and single breath lung diffusion capacity

for carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>) were performed using automated testing equipment (Eric Jaeger<sup>®</sup>, GmbH). Recommended standards and reference values were based on previous publications.<sup>23,24,25</sup>

#### *Maximal respiratory pressure measurements*

Maximal inspiratory mouth pressure (P<sub>I</sub>max; measured from the residual volume) and expiratory mouth pressure (P<sub>E</sub>max; assessed from the total lung capacity) were measured in this order according previous recommendations<sup>26</sup> before and between 2-8 minute of maximal CPET recovery with the subjects sitting upright and breathing through a flanged mouthpiece inside the lips (MVD-500<sup>®</sup>, Microhard System, Globalmed, Porto Alegre, Brazil). P<sub>I</sub>max and P<sub>E</sub>max at each moment were determined from the best of, at least, three reproducible maneuvers (varying <10%) with 30s intervals. If the best value was the last one, additional(s) maneuver(s) was (were) performed.

#### *Cardiopulmonary exercise test*

Standard metabolic and ventilatory responses to exercise were measured breath-by-breath using a calibrated, computer-based system OxyconPro<sup>®</sup> (Eric Jaeger<sup>®</sup>, GmbH) and an electrically braked cycle ergometer (ER-900<sup>™</sup>, Ergoline, Jaeger, Würzburg, Germany). Step increments of 5-10 W/min according clinical judgment until symptom-limited tolerance were performed with pedaling frequency around 60 rpm. IC was measured at the end of a steady-state resting baseline and during exercise with OxyconPro<sup>®</sup> System. Subjects received the following instruction after, at least, four stable tidal breaths: "at the end of the next normal breath out, take a deep breath all the

way in". The greater value was recorded when at least two reproducible efforts were achieved (i.e., within 10% of the largest acceptable value).<sup>10</sup> Any reduction in rest-to-peak IC was considered indicative of dynamic hyperinflation.<sup>8,27</sup>

Subjects rated shortness of breath and leg effort every 2 minutes using the 10-point Borg scale. Oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) was measured continuously by pulse oximetry (NPB-195<sup>T</sup>®; Nellcor Puritan Bennett Inc, Pleasanton, CA, USA). Maximum voluntary ventilation (MVV) was estimated as 37.5 x FEV<sub>1</sub> measured immediately before CPET.<sup>28</sup>

### *Statistical analysis*

Variables are presented as mean±SD, unless otherwise specified. Unpaired t tests were used to assess differences in parameters between groups. One way Analysis of Variance (ANOVA) was used when more than two groups were compared. A chi-square test was used to compare categorical variables. The Fisher's exact test was used when one or more cells had an expected frequency of five or less.

Comparisons between the PAH group as a whole and the control group, and between PAH patients with and without IC reduction during exercise were performed at rest and after exercise using repeated measures two-way ANOVA. Pearson or Spearman's rank correlation coefficients assessed linear association according variable distributions evaluated by Shapiro-Wilk test. Statistical procedures were carried out using SPSS Version 18.0 (PASW Statistics for Windows, Chicago, USA). Differences were considered significant when the p-value of a type I error was <0.05.



## Results

Of the 27 evaluated patients with Group 1 PAH, 9 were classified as idiopathic, 5 associated with collagen disease (3 scleroderma, 2 systemic lupus erythematosus), 6 related to HIV infection, 6 secondary to atrial septal defect (ASD) and 1 due to portal hypertension with associated ASD. This sample size was sufficient to provide an 80% power to detect a significant almost moderate association ( $r=0.47$ ) between changes in IC and respiratory muscle strength during exercise. All patients were prescribed PAH-specific pharmacotherapy according to specific guideline.<sup>29</sup> Sixteen patients were in monotherapy (sildenafil or tadalafil) and 8 were in combination therapy (sildenafil and bosentan). Three patients were awaiting treatment from the health department. PAH-specific pharmacotherapy is summarized in table 3.

Patients had lower values of FEV<sub>1</sub> and FVC, although a similar FEV<sub>1</sub>/FVC ratio. Three of 27 patients (11%) presented significant variation in spirometric variables. As expected, PAH participants showed higher dyspnea scores and oxyhemoglobin desaturation and lower aerobic capacity. The clinical and functional characteristics of the studied subjects, as well as, PAH-specific therapy are shown in Tables 1, 2 and 3.

**Table 1.** Anthropometric, clinical and resting functional parameters in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients and in healthy controls.

<b>Variables</b>	<b>PAH Patients</b>	<b>Controls</b>
Female/Male	21/6	7/5
Age, yr	42.1±14.2	37.5±10.7
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	24.3±3.8	25.1±2.8
<b>mMRC</b>		
0/1/2/3/4 class, n	3/6/15/2/1	12/0/0/0/0*
<b>WHO FC</b>		
1/2/3/4 class, n	13/12/1/1	12/0/0/0*
<b>Cardiac Catheterization</b>		
Mean PAP, mmHg	52±16	---
PVR, Woods	10.4±8.1	---
CPWP, mmHg	9±5	---
CO, L/min	4.6±1.7	---
<b>Doppler echocardiography</b>		
Systolic PAP, mmHg	93±90	---
LVEF, %	69±11	---
<b>Resting Lung Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L (% pred)	2.54±0.74 (91±17)	3.34±0.89* (98±10)
FVC, L (% pred)	3.09±0.89 (92±16)	4.28±1.38* (103±12)*
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	82±10	79±6
IC, L (% pred)	2.26±0.53 (95±19)	2.78±0.91* (100±19)
IC/TLC	0.45±0.09	
TLC, L (% pred)	5.08 ±1.16 (93±19)	---
FRC, L (% pred)	2.91 ±0.60 (110±23)	---
RV, L (% pred)	2.07±0.53(107±59)	---
DL <sub>CO</sub> , mL/min/mmHg (%pred)	13.8±5.6 (52±17)	---

Values are means±SD or median (25-75 IQR). *Definition of abbreviations:* BMI=body mass index; mMRC=modified Medical Research Council Dyspnea Scale; WHO FC=World Health Organization functional class; PAP=pulmonary artery pressure; PVR=pulmonary vascular resistance; CPWP=capillary pulmonary wedge pressure; CO=cardiac output; LVEF=left ventricle ejection fraction; FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 second; pred=predicted; IC=inspiratory capacity; FVC=forced vital capacity; TLC=total lung capacity; RV=residual volume; DL<sub>CO</sub>=diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. \*P<0.05

**Table 2.** Responses to exercise testing in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients and in controls.

<b>Variables</b>	<b>PAH Patients</b>	<b>Controls</b>
<b>6-MWT</b>		
Distance, m (% pred)	432.2±116.2 (75±20)	---
Rest SpO <sub>2</sub> , %	96±2	---
EndSpO <sub>2</sub> , %	90±7	---
End Dyspnea, Borgscale	6.65±3.36	---
End Leg Effort, Borg scale	6.91±3.13	---
<b>Peak CPET</b>		
VO <sub>2</sub> , ml/min (% pred)	874.3±333 (58±19)	1851.3±634.5* (98±14)*
Work, watts	50±23.4	142.5±52.6*
VO <sub>2</sub> /Work slope, ml/min/watts	7.68±2.75	9.58±1.6*
VCO <sub>2</sub> , ml/min	1013.8±369.3	2472.8±929.1*
HR, bpm (% pred)	138±24 (79±13)	168±17 (92±7) <sup>†</sup>
V <sub>E</sub> , L/min	50.8±17.4	71.9±31.4 <sup>†</sup>
VT, L	1.48±0.41	2.11±0.83*
VT/IC, %	67.7±10.4	68.1±6.7
BR, breathes/min	37±8	35±9
V <sub>E</sub> /MVVe, %	55.6±17.5	57±16.7
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope, L/L	53.3±15.1	26.7±5.3*
IC, L (% pred)	2.20±0.55 (93±17)	3.09±1.17* (110±22)
ΔIC, L	-0.06±0.29	0.31±0.39
SpO <sub>2</sub> , %	91±8	96±2*
Dyspnea, Borg units	7 (0-10)	3.5 (0-9) <sup>‡</sup>
Leg Effort, Borg units	9 (1-10)	4 (3-10)

Values are means±SD or median (range).

*Definition of abbreviations:* 6-MWT=six minute walk test; CPET=cardiopulmonary exercise test; VO<sub>2</sub>=oxygen uptake; VCO<sub>2</sub>=carbon dioxide output; HR=heart rate; V<sub>E</sub>=minute ventilation; VT=tidal volume; BR=breathing rate; MVVe=estimated maximum voluntary ventilation (FEV<sub>1</sub>\*37.5); IC=inspiratory capacity; Δ=change from rest; SpO<sub>2</sub>=oxygen saturation by pulse oximetry.

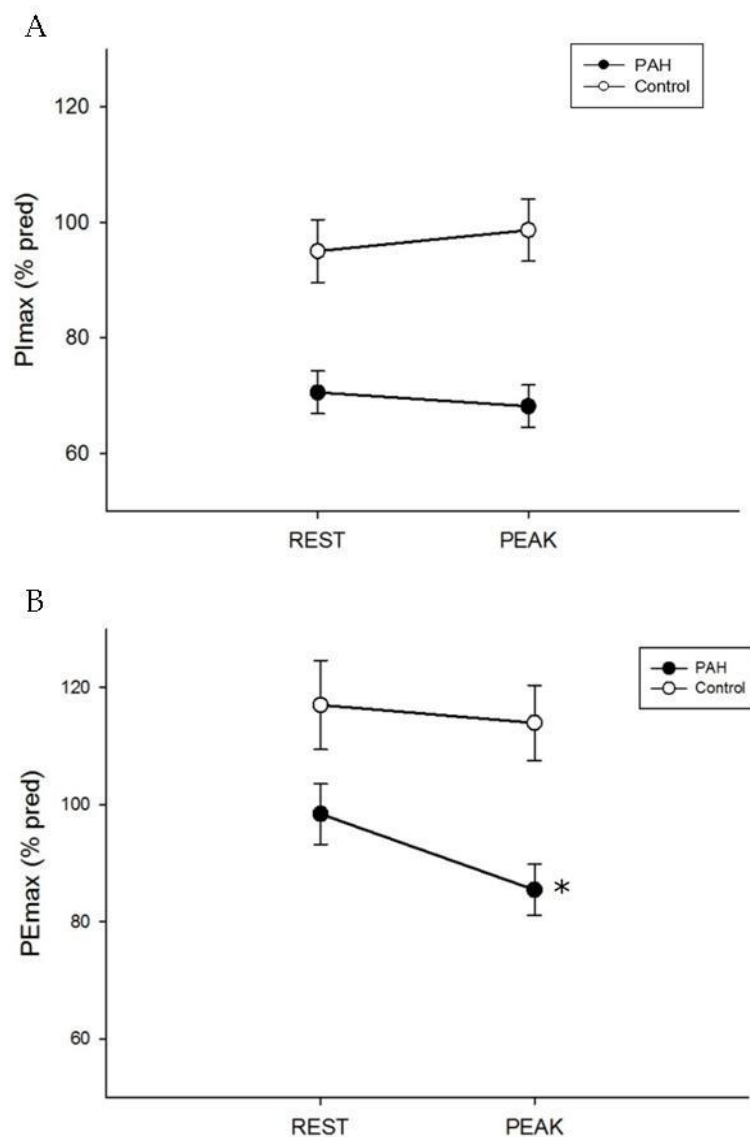
\*p<0.05 †p=0.07 ‡p=0.09

**Table 3.** Vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients.

<b>Therapy</b>	<b>Total n=27</b>	<b>Idiopathic n=9</b>	<b>HIV n=6</b>	<b>Congenital heart disease n=6</b>	<b>Collagen disease n=5</b>	<b>Portal hypertension n=1</b>
<b>Monotherapy</b>	16	-	-	-	-	-
Sildenafil	14	2	6	3	2	1
Tadalafil	2	0	0	0	2	0
<b>Dual therapy</b>	8					
Sildenafil and bosentan	8	6	0	1	1	0
<b>None</b>	3	1	0	2	0	0

*Definition of abbreviation:* HIV: Human Immunodeficiency Virus.

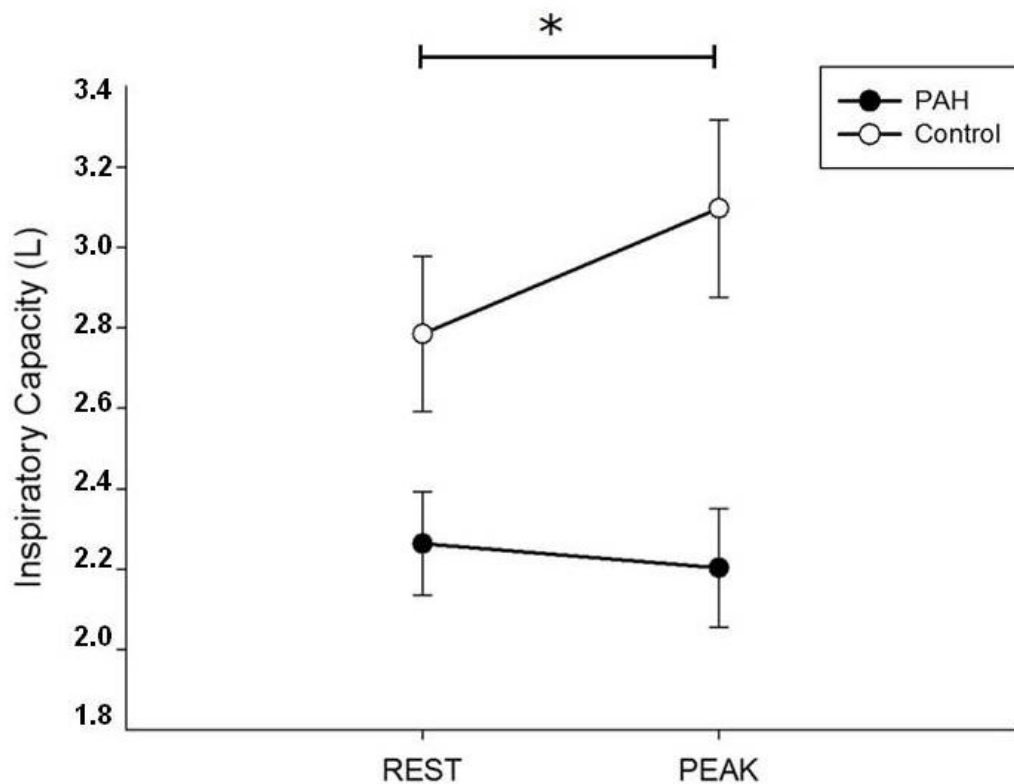
Plmax was significantly lower in PAH patients compared to controls ( $P < 0.01$ ). Nevertheless, post exercise variation from rest ( $\Delta$ Plmax) was similar between groups (Figure 1, panel A). PEmax was also significantly lower in PAH patients compared to controls ( $P < 0.01$ ). But post exercise change from rest ( $\Delta$ PEmax) tended to be different between groups ( $p = 0.07$ ; Figure 1, Panel B). There was no difference in respiratory pressure measurements (pre, post or change during exercise) comparing PAH patients according etiology.



**Figure 1.** Maximal inspiratory pressure (PImax) (Panel A) and maximal expiratory pressure (PEmax) (Panel B) pre and post exercise comparing pulmonary arterial hypertension (PAH) patients and healthy controls.

\*P<0.05 intra group comparison (post vs pre exercise)

Patients presented different rest-to-peak changes in IC ( $\Delta$ IC) compared to controls, and lower absolute values measured at each moment (Table 2 and Figure 2).



**Figure 2.** Inspiratory capacity measurements at rest and peak exercise comparing pulmonary arterial hypertension (PAH) patients and healthy controls.  
 \*  $P < 0.05$  comparing rest-to-peak change between groups

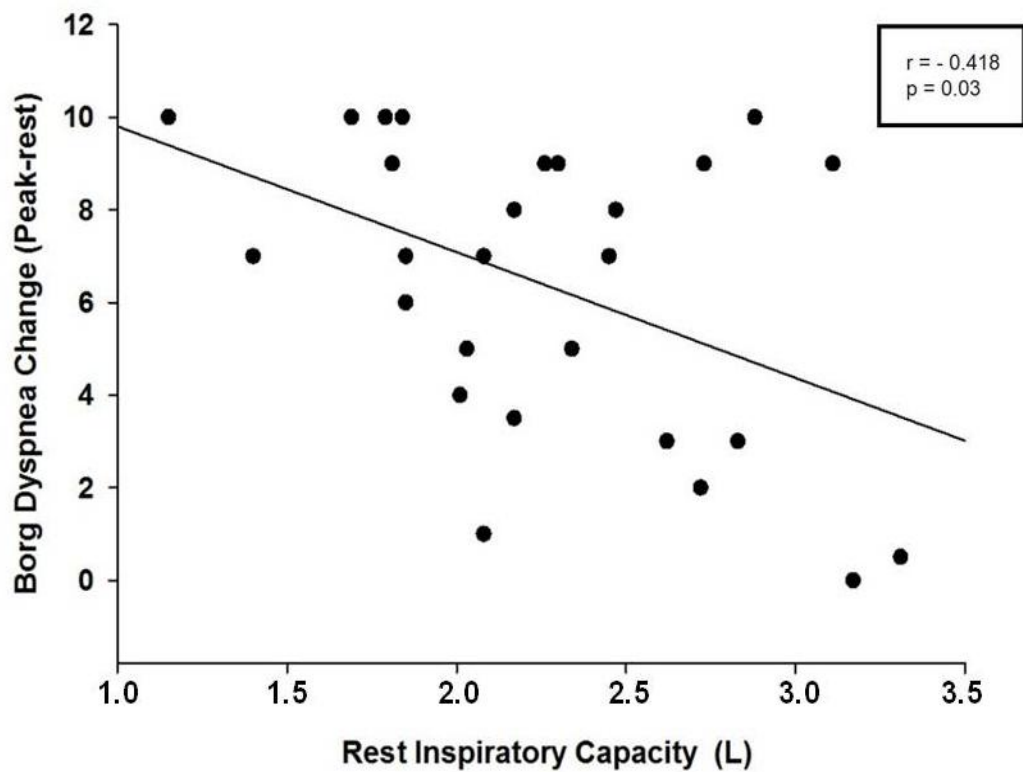
*Correlations analysis in PAH patients*

There was no association between IC and P<sub>I</sub>max or P<sub>E</sub>max (considering pre, post exercise or  $\Delta$  values).

The rest-to-peak difference in Borg ratings of dyspnea was significantly associated only with rest IC ( $r = -0.418$ ,  $p = 0.03$ ; Figure 3) and marginally with rest IC/TLC ( $r = -0.376$ ;  $p = 0.07$ ). Similarly, mMRC scale and WHO functional class were inversely related to rest IC ( $-0.554$ ;  $p < 0.01$  and  $-0.339$ ;  $p = 0.04$ , respectively).

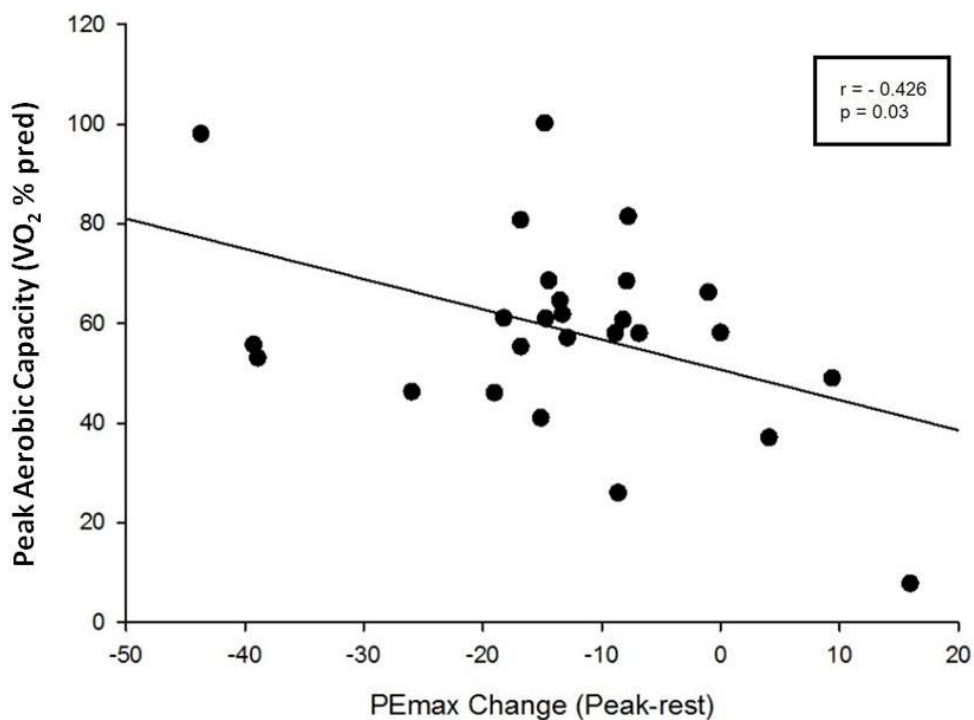
Dyspnea intensity during exercise did not correlate with any of the other baseline pulmonary function variables, respiratory pressure variables or with any of

the cardiovascular variables obtained during right heart catheterization or Doppler echocardiography.



**Figure 3.** Relationship between dyspnea at peak exercise and rest inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients.

Similarly, no association was observed between peak aerobic capacity (peak  $\dot{V}O_2$  expressed as % of predicted; peak  $\dot{V}O_2$ % pred) and IC, PImax pre, post exercise or  $\Delta$  values. PEmax pre and post exercise was also not related to peak aerobic capacity. However,  $\Delta$ PEmax was negatively related with peak  $\dot{V}O_2$ % pred ( $r=-0.426$ ;  $p=0.03$ ; Figure 4). It means that, the greater is the reduction in PEmax the greater is the peak aerobic capacity.



**Figure 4.** Relationship between peak aerobic capacity (peak  $\dot{V}O_2$  % pred) and maximal expiratory pressure (PEmax) change with exercise in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients.

*Contrasting PAH patients with and without IC reduction*

Seventeen of 27 patients (63%) exhibited reduction in IC during exercise, while 11/26 (42%) and 21/26 (81%) presented reduction in PImax and PEmax post exercise, respectively. Characteristics of the two groups with and without IC reduction during exercise are compared in Table 4 and 5. Patients with IC reduction exhibited higher BMI and D<sub>L</sub>CO and lower systolic pulmonary artery pressure measured by Doppler echocardiography. The responses to exercise testing in both patients groups were similar, except for lower  $V_E/MVVe$  % at peak exercise in the group without IC reduction.



**Table 4.** Anthropometric, clinical and resting functional parameters in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with and without reduction of inspiratory capacity.

<b>Variables</b>	<b>PAH Patients without IC reduction</b>	<b>PAH Patients with IC reduction</b>
Female/Male	9/1	14/3
Age, yr	40.2±13.7	43.3±14.8
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	22.4±1.9	25.5±4.2*
<b>mMRC</b>		
0/1/2/3/4 class, n	0/2/6/2/0	3/4/9/0/1
<b>WHO FC</b>		
1/2/3/4 class, n	5/4/0/1	8/8/1/0
<b>Cardiac Catheterization</b>		
Mean PAP, mmHg	55.8±16.4	50.1±16.4
PVR, Woods	13.6±11.9	8.6±3.8
CPWP, mmHg	10.8±8.1	8.8±4.2
CO, L/min	4.1±1.6	4.9±1.8
<b>Doppler echocardiography</b>		
Systolic PAP, mmHg	92 ±43	69±23†
LVEF, %	67±12	70±11
<b>Resting Lung Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L (% pred)	2.65±0.83 (94±17)	2.44±0.67 (86±13)
FVC, L (% pred)	3.11±1.21 (92±16)	3.08±0.73 (103±12)
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	80±6	79±6
IC, L (% pred)	2.00±0.55 (87±15)	2.41±0.48 (100±20)
IC/TLC	0.41±0.10	0.48±0.07
TLC, L (% pred)	5.09±1.33 (100±21)	5.09±0.98 (94±15)
FRC, L (% pred)	2.96±0.83 (114±30)	2.86±0.35 (107±14)
RV, L (% pred)	1.99±0.51 (131±38)	2.13±0.53(134±26)
DL <sub>CO</sub> , mL/min/mmHg (%pred)	6.1±5.1 (48±22)	13.4±5.7* (54±14)

Values are means± SD. *Definition of abbreviations:* BMI=body mass index; mMRC=modified Medical Research Council Dyspnea Scale; WHO FC=World Health Organization functional class; PAP=pulmonary artery pressure; PVR=pulmonary vascular resistance; CPWP=capillary pulmonary wedge pressure; CO=cardiac output; LVEF=left ventricle ejection fraction; FEV<sub>1</sub>=forced expiratory volume in 1 second; pred=predicted; IC= inspiratory capacity; FVC=forced vital capacity; TLC=total lung capacity; RV=residual volume; DL<sub>CO</sub>=diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. \*P<0.05 †p=0.08

**Table 5.** Responses to exercise testing in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with and without reduction of inspiratory capacity.

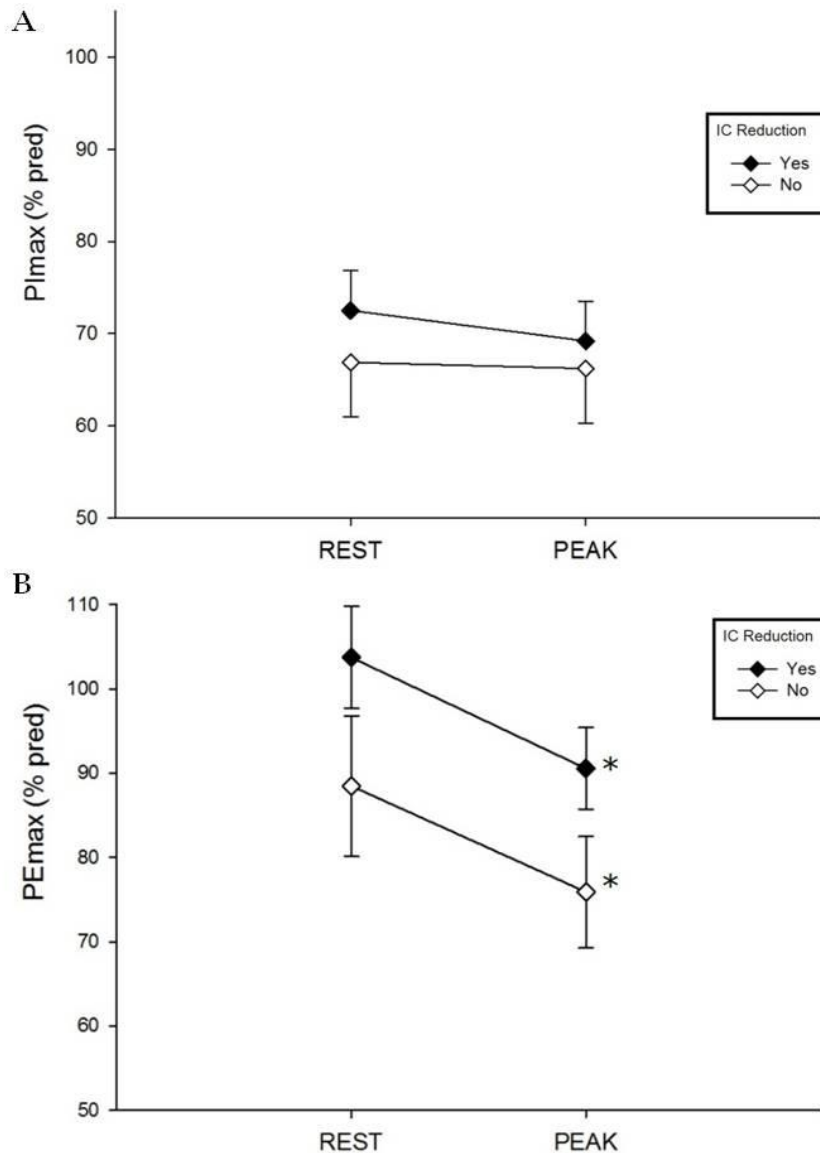
<b>Variables</b>	<b>PAH Patients without IC reduction n=10</b>	<b>PAH Patients with IC reduction n=17</b>
<b>6-MWT</b>		
Distance, m (% pred)	394±122 (67±20)	455±111 (80±19)
Rest SpO <sub>2</sub> , %	97±1	96±2
EndSpO <sub>2</sub> , %	91±5	89±8
<b>Peak CPET</b>		
VO <sub>2</sub> , ml/min (% pred)	832±359 (56±19)	899±327 (59±20)
Work, watts	46±29	53±20
VO <sub>2</sub> /Work slope, ml/min/watts	7.28±3.16	7.93±2.56
VCO <sub>2</sub> , ml/min	915±389	1072±356
HR, bpm (% pred)	134±15 (75±11)	141±29 (79±15)
V <sub>E</sub> , L/min	44±13	55±19
VT, L	1.39±0.56	1.46±0.48
VT/IC, %	62±15	68±20
BR, breathes/min	33±8	39±7
V <sub>E</sub> /MVVe, %	47±15	61±17*
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope, L/L	53±18	54±14
IC, L (% pred)	2.26±0.52 (99±14)	2.17±0.51 (89±18)
ΔIC, L	0.26±0.20	-0.25±0.13*
SpO <sub>2</sub> , %	91±7	90±9
Dyspnea, Borg units	7.5±3.3	6.2±3.4
Leg Effort, Borg units	7.5±3.3	6.8±3.1

Values are means (SD) or median (range).

*Definition of abbreviations:* 6-MWT=six minute walk test; CPET=cardiopulmonary exercise test; VO<sub>2</sub>=oxygen uptake; VCO<sub>2</sub>=carbon dioxide output; HR=heart rate; V<sub>E</sub>=minute ventilation; VT= tidal volume; BR=breathing rate; MVVe=estimated maximum voluntary ventilation (FEV<sub>1</sub>\*37.5); IC=inspiratory capacity; Δ=change from rest; SpO<sub>2</sub>=oxygen saturation by pulse oximetry.

\*p<0.05

Comparing those with and without IC reduction, there was no difference in the proportion of patients presenting inspiratory (41 vs 44%) or expiratory (76 vs 89%) pressure reduction with exercise, respectively. In the same way, no difference in both inspiratory and expiratory respiratory pressure change with exercise was observed comparing these subgroups (Figure 5).



**Figure 5.** Maximal inspiratory (PImax, Panel A) and expiratory pressure (PEmax, Panel B) before and after exercise in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with and without inspiratory capacity (IC) reduction during exercise.

\*P<0.05 intra group comparison (post vs pre exercise)

## Discussion

The present study corroborates previous works<sup>8,9</sup> showing that around 60% of PAH patients exhibits IC reduction during exercise. The main and novel finding of the present study was that, despite PAH patients present significant respiratory muscle weakness compared to healthy subjects as previously described,<sup>15,16</sup> no association was found between exercise induced changes in IC vs changes in respiratory muscle strength. In addition, no significant difference in pre, post and/or change with exercise in respiratory muscle pressure was observed comparing patients with and without IC reduction. We can infer, therefore, that any reduction in IC during exercise observed in PAH patients could not be attributed to dysfunction of inspiratory muscle function and may indicate a true DH, i.e. an increase in EELV.

Findings suggestive of peripheral airway obstruction have been described in patients with PAH<sup>30,31</sup> and were related to the severity of the disease.<sup>31</sup> It is speculated that pulmonary vasculature may affect the peripheral airways by mechanical encroachment of dilated vessels or by mediators of increased smooth muscle tone or proliferation.<sup>32,33</sup> Less well demonstrated is the potential contribution of bronchial circulation that also supplies blood flow to the mucosa of the airways.<sup>34</sup> Congestion of the bronchial circulation due to high cardiac filling pressure (1/3 of flow through this circulation returns to the right side of the heart)<sup>35,36</sup> may lead to thickened bronchial mucosa and submucosa resulting in airway obstruction.<sup>37,38</sup> Finally, it was previously demonstrated in necropsy of PAH patients the presence of narrowed small airways with thickened wall by infiltration of inflammatory cells (mainly lymphocytes and less importantly plasma cells and polymorphonuclear leukocytes).<sup>30</sup>

Extrapolated from COPD literature, it has been long recognized that parameters of lung hyperinflation, mainly DH, are strongly correlated with ratings of

dyspnea.<sup>39</sup> More recently, progressive reduction in resting IC in relation to severity of COPD, has been associated with increased exercise dyspnea attributed to constraints on tidal volume ( $V_T$ ) expansion.<sup>40</sup> Actually, the only parameter associated with exertional dyspnea in the present study was resting IC, indicating that a lower ceiling to expand VT since the start of exercise represents an important mechanism that aggravates dyspnea in these patients. Accordingly, IC at rest (but not DH) was previously identified as an independent predictor of survival in PAH even after adjustment for pulmonary vascular resistance, WHO class, six minute walk distance and peak oxygen uptake.<sup>41</sup>

The effects of lung hyperinflation parameters on exercise performance is contradictory in PAH, with some authors showing association with maximal exercise capacity<sup>9,42</sup> while other did not.<sup>8</sup> Our data did not show any association between lung hyperinflation parameters and exercise capacity. Actually, the only variable related to peak aerobic capacity was the magnitude of PEmax reduction with exercise. Expiratory muscle contraction during expiration is a nonspecific response of the respiratory system to the increased respiratory stimulus.<sup>43</sup> Data in COPD patients suggest that abdominal muscle recruitment during expiration allows preservation of diaphragm muscle fiber length and the force generating ability of the diaphragm at the onset of inspiratory muscle contraction, despite lung hyperinflation.<sup>44</sup> We speculate, accordingly, that patients with greater recruitment of abdominal muscles would benefit themselves from these mechanisms and achieve a greater exercise performance. However, in a scenario of lower expiratory muscle strength compared to health a greater expiratory muscle fatigue would develop.

Previous works studied only patients with idiopathic<sup>8,9</sup> or heritable PAH.<sup>8</sup> We included other categories of Group 1 PH that could affect muscle function such as

collagen disease<sup>45,46,47</sup> or HIV infection<sup>48</sup> (in total 11/27; 41% of the sample). Nevertheless, it would represent a problem to our inferences if respiratory muscle function was associated with IC variation during exercise. We consider, however, that it reinforces our findings since even including patients with potential additional contributory mechanisms to respiratory muscle dysfunction, no association between aforementioned variables was observed.

In summary, a significant proportion of PAH patients presented IC reduction during exercise. Since no associations between IC and respiratory muscle strength changes with exercise were observed, we conclude that a true lung hyperinflation developed in these patients. Considering this, the only parameter associated with the magnitude of exercise dyspnea was the starting point of lung hyperinflation, i.e. rest IC. On the other hand, only the magnitude of expiratory muscle strength reduction after exercise was related to peak aerobic capacity.

## References

1. Samillan VJ, Peacock AJ. State of the art: pulmonary hypertension. *Breathe* 2014; 10 (3): 189-197.
2. Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23 (1): 88-95.
3. Sun XG, Hansen JR, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104 (4): 429-435.
4. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127 (5): 1637-1646.

5. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 (2): 159-173.
6. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachier JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23 (5): 747-751.
7. Holverda S, Gan CT, Marcus JT, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8): 1732-1733.
8. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, Nicolas-Jilwan F, Brahim T, Laviolette L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M, Similowski T. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3): 578-587.
9. Richter MJ, Voswinkel R, Tiede H, Seeger W, Schulz R, Ghofrani HA, Reichenberger F. Dynamic hyperinflation in pulmonary arterial hypertension: "hyperinflator" and "non-hyperinflator". *Pneumologie* 2013;67(5): 280-287.
10. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5 Pt1): 1557-1565.
11. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (5): 770-7.
12. Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1): 55-59.
13. Stubbings DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1980; 49(3): 511-515.

14. Casaburi R, Rennard SI. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The o'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(8): 873-875.
15. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, Schoene AM, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(1): 125–130.
16. Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer HC, Sonntag F, et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(2): 165-171.
17. Leech JA, Ghezzi H, Stevens D, Becklake MR. Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(1): 17-23.
18. Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J* 1999; 13(2): 468-472.
19. Hart N, Cramer D, Ward SP, Nickol HA, et al. Effect of pattern and severity of respiratory muscle weakness on carbon monoxide gas transfer and lung volumes. *Eur Respir J* 2002; 20(4): 996–1002.
20. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Franz R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl): D42-50.
21. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25\_Suppl): D34-41.
22. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-968.
23. Pereira ACA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4): 397-406.
24. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18 (3): 419-425.
25. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123(2): 185-189.



26. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (4): 518-624.
27. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999; 116(2): 488-503.
28. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(2 Pt 2): S49-55.
29. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D60-72.
30. Fernandez-Bonetti P, Lupi-Herrera E, Martinez-Guerra ML, et al. Peripheral airways obstruction in idiopathic pulmonary artery hypertension (primary). *Chest* 1983; 83: 732–8.
31. Meyer FJ, Ewert R, HoepferMM, Barrios R, Seoame N, Sandoval J. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57(5): 473-476.
32. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54 (12): 1107–1118.
33. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1970; 42(6): 1163-1184.
34. Cudkowicz L, Armstrong JB. Observations on the normal anatomy of the bronchial arteries. *Thorax* 1951; 6(4): 343-358.
35. Murata K, Itoh H, Todo G, Itoh T, et al. Bronchial venous plexus and its communication with pulmonary circulation. *Invest Radiol* 1986; 21(1): 24–30.
36. Parsons GH, Kramer GC, Link DP, Lantz BMT, et al. Studies of reactivity and distribution of bronchial blood flow in sheep. *Chest* 1985; 87(5 Suppl):180S–182S.
37. McIlveen SA. Bronchovascular role in pulmonary congestion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:1045–8.

38. Cabanes LR, Weber SN, Matran R, Regnard J, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *New Engl J Med* 1989; 320(20): 1317-1322.
39. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(2): 180-184.
40. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest* 2012; 141(3): 753-762.
41. Richter MJ, Tiede H, Morty RE, Voswinckel R, et al. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2014; 88(1): 24-30.
42. Richter MJ, Voswinckel R, Tiede H, Schulz R, et al. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med* 2012; 106(2): 308-313.
43. Younes M: Determinants of thoracic excursion during exercise. In: Whipp BJ, Wasserman K, eds. *Exercise. Pulmonary physiology and pathophysiology*. New York: Marcel Dekker; 1991. pp 1–65.
44. Gorini M, Missuri G, Duranti R, Landeli L, Mancini M, Scano G. Abdominal muscle recruitment and PEEPi during bronchoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52(4): 355-361.
45. Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1977; 63(6): 926-932.
46. Evans SA, Hopkinson ND, Kinnear WJ, Watson L, Powell RJ, Johnston ID. Respiratory disease in systemic lupus erythematosus: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens. *Thorax*. 1992; 47(11): 957-960.
47. Perrone A, Barbarossa A, Quacquarelli ME, Magliocco C, et al. Pulmonary physiopathology in scleroderma: study of respiratory function in 86 patients. *Clin Ter* 2007; 158(2): 115-120.

48.Schulz L, Nagaraja HN, Rague N, Drake J, Diaz PT. Respiratory muscle dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(3): 1080-1084.

## CONCLUSÕES

## 6. CONCLUSÕES

- Uma proporção significativa de pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresentou redução da capacidade inspiratória durante o exercício.
- A força muscular respiratória foi significativamente menor em pacientes com hipertensão arterial pulmonar em comparação aos controles.
- Não foram observadas associações entre a redução da capacidade inspiratória e as alterações de força muscular inspiratória com o exercício, sugerindo que ocorra hiperinsuflação pulmonar dinâmica verdadeira.
- As únicas variáveis relacionadas à dispneia induzida pelo exercício e a capacidade aeróbia em pacientes com hipertensão arterial pulmonar foram, respectivamente, a capacidade inspiratória no repouso e a magnitude da redução da pressão expiratória máxima após o exercício.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A redução da capacidade de exercício nos pacientes com hipertensão arterial pulmonar é frequente e é associada a um pior prognóstico. Muito embora se estude a fisiopatologia por trás deste processo há várias décadas, ainda persistem dúvidas sobre os mecanismos que geram a dispneia. As alterações hemodinâmicas na circulação pulmonar e nas cavidades cardíacas a montante têm sido a tônica do tratamento. Embora as terapias alvo-específicas tenham impacto positivo sobre diversos desfechos, incluindo os sintomas e a tolerância aos esforços, há um significativo grupo de pacientes que não atingem melhora plena, levando a impacto negativo na qualidade de vida.

A comprovação de que pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresentem fenômenos de limitação ao fluxo aéreo e como consequência hiperinsuflação dinâmica abre a possibilidade de novas estratégias terapêuticas. Broncodilatadores e reabilitação pulmonar, como na doença pulmonar obstrutiva crônica, são tratamentos óbvios para serem utilizados, mas que devem ter seu benefício e segurança comprovados em ensaios clínicos bem delineados. Da mesma força, a demonstração de que os músculos respiratórios são ineficientes permite que se desenvolvam novas abordagens fisioterápicas e eventualmente medicamentosas para reverter esta disfunção miopática.

Enfim, o pleno entendimento dos mecanismos subjacentes do principal sintoma da hipertensão arterial pulmonar, que é a dispneia, pode ser uma chave para o sucesso no manejo destes pacientes.