

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

TESE DE DOUTORADO

**EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A FORÇA
MUSCULAR RESPIRATÓRIA, DISPNEIA, CAPACIDADE DE EXERCÍCIO E
QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO**

FABRÍCIO FARIAS DA FONTOURA

Porto Alegre, 2018

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

Efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a força muscular respiratória,
dispneia, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com
hipertensão pulmonar – ensaio clínico randomizado controlado

FABRÍCIO FARIAS DA FONTOURA

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

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

Porto Alegre, 2018

Ficha catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

FONTOURA, FABRICIO FARIAS DA

Efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a força muscular respiratória, dispneia, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com hipertensão pulmonar - ensaio clínico randomizado controlado / FABRICIO FARIAS DA FONTOURA. -- 2018.

122 f.

Orientador: 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, 2018.

1. Hipertensão Pulmonar. 2. Exercícios respiratórios. 3. Tolerância ao exercício. 4. Dispneia. 5. Qualidade de vida. I. CORTOZI BERTON, DANILO, orient. II. Título.

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

Dedicatória

Dedico esta pesquisa a minha família, que sempre me apoiou, com muito amor e carinho, para que eu nunca desistisse dos meus sonhos. Dedico também aos pacientes que me ensinam, diariamente, o que realmente importa na vida. Gratidão a vocês.

“Cada segundo é tempo para mudar tudo para sempre”.

Charles Chaplin

Agradecimentos

Agradeço inicialmente a minha família, pela educação, amor, carinho e liberdade que sempre nortearam minha vida. Aos meus pais (Selma e Pedro), que não mediram esforços para sempre proporcionar aos filhos as oportunidades que lhes foram privadas. Minha mãe, fonte de vitalidade e amor e meu pai (*in memoriam*), que sempre me ensinou a ser feliz com as minhas escolhas, independente das dificuldades enfrentadas. Aprendi a amar com vocês.

Agradeço minha esposa Marília Bernadeli, pois sem ela, nada disso teria sentido, literalmente. Obrigado por ser esta pessoa incrível, com um talento extraordinário em fazer o bem. Sem palavras para agradecer-lá por dividir comigo minhas felicidades e frustrações, me dar suporte com nossos filhos, sendo mãe e pai, nas inúmeras noites em claro, quase uma rotina, nessa louca vida acadêmica (lecionar e montar aulas inovadoras, coletas, atendimentos, congressos, pós-graduação e orientações). Meu amor e admiração por ti só cresce a cada dia, você é o ser mais incrível que conheci, te amo.

Agradeço aos meus filhos Pietro e Giovana, que inúmeras vezes tentavam me trazer de volta à vida, me distraindo das tarefas árduas da vida acadêmica para brincar com eles, com direito a muitos abraços apertados e beijos, papai ama vocês, não o computador, e é imensamente orgulhoso e feliz com vocês.

Agradeço em especial aos colegas e amigos do Pavilhão Pereira Filho/Reabilitação e do centro de HP, pois com vocês cresci profissionalmente durante 10 anos. A todos os amigos e colegas que colaboraram para essa pesquisa, foram muitas pessoas envolvidas que doaram seu tempo para ajudar.

Agradeço a minha dupla de doutorado, Dra. Gabriela Roncato, só nós sabemos o que passamos para poder fazer desse trabalho uma realidade, sem recursos financeiros, só com a boa vontade de todos a nossa volta.

Agradeço também à Dra. Gisela Meyer e à Dra. Katya Rigatto pelo empenho fundamental na realização dessa pesquisa e ao orientador Dr. Danilo Berton, pela confiança, ajuda, motivação – leia-se terrorismo – e que mesmo perdendo a fé durante a pesquisa, nos momentos cruciais ofereceu um grande suporte, muito obrigado mesmo, você é uma inspiração profissional.

Agradeço aos alunos e ao curso de fisioterapia da Universidade La Salle, por ajudar a concretizar esse sonho. Gratidão a todos por esse aprendizado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VI
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
RESUMO	X
ABSTRACT	XII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 DEFINIÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR	1
1.2 CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO PULMONAR	2
1.3 EPIDEMIOLOGIA	5
1.4 FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR / GRUPO I	6
1.5 FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÔNICA / GRUPO IV	8
1.6 DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO PULMONAR	9
1.7 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	9
1.7.1 Fisiopatologia da limitação ao exercício físico	10
1.7.1.1 Alterações hemodinâmicas e exercício físico	11
1.7.1.2 Alterações morfológicas e exercício físico	12
1.7.1.3 Função cardiorrespiratória e limitação ao exercício	13
1.7.2 Comprometimento dos músculos respiratórios	16
1.7.3 Dispneia	19
1.7.4 Qualidade de vida relacionado a saúde	20
1.8 PROGNÓSTICO	23
1.9 TRATAMENTO DA HAP	25
1.9.1 Medidas gerais de tratamento	26
1.9.1.1 Reabilitação Pulmonar	27
1.9.1.2 Treinamento muscular inspiratório	29
1.9.2 Tratamento convencional	32
1.9.3 Terapia alvo-específica	33
1.9.4 Abordagens invasivas	34
1.10 TRATAMENTO DA HPTEC	34
2 JUSTIFICATIVA	36
3 OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	39
5 ARTIGO CIENTÍFICO	55
6 CONCLUSÕES	82
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
8 APÊNDICES	84
8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	85
8.2 FICHA DE COLETA DE DADOS	88
9 ANEXOS	97
9.1 ESCALA MODIFICADA DE BORG	98
9.2 TABELA DE AJUSTES DE CARGA DO <i>POWER BREATHE WELLNESS PLUS®</i>	99
9.3 RESUMOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

\$: dólar - moeda monetária dos Estados Unidos da América
€: euro – moeda monetária do bloco europeu
AD: átrio direito
ATS: American Thoracic Society
AVD: atividade de vida diária
BNP: peptídeo natriurético cerebral
CAP: complacência arterial pulmonar
CI: capacidade inspiratória
DC: débito cardíaco
ECRC: ensaio clínico randomizado controlado
EF: exercício físico
ERA: antagonistas de receptores da endotelina
GPD: gradiente de pressão diastólica
HAP: hipertensão arterial pulmonar
HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática
HP: hipertensão pulmonar
HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
IC: índice cardíaco
IC95%: intervalo de confiança 95 por cento
ICC: insuficiência cardíaca crônica
m: metros
MCDI: diferença mínima clinicamente relevante
mmHg: milímetros de mercúrio (unidade de medida)
mMRC: escala modificada de dispneia do Medical Research Council
NT-proBNP: peptídeo natriurético cerebral N-terminal
OMS: organização mundial da saúde
PAD: pressão do átrio direito
PASP: pressão arterial sistólica pulmonar
PD₂VE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

PDE-5i: inibidores da fosfodiesterase 5

PE_{máx}: pressão expiratória máxima

PI_{máx}: pressão inspiratória máxima

PMAP: pressão arterial pulmonar média

POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

RM: ressonância magnética

RP: reabilitação pulmonar

RVP: resistência vascular pulmonar

SF-36: questionário de qualidade de vida Short Form Health Survey 36

sGCs: estimuladores solúveis da guanilato ciclase

SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio

TC6: teste de caminhada de seis minutos

TMI: treinamento muscular inspiratório

TMI-50%: treinamento muscular inspiratório grupo com 50% da PI_{máx}

TMI-S: treinamento muscular inspiratório grupo *sham*

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

UW: unidades Wood (unidade de medida)

$\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono

VD: ventrículo direito

VE/ $\dot{V}CO_2$: equivalente ventilatório para dióxido de carbono

VE: ventrículo esquerdo

$\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1. Classificação da hipertensão pulmonar	3
Tabela 2. Avaliação de risco.....	24
Tabela 3. Classificação funcional da HP de acordo com a OMS	25

ARTIGO

Table 1. Baseline characteristics of patients.....	77
Table 2. Effects of IMT on respiratory muscle strength and exercise capacity.	78
Table 3. Comparison of the HRQL changes between the groups during the study	80

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

- Figura 1.** Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar..... 2
- Figura 2.** Esquema representativo da progressão clínica da HAP com os dados hemodinâmicos e sintomas ao longo dos danos..... 7
- Figura 3.** Cascata fisiopatológica desencadeantes dos principais sintomas vivenciado pelo paciente com HAP..... 11
- Figura 4.** Escala do *Medical Research Council* modificada 20

ARTIGO

- Figure 1.** A diagram summarizing the flow of participants through the study...76
- Figure 2.** Weekly values of maximal inspiratory pressure between groups79

RESUMO

Introdução: Pacientes com hipertensão pulmonar (HP) podem apresentar comprometimento nos músculos respiratórios, esse fator pode contribuir na limitação ao exercício e exacerbação dos sintomas como dispneia, com impacto negativo na qualidade de vida relacionado a saúde. **Objetivo:** Este estudo buscou avaliar o efeito de um treinamento muscular inspiratório (TMI) de alta intensidade sobre a força muscular respiratória, capacidade de exercício, dispneia e qualidade de vida em pacientes com HP. **Método:** Ensaio clínico randomizado controlado com registro na plataforma nacional REBEC (ensaiosclinicos.gov.br): RBR-33gm3k. Realizado no centro especializado em hipertensão pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Participaram do estudo trinta e cinco mulheres com HP clinicamente estáveis (subgrupos 1 e 4), em classe funcional II ou III, randomizadas para receber ou TMI de alta intensidade ou treinamento simulado (sham). As intervenções foram, grupo TMI-50% treinou com 50% da força muscular inspiratória ($PI_{máx}$) e o grupo sham (TMI-S) treinou com carga fixa de 3 cmH₂O. O treinamento diário consistiu de 2 ciclos de 30 esforços inspiratórios profundos, 2 vezes ao dia, 7 dias por semana, durante 8 semanas, com um dispositivo de carga linear pressórica inspiratória. Foram avaliados: força muscular respiratória, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6), escala modificada de dispneia do *Medical Research Council* (mMRC) e qualidade de vida avaliada através do questionário *Short Form Health Survey* (SF-36). **Resultados:** Dezesete pacientes integraram o grupo TMI-50% e quatorze integraram o grupo TMI-S. Ambos os grupos apresentaram aumento significativo na $PI_{máx}$ e na pressão expiratória máxima ($PE_{máx}$), sendo que os participantes do grupo TMI-50% mostraram um aumento superior na $PI_{máx}$ -31,1 cmH₂O (IC95% (-41,2 a -21,0)). Houve aumento significativo de 34,7m (IC95% (5,8 a 63,6)) na distância percorrida no TC6 após o TMI-50% comparado ao TMI-S. A dispneia no final do TC6 e o mMRC foram significativamente menores somente após o TMI-50%. No questionário de qualidade de vida SF36, os domínios de capacidade funcional, limitações por aspectos físicos, estado geral de saúde e vitalidade aumentaram significativamente somente após o TMI-50%. **Conclusões:** O treinamento muscular inspiratório de alta intensidade foi capaz de melhorar significativamente a força muscular respiratória, a capacidade de exercício, a dispneia e a qualidade

de vida em pacientes com hipertensão pulmonar sintomáticos, classe funcional II e III.

ABSTRACT

Background: Patients with pulmonary hypertension (PH) may present respiratory muscle dysfunction, which may contribute to exercise limitation, potentiate the symptoms of dyspnea, and negatively impact health-related quality of life (HRQL). **Objectives:** This study sought to evaluate the effects of high intensity inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, exercise capacity, dyspnea and HRQL in patients with PH. **Methods:** Single-blinded, randomized controlled trial (Brazilian clinical trials registry (ensaioclinicos.gov.br): RBR-33gm3k Pulmonary Hypertension Expert Centre. Thirty-five women with clinically stable PH (subgroups 1 and 4), in functional class II or III were randomly assigned to high-intensity inspiratory muscle training (IMT) or sham. IMT with 50% (IMT-50%) of maximal inspiratory muscle pressure (P_Imax) or sham training with fixed load of 3 cm H₂O (IMT-S). Daily training time consisted in 2 cycles of 30 dynamic inspiratory efforts twice daily, 7 days/week, for 8 weeks using an inspiratory threshold-loading device. Main outcomes: respiratory muscle strength, 6-min walk test (6MWT) distance and final dyspnea (Borg score), modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale and HRQL evaluated by Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire. **Results:** Seventeen and 14 patients completed IMT-50% and IMT-S, respectively. Both groups showed significant improvements in P_Imax after training, but the IMT-50% group showed an even higher increment of -31.1 cmH₂O [95%CI (-41.2 to -21.0)]. The 6MWT distance significantly improved after IMT-50% compared to the IMT-S [34.7m (5.8 to 63.6)]. Dyspnea at the end of 6-MWT and mMRC was significantly lower only after IMT-50%. Subscales covering the domains of physical functioning, role physical, general health and vitality of the SF-36 questionnaire significantly improved only after IMT-50%. **Conclusions:** High-intensity IMT-50% improved respiratory muscle strength, exercise capacity, dyspnea and HRQL in symptomatic patients (functional class II or III) with PH.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição de hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular da pequena circulação, elevando os níveis pressóricos da circulação pulmonar. Caracteriza-se por uma pressão arterial pulmonar média (PMAP) igual ou superior a 25 mmHg em repouso, mensurada por estudo hemodinâmico, através do cateterismo cardíaco direito.¹ Os valores normais de PMAP em repouso são de 14 ± 3 mmHg com um limite superior aproximado de 20 mmHg ao nível do mar. Pacientes com valores clínicos de PMAP entre 21 e 24 mmHg devem ser acompanhados, quando apresentarem risco para o desenvolvimento da doença.² A PMAP é determinada pela relação entre resistência vascular pulmonar (RVP), pressão venocapilar (pressão átrio esquerdo) e pelo débito cardíaco (DC). A elevação de qualquer um destes parâmetros pode aumentar a PMAP, porém a forma mais frequente é o aumento da pressão do átrio esquerdo por doença cardíaca esquerda.¹

A definição hemodinâmica da hipertensão pulmonar diferencia HP pós-capilar e HP pré-capilar, sendo a HP pré-capilar subdividida em HP combinada ou isolada, de acordo com diferentes combinações de pressões da artéria pulmonar, pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), DC, gradiente de pressão diastólica (GPD) e RVP. Esta classificação é importante para o entendimento da fisiopatologia da doença e, conseqüentemente, para a definição de tratamento. Na HP pré-capilar, a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo é \leq a 15 mmHg, enquanto a HP pós-capilar tem esta pressão maior que 15 mmHg, de acordo com a figura 1.^{1; 3}

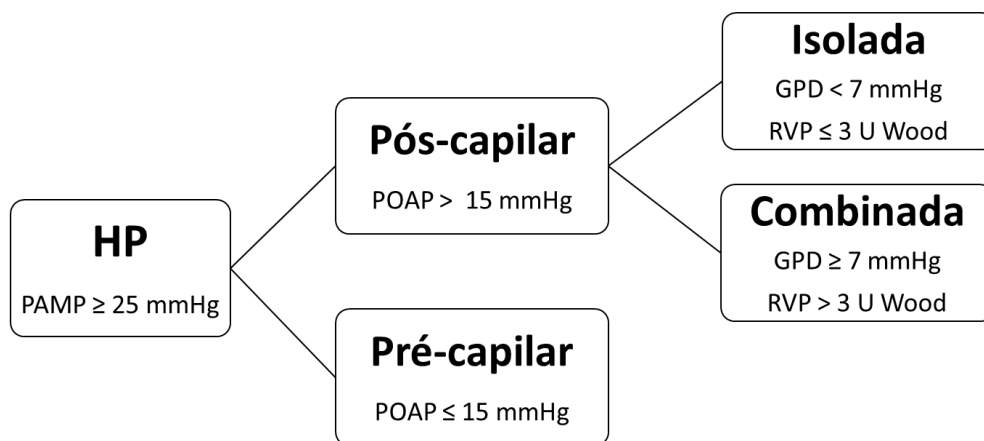


Figura 1. Definição hemodinâmica da HP. HP: hipertensão pulmonar; PAMP: pressão média da artéria pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; GPD: gradiente de pressão diastólica, RVP: Resistência Vascular Pulmonar; U Wood: Unidades de Woods. Adaptado de Galie *et. al* 2015.³

A hipertensão pulmonar não é uma doença específica, mas uma condição multifatorial e complexa. Alguns distúrbios cardíacos e pulmonares, entre outros, podem evoluir para uma condição de HP no curso da sua doença. Em contrapartida, muitas vezes, a HP pode aparecer como consequência de uma embolia aguda não resolvida⁴, ou até mesmo sem nenhuma origem conhecida.¹

1.2 Classificação da hipertensão pulmonar

A classificação da HP foi utilizada pela primeira vez em 1973 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de forma simplificada, como primária e secundária, após o surto de HP relacionado ao uso de alguns anorexígenos.⁵ O modelo de classificação utilizado atualmente se originou no segundo simpósio mundial de HP realizado em Evian (França), em 1998 e recebe atualizações a cada cinco anos.⁶ A última publicação da classificação é proveniente do quinto simpósio mundial, realizado em Nice (França) em 2013.⁷

Tendo em vista as diferentes causas e manifestações, a HP é classificada em cinco grupos, de acordo com suas apresentações clínicas e fisiopatológicas, características hemodinâmicas e estratégias de tratamento (Tabela 1).⁸

Tabela 1: Classificação da Hipertensão Pulmonar	
1.	Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) <ul style="list-style-type: none"> 1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditária <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 1.2.2 Outras mutações 1.2.3 Desconhecido 1.3 Induzida por drogas ou toxinas 1.4 Associada com: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo 1.4.2 Infecção por HIV 1.4.3 Hipertensão portal 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas 1.4.5 Esquistossomose
1'	Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar <ul style="list-style-type: none"> 1'.1 Idiopática 1'.2 Hereditária <ul style="list-style-type: none"> 1'.2.1 EIF2AK 1'.2.2 Outras mutações 1'.3 Induzida por drogas, toxinas ou radiação 1'.4 Associada com: <ul style="list-style-type: none"> 1'.4.1 Doença do tecido conjuntivo 1'.4.2 Infecção por HIV
1"	Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2.	Hipertensão pulmonar associada à doença cardíaca esquerda <ul style="list-style-type: none"> 2.1 Disfunção sistólica ventricular esquerda 2.2 Disfunção diastólica ventricular esquerda 2.3 Doença valvar 2.4 Influxo/refluxo cardíaco esquerdo congênito/adquirido e cardiomiopatias congênitas 2.5 Estenose congênita/adquirida das veias pulmonares
3.	Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares e/ou hipóxia <ul style="list-style-type: none"> 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica 3.2 Doença pulmonar intersticial 3.3 Outras doenças pulmonares com parâmetros restritivos e obstrutivos 3.4 Distúrbios respiratórios do sono 3.5 Desordens de hipoventilação alveolar 3.6 Exposição crônica a altas altitudes 3.7 Desenvolvimento de doenças pulmonares

4.	Hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo crônico e outras obstruções da artéria pulmonar
4.1	Hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo crônico
4.2	Outras obstruções da artéria pulmonar
4.2.1	Outros tumores intravasculares
4.2.2	Angiosarcoma
4.2.3	Arterites
4.2.4	Estenose congênita das artérias pulmonares
4.2.5	Parasitoses (Hidatidose)
5.	Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais indefinidos
5.1	Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, desordens mieloproliferativas, esplenectomia
5.2	Desordens sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose
5.3	Desordens metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, desordens da tireóide
5.4	Outras: microangiopatia pulmonar tumoral trombótica, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica (com ou sem diálise), HP segmentar

Adaptado de Galie et al, 2016⁸

Embora os fatores etiológicos sejam diferentes entre as subcategorias da HP, a progressão da doença está comumente associada a vasoconstrição, a disfunção endotelial, ao crescimento celular desequilibrado, a inflamação e a trombose.⁸

O subgrupo de HP chamado hipertensão arterial pulmonar (HAP) pertencente ao grupo I é, erroneamente, muitas vezes confundido na prática clínica com a HP. A HAP possui o mesmo critério de PMAP em repouso \geq a 25 mmHg em sua definição. No entanto, além da PMAP outras associações são necessárias para definir a HAP, tais como: a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ou a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD₂VE) menor ou igual a 15 mmHg, e a RVP maior do que 3 unidades Wood.³ A elevação crônica da pressão da artéria pulmonar levará a uma sobrecarga do ventrículo direito (VD) com consequentes adaptações morfológicas e estruturais, tais como: hipertrofia e dilatação da parede livre do ventrículo direito, culminando numa possível insuficiência cardíaca.⁹

1.3 Epidemiologia

A incidência de HAP, de acordo com estudos realizados na Europa e Estados Unidos da América, varia de 2 a 7,6 casos por milhão de adultos por ano, e a prevalência varia de 11 a 26 casos por milhão de adultos.¹ O início dos sintomas ocorre, predominantemente, após a segunda ou terceira década de vida.¹⁰ A incidência de HAP é maior em mulheres do que homens 2:1, mas a sobrevida é paradoxalmente pior nos homens com HAP.^{1; 10} Um registro norte americano estimou uma incidência de 2 casos por milhão de habitantes por ano, esse estudo incluiu 3.515 pacientes, sendo a hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) a mais prevalente, responsável por 46% dos casos.¹¹ Com relação ao grupo 4, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), a estimativa de incidência após embolismo pulmonar agudo varia de 1 a 9% dos pacientes.⁴ Um registro espanhol mostrou prevalência e incidência de 3,2 casos por milhão de habitantes e 0,9 casos por milhão por ano, respectivamente.¹²

No Brasil, não existe registro epidemiológico de abrangência nacional sobre a HP, logo, dados epidemiológicos representativos da população brasileira com HP ainda são escassos. Um estudo epidemiológico prospectivo do perfil de pacientes com HP da América Latina, contou com a participação da Argentina, Chile e o Brasil, que incluiu 178 pacientes, todos do Grupo I, 77% mulheres com idade média de 46 ± 15 anos, com a maior prevalência de HAPI 29% dos pacientes, sendo que o Brasil foi o único país da do estudo que apresentou pacientes com esquistossomose.¹³ Em uma amostra de dois centros de referência da cidade de São Paulo, com 123 pacientes portadores de HP, 50% dos pacientes apresentavam diagnóstico de HAPI e 30% dos pacientes

apresentavam diagnóstico associado a esquistossomose.¹⁴ Achados semelhantes foram encontrados na Bahia, porém com uma amostra de 48 pacientes, o que difere do quadro internacional da HP, onde praticamente se desconhece a esquistossomose.¹⁵ Conforme estatísticas mundiais, a maioria dos pacientes ainda são diagnosticados quando em estágio avançado da doença.²

1.4 Fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar / Grupo I

A HAP é caracterizada por um padrão pré-capilar com POAP ≤ 15 mmHg e uma RVP acima de 3 unidades de Wood, concomitante à ausência de doença parenquimatosa ou tromboembólica pulmonar. Conforme apresentado na tabela 1 e figura 1, a HAP pode ocorrer isolada ou em associação com diversas condições clínicas.¹⁶

Com relação à fisiopatologia da HAP, ocorre remodelamento da circulação pulmonar devido à proliferação celular, vasoconstrição, inflamação e trombose. Esse remodelamento leva ao aumento da RVP e consequente elevação da pressão na artéria pulmonar.¹⁷ Como resultado, ocorre aumento da pós-carga no ventrículo direito aumentando a necessidade de compensação do músculo cardíaco, com consequente hipertrofia ventricular direita e uma redução da complacência ventricular, levando a uma disfunção diastólica do VD e comprometimento da circulação coronariana. O septo interventricular pode se desviar para a esquerda, contribuindo para a limitação de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), comprometendo o DC nos casos mais avançados. A queda do DC diminui a pressão aórtica e a circulação coronariana, aumentando

o risco isquêmico. No entanto, com a manutenção do aumento da pós carga do VD, pode haver uma descompensação muscular, com afinamento e dilatação da parede do músculo cardíaco direito, além de inotropismo negativo, podendo levar a insuficiência tricúspide funcional e redução da fração de ejeção. A partir do momento que o DC reduzido começa a ser insuficiente frente à demanda do paciente, inicia-se a fase sintomática da HAP. Em fase avançada de disfunção do VD, pode ocorrer uma queda da PMAP devido ao baixo débito e as consequências, invariavelmente, serão insuficiência ventricular direita e morte súbita.¹⁸

Na progressão da doença, o declínio da classe funcional é acompanhado pela crescente intensidade dos sintomas e piora hemodinâmica (figura 2). A pós-carga desproporcional enfrentada pelo ventrículo direito é o principal fator da origem da insuficiência cardíaca, seguida da redução do débito cardíaco, inicialmente somente durante o exercício e com a evolução da doença, em repouso.¹⁹

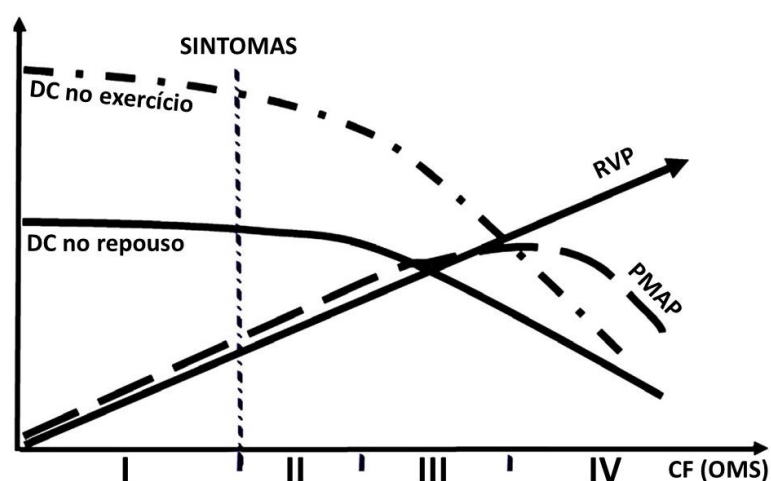


Figura 2. Esquema representativo da progressão clínica da HAP com os dados hemodinâmicos e sintomas ao longo dos danos. DC, débito cardíaco; CF (OMS), classe funcional segundo a Organização Mundial da Saúde; PMAP, pressão média na artéria pulmonar; RVP, resistência vascular pulmonar. Adaptado de Dalla Vecchia e Bussotti, *Journal of Thoracic Disease*, 2018.¹⁹

1.5 Fisiopatologia da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

/ Grupo IV

HP de padrão pré-capilar, baseia-se nos achados de cateterismo cardíaco direito com PMAP ≥ 25 mmHg e POAP ≤ 15 mmHg com defeitos perfusionais identificados por cintilografia / angiotomografia / arteriografia / angiorressonância magnética que persistiram após um mínimo de 3 meses de anticoagulação.⁸

O principal fator de risco relacionado ao desenvolvimento de HPTEC é um embolismo pulmonar agudo originado de um tromboembolismo venoso.²⁰ No entanto, sabe-se que existem outros fatores relevantes para o desenvolvimento e progressão da doença, como as lesões dos pequenos vasos.²¹

A resolução do tromboembolismo agudo restaura o fluxo sanguíneo e normaliza os parâmetros hemodinâmicos, impedindo a instalação da HPTEC.²² No entanto, em alguns pacientes, o tromboembolismo torna-se crônico e ocorre o desenvolvimento de estenoses e oclusões fibróticas nos vasos pulmonares. A partir disso, ocorre liberação de fatores inflamatórios e redirecionamento do fluxo sanguíneo para áreas não obstruídas, causando estresse de cisalhamento, e abertura de conexões venosas sistêmico-pulmonares.⁴ Todos estes fatores levam ao desenvolvimento da mesma arteriopatia característica do grupo 1 - HAP - nas áreas não ocluídas, e estas alterações elucidam a natureza progressiva da doença, mesmo na ausência de novos trombos. Da mesma forma como na HAP, a obstrução crônica, somada ao remodelamento vascular, levam ao aumento da resistência vascular pulmonar, hipertensão pulmonar e consequente sobrecarga cardíaca direita.²³

1.6 Diagnóstico de hipertensão pulmonar

A ecocardiografia transtorácica é o meio de rastreamento não invasivo mais utilizado para avaliação inicial e de acompanhamento da doença, porém, o cateterismo cardíaco direito é obrigatório e considerado o padrão áureo para estabelecer o diagnóstico definitivo. Outras avaliações auxiliares incluem: exame físico, teste de caminhada de seis minutos, teste de exercício cardiopulmonar, exames sanguíneos como peptídeo natriurético cerebral, função pulmonar e investigações radiológicas, como radiografia de tórax, cintilografia pulmonar, angiotomografia computadorizada e ressonância magnética.² É fundamental classificar a HP corretamente em relação ao padrão hemodinâmico e etiológico.¹

1.7 Apresentação clínica

Os sintomas da HP são inespecíficos e estão relacionados com a disfunção do VD. Os sintomas iniciais são percebidos quando da realização de esforço físico e manifestam-se através de dispneia, fadiga, angina e síncope, o que por vezes é confundido com fadiga muscular ou descondicionamento físico. Menos comumente, os pacientes também descrevem tosse seca, náuseas e vômitos induzidos pelo exercício. A manifestação dos sintomas em repouso ocorre apenas em casos avançados. Os sintomas de pré-síncope e/ou síncope ao esforço indicam baixas reservas cardíacas, evidenciando o avançar da doença. Distensão abdominal e edema em membros inferiores também podem surgir com o avanço da insuficiência cardíaca.^{1; 3}

Uma vez que não há uma variável específica que forneça informações suficientes de diagnóstico e prognóstico, a avaliação do risco de mortalidade dos

pacientes com HP (tabela 2) é fortemente recomendada e necessária, devendo ser regular e realizada em centros de referência.^{1; 8}

1.7.1 Fisiopatologia da limitação ao exercício físico

Os avanços na terapia farmacológica para a HAP têm apresentado resultados encorajadores no que se refere à capacidade de praticar exercício e ao perfil hemodinâmico.²⁴ Contudo, a medicação não tem sido efetiva para reverter integralmente a dispneia e a fadiga muscular, que continuam limitando a capacidade de realizar as atividades de rotina da vida diária.²⁵ Esses sintomas potencializam um perfil de inatividade física, assim comprometendo a qualidade de vida, através de uma progressiva perda de condicionamento físico.^{25; 26}

A hipertensão pulmonar possui diversas etiologias e assim, diferentes possíveis mecanismos de comprometimento, porém, a baixa tolerância ao exercício é o principal achado clínico em todas as etiologias da hipertensão pulmonar.^{1; 8}

Normalmente, a limitação ao exercício é multifatorial e tem envolvimento dos ventrículos direito e esquerdo, da circulação pulmonar, do sistema respiratório e do sistema musculoesquelético periférico e respiratório (Figura 3).^{19; 27}

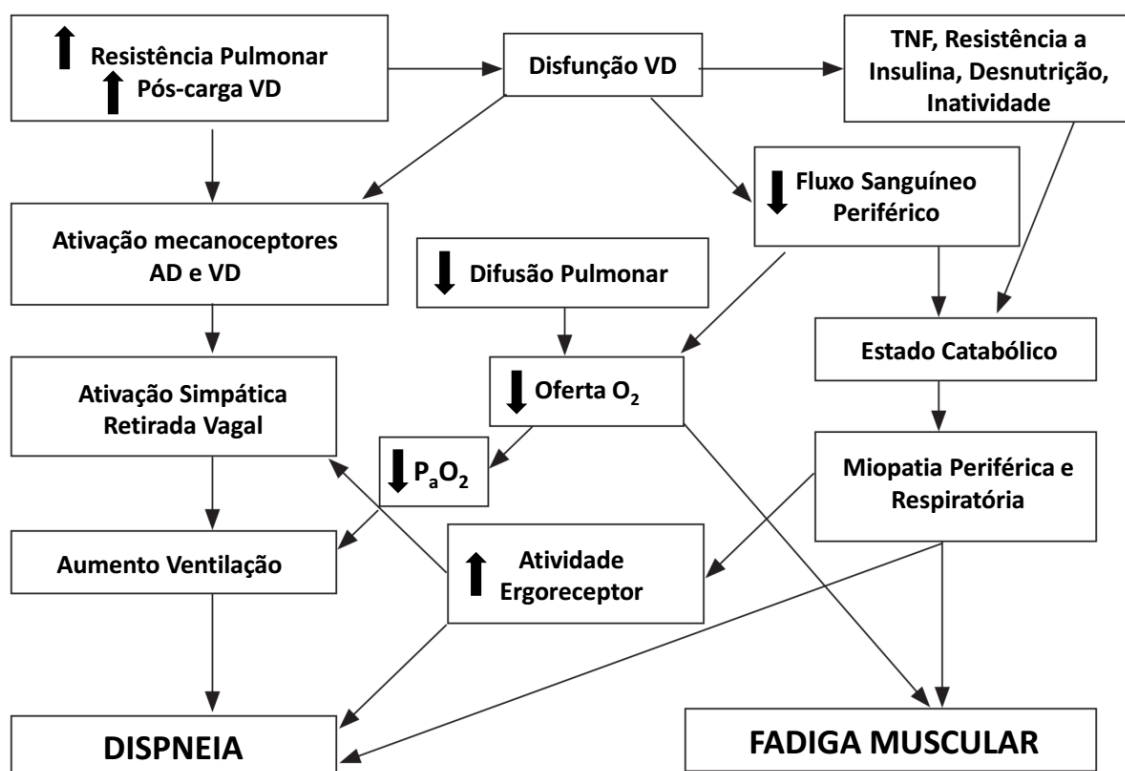


Figura 3. Cascata fisiopatológica desencadeante dos principais sintomas vivenciados pelo paciente com HAP. VD, Ventrículo Direito; AD, Átrio Direito; PaO₂, Pressão arterial de Oxigênio; TNF, Fator de Necrose Tumoral. Adaptado de Dalla Vecchia e Bussotti, *Journal of Thoracic Disease*, 2018.¹⁹

1.7.1.1 Alterações hemodinâmicas e exercício físico

As alterações hemodinâmicas presentes na circulação pulmonar são a peça chave na HP. A capacidade da circulação pulmonar em se adaptar a variações na RVP e na pressão arterial sistólica pulmonar (PSAP) sob circunstâncias de estresse, permitem uma adequada manutenção da homeostase.^{2; 28}

O débito cardíaco pode quadruplicar durante o exercício, enquanto a PMAP normalmente aumenta cerca de 2 vezes, devido aos mecanismos de vasodilatação passiva, aumentando o raio e diminuindo a resistência.²⁹ A PASP

aumenta durante o exercício, em sujeitos hígidos bem condicionados ou atletas podendo atingir valores superiores a 40 mmHg.³⁰

A diferença desse aumento entre os atletas e os pacientes com HP é a etiologia do aumento da PASP, onde no atleta é devido à alta eficiência cardíaca com aumento da cavidade cardíaca gerando um maior volume sistólico, aumento da espessura da parede ventricular com hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo gerando um aumento inotrópico com elevação do DC e com diminuição na RVP, enquanto que nos pacientes com HP o aumento da PASP é acompanhada do aumento da RVP superior ao aumento do DC.^{29; 31}

1.7.1.2 Alterações morfológicas e exercício físico

As adaptações musculares não são de simples interpretação e tão pouco de etiologia única. O processo inflamatório presente nos pacientes com HAP tem um papel fundamental nessas adaptações. Pacientes com HAP apresentam altos níveis de interleucinas pro-inflamatórias e fator de necrose tumoral alfa (TNF)- α .¹ As citocinas pro-inflamatórias tem um efeito nocivo no músculo esquelético porque prejudicam a atividade das proteínas contráteis e estimulam sua proteólise.^{32; 33}

Nos pacientes com HP o aumento do tamanho do VD em consequência do aumento da RVP pode causar uma compressão no ventrículo esquerdo (VE) comprometendo o DC com piora da pré-carga por diminuição da distensibilidade. Este ciclo continua sua progressão afetando a reserva contrátil do VD.³⁴ A disfunção do ventrículo direito é caracterizada pelo aumento da pós-carga, com

dilatação e regurgitamento funcional da valva tricúspide culminando na diminuição no DC.⁹

Além do miocárdio, as adaptações morfológicas ocorrem também nos músculos estriados periféricos e respiratórios.³² O descondicionamento físico periférico encontrado nos pacientes com HAP é similar ao que ocorre na insuficiência cardíaca crônica (ICC). O baixo débito e uma troca gasosa ineficiente contribuem para uma hipoperfusão e uma hipoxemia crônica, o que determina a redução de massa magra periférica e respiratória. A conversão da miosina isoforme de lenta para rápida, um típico padrão associado a algumas miopatias, reduz a área de secção transversa muscular e a capacidade oxidativa (redução do volume de mitocôndrias e enzimas oxidativas) e é comum em pacientes inativos por períodos prolongados.³⁵ Biópsias musculares em pacientes com HAP pertencentes a classe funcional OMS II-III mostraram uma alta proporção de enzimas glicolíticas como fosfofrutoquinase, sugerindo uma tendência de predomínio do metabolismo anaeróbico.³⁶ Os músculos respiratórios se mostraram mais vulneráveis que os periféricos - o diafragma possui um ciclo diário de ativação em torno de 45%, enquanto os músculos periféricos é de ~15%.⁹ A hiperestimulação do diafragma pode levar a um grande e rápido desequilíbrio entre a síntese e degradação de proteína, causando perda de massa muscular e atrofia.⁹

1.7.1.3 Função cardiorrespiratória e limitação ao exercício

A avaliação da limitação ao exercício é comumente realizada através de testes que objetivam estressar os sistemas cardiorrespiratório, muscular e

metabólico, visando identificar os mecanismos subjacentes da limitação. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP), que avalia o consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$) e a produção de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), é o padrão ouro para auxiliar nessa identificação, no entanto, o alto custo e a qualificação técnica exigida para realização do teste, restringem a sua aplicação a centros de tratamento especializados e universidades.^{37; 38}

O teste de capacidade funcional de exercício mais utilizado, no entanto, é o teste de caminhada de seis minutos (TC6), padronizado pela ATS 2002³⁹ e indicado juntamente com o TECP pela última diretriz.⁸ O TC6 oferece informações relevantes sobre a gravidade, o estado funcional, os sintomas e o prognóstico dos pacientes com HAP e HPTEC.⁴⁰

O TC6 possui forte correlação com $\dot{V}O_2$ pico e correlação negativa com a inclinação do equivalente ventilatório para o dióxido de carbono ($VE/\dot{V}CO_2$ *slope*), portanto, fortemente relacionado ao TECP.^{37; 39; 41} A correlação entre o TC6 e o TECP aumenta quando é calculado o trabalho do TC6 (peso do paciente [kg] x distância percorrida [m]).³⁸

O TC6 é um teste relativamente simples, de baixo custo e altamente reprodutível. Durante o teste, é possível avaliar os sintomas através da escala modificada de percepção de esforço e de dispneia de Borg⁴² e também pode ser avaliada a saturação de pulso de oxigênio (SpO_2) e a frequência cardíaca.⁴³ As alterações na distância percorrida do TC6 têm sido utilizadas como desfecho primário na maioria dos ensaios clínicos envolvendo pacientes com HAP e HPTEC. O teste ainda tem a vantagem de ser amplamente aceito pelos planos de saúde.^{40; 44}

Os valores absolutos da distância percorrida, bem como os valores do $\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min), o % predito, e o $VE/\dot{V}CO_2$ *slope* são utilizados pela diretriz atual para estratificação de risco (tabela 2).⁸ A estratificação de risco classifica um paciente que percorre uma distância superior a 440 metros e $Pico\dot{V}O_2 > 15\text{mL}/\text{min}/\text{Kg}$ ($> 65\%$ do valor previsto) como de baixo risco, no entanto, em um estudo nacional realizado por Torres et al. 2015, que avaliou a capacidade funcional e qualidade de vida de 20 pacientes com HP, grupos I e IV, com classe funcional II e III, utilizando o TECP e o TC6, os pacientes apresentaram distâncias de 463 ± 78 metros (83% do previsto) no TC6, evidenciando leve comprometimento funcional com baixo risco, contudo o TECP evidenciou os valores de $\dot{V}O_2$ pico de $12,9\pm 4$ ml/kg/min (52% do previsto) com risco intermediário.⁴⁵ O mesmo estudo mostrou correlação positiva entre a distância do TC6 com o $\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min).

A atual diretriz adota um ponto de corte para a distância percorrida no TC6 superior a 440 metros como objetivo terapêutico, podendo esse ser adequado para pacientes de diferentes grupos etários.⁸

A diferença mínima clinicamente relevante (MCDI) para aumento na distância percorrida no TC6, após intervenções, varia de 33 a 50 metros em pacientes com HAP.^{40; 46} Apesar dos estudos apresentarem correlação positiva entre o aumento da distância e os desfechos clínicos, o resultado de 10 ensaios clínicos randomizados e controlados concluíram que a distância tem validade modesta como desfecho clínico, apontando uma MCDI de 41,8 metros nos ensaios clínicos farmacológicos.⁴⁷

Muitos ensaios clínicos com objetivo de tratamento medicamentoso acabam incluindo pacientes que caminham baixas distâncias no TC6, devido ao

efeito teto do teste, com isso, esses pacientes tem maiores chances de aumento na distância percorrida. Esse efeito teto, ou seja, de pouca variação no aumento da distância, é mais pronunciado quando os pacientes com HAP caminham distâncias superiores a 450 metros no teste basal.⁴⁸

Em pacientes com HAP o aumento na distância percorrida no TC6 não está associada com o aumento de sobrevida⁴³, porém reflete melhora na atividade física⁴⁹, aptidão cardiorrespiratória⁵⁰, qualidade de vida e diminuição de sintomas.^{51; 52}

A piora clínica em pacientes com HAP ainda não está claramente definida, a maioria dos estudos define a piora clínica como uma redução superior a 15% na distância percorrida no TC6, aumento da classe funcional, internação hospitalar por descompensação da HAP e necessidade de um novo tratamento para HAP.⁴⁰

O TC6 apresentou correlação positiva com a força muscular inspiratória ($r=0,58$; $p<0,001$) em pacientes com HAP, apontando assim, um possível envolvimento do diafragma na limitação ao exercício.⁵³

1.7.2 Comprometimento dos músculos respiratórios

Alguns estudos têm apontado que a fraqueza dos músculos inspiratórios é um fator que contribui negativamente para a capacidade de exercício em pacientes com ICC e HAP.^{53; 54; 55}

Muitos estudos, durante a última década, têm sido realizados sobre a fraqueza muscular inspiratória e sua repercussão na capacidade/tolerância ao exercício, qualidade de vida, nível de atividade física, aspectos hemodinâmicos,

musculares e prognósticos em pacientes com doenças cardíacas.⁵⁶ A fraqueza muscular inspiratória é constatada quando os valores preditos de normalidade atingem valores inferiores a 70% da normalidade⁵⁴ ou menores que - 80 cmH₂O para homens e - 60 cmH₂O para mulheres.⁵⁷ Porém, valores de ponto de corte para a fraqueza muscular inspiratória ainda permanecem incertos na literatura.^{57;}

58

As modalidades de avaliação da força muscular respiratória envolvem a medida da pressão respiratória máxima quase-estática, a pressão respiratória nasal durante o fungar (*sniff test*), a pressão medida na boca e a pressão transdiafragmática. Todas essas medidas podem ser adquiridas através de estímulos volitivos ou não volitivos, ou seja, dependente da colaboração do paciente ou não, através de estímulo elétrico ou magnético, este mais fidedigno do esforço máximo do paciente.^{57; 59}

No estudo de Meyer et al. 2005, ~30% dos pacientes com HAP apresentaram diminuição na força dos músculos respiratórios, tanto inspiratórios quanto expiratórios, apresentando uma relação positiva entre si ($r=0,73$; $p<0,01$). Esse estudo demonstrou que alguns pacientes com HAP hiperventilam, não somente durante o esforço físico, mas também enquanto estão em repouso.⁶⁰ Em um estudo nacional, dirigido por Gazanna et al. 2015, onde foram avaliados 27 pacientes com HAP, comparando com um grupo pareado de 12 controles saudáveis, com objetivo de investigar a relação entre a capacidade inspiratória (CI) e a força muscular respiratória durante o exercício e a associação do sintoma de dispneia. Tanto a $PI_{máx}$, quanto a $PE_{máx}$, foram significativamente menores nos pacientes com HAP, sendo que 63% desses pacientes apresentavam redução na CI, no entanto, não foram observadas associações

entre a CI e a força muscular respiratória durante o exercício, sugerindo que ocorra uma verdadeira hiperinsuflação dinâmica nesses pacientes. Além disso, a CI no repouso foi o único parâmetro relacionado com a dispneia induzida pelo exercício.⁶¹

A fraqueza dos músculos inspiratórios possivelmente exacerba sintomas como fadiga e dispneia durante o exercício. Os mecanismos associados a este fato ainda não estão bem esclarecidos, mas a provável causa seja multifatorial.^{53; 60; 62; 63}

Tanto no repouso quanto durante o exercício, a frequência respiratória é mais elevada em pacientes com HAP ⁶⁴, e para verificar a resposta ventilatória destes indivíduos, é feita a razão do volume minuto expirado pela produção de dióxido de carbono durante o exercício ($VE/\dot{V}CO_2$).^{64; 65} Quando esta razão se apresenta aumentada, indica uma ventilação ineficiente na HAP, devido a uma perfusão pulmonar anormal, o que, por sua vez, indica um pior prognóstico.⁶⁴ Isto também se apresenta na ICC, onde a ventilação ineficiente é associada com a redução da força muscular inspiratória.^{62; 66; 67}

O comprometimento dos músculos respiratórios em pacientes com HAP pode não estar acompanhado de diminuição de força periférica.⁹

Pacientes com HAP apresentam limitação no DC podendo estar, ou não, associado a fraqueza dos músculos inspiratórios. Em pacientes com ICC nessa situação, os músculos inspiratórios e periféricos passam a competir pelo aporte sanguíneo, na tentativa de manter uma ventilação adequada. Levando a uma fadiga dos músculos ventilatórios em virtude do baixo DC.⁶⁸

Alterações funcionais nos músculos inspiratórios podem contribuir para a ativação de reflexos cardiovasculares, que agravam a limitação ao exercício na

ICC. Dentre esses reflexos, destacam-se a exacerbação do metaborreflexo induzido pelo trabalho da musculatura inspiratória e o aumento das respostas ventilatórias mediadas pelo quimiorreflexo durante o exercício.^{68; 69}

A diminuição da força muscular e função dos músculos respiratórios poderia estar associada a uma perda da capacidade ventilatória, no entanto, pacientes com HAP tipicamente apresentam hipocapnia, tanto em repouso quando ao esforço, sugerindo um desequilíbrio no trabalho ventilatório aumentado nesses pacientes.³⁵ Este desequilíbrio entre a capacidade ventilatória e a demanda é considerado um dos principais mecanismos causadores da dispneia nas doenças cardiopulmonares crônicas.⁷⁰

1.7.3 Dispneia

A sensação de dispneia é um dos sintomas mais comuns relatados por pacientes com HP, o que geralmente está associado com a limitação funcional e a progressão da doença.^{8; 70} A estimativa da presença de dispneia em pacientes com HAP é de até 91% e em pacientes com HPTEC é de 99.1%.⁷¹ Os mecanismos fisiológicos responsáveis pela dispneia na HAP são complexos e multifatoriais e não estão completamente esclarecidos.⁷⁰ O uso de ferramentas que auxiliem na avaliação da dispneia tem sido encorajado nessa população. A avaliação da dispneia durante as atividades de vida diária (AVD) pode ser realizada através da escala de dispneia *modified Medical Research Council (mMRC)*.⁷² Este instrumento (figura 4) é tradicionalmente utilizado na literatura internacional, principalmente por ser de fácil aplicabilidade e compreensão. Consiste de cinco itens (0-4), sendo que o paciente escolhe o item que

corresponde a quanto a dispneia limita sua AVD.^{73; 74} Quanto maior o valor, menor será a intensidade de dispneia durante a AVD. O mMRC tem sido utilizado como desfecho em recentes ensaios clínicos randomizados controlados envolvendo o treinamento muscular inspiratório em algumas doenças cardiorrespiratórias, tais como: hipertensão arterial pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma.^{55; 75; 76}

ESCALA MRC MODIFICADA

-
- 0 – Tenho falta de ar ao realizar exercício intenso.
 - 1 – Tenho falta de ar quando apresso o meu passo ou subo escadas ou ladeira.
 - 2 – Preciso parar algumas vezes quando ando no meu passo ou ando mais devagar que outras pessoas da minha idade.
 - 3 – Preciso parar muitas vezes devido à falta de ar quando ando perto de 100 metros ou poucos minutos de caminhada no plano.
 - 4 – Sinto tanta falta de ar que não saio de casa ou preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho.
-

Figura 4. Escala do *Medical Research Council* modificada adaptada do II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC.⁷⁷
1.7.4 Qualidade de vida relacionado a saúde

O comprometimento físico vivenciado pelos pacientes com HAP tem reflexo direto na qualidade de vida relacionado à saúde.^{78; 79} Os pacientes relatam uma redução significativa nas atividades do dia a dia, o que está fortemente relacionado a uma condição de dependência familiar e piora de prognóstico. Na presença de uma limitação funcional moderada à grave, os pacientes acabam mudando seus hábitos de vida e ficando muitas vezes impossibilitados de manterem seus empregos e/ou suas tarefas habituais.⁸⁰

A avaliação da qualidade de vida tem sido alvo dos estudos intervencionistas em HP, visto que a expectativa de vida dessa população vem aumentando ao longo dos anos, alertando profissionais da saúde para a promoção do bem-estar desses pacientes.^{81; 82} A qualidade de vida é avaliada através de questionários padronizados, validados e específicos.⁸³

O questionário de qualidade de vida *Short Form Health Survey 36* (SF-36) é dividido em dois componentes, físico e mental, ambos são subdivididos em 4 subdomínios cada. Os pacientes com HAP apresentam maior comprometimento nos componentes físicos, que são: capacidade funcional, aspectos funcionais, limitação por aspectos físicos e vitalidade.^{45; 82; 84; 85}

Estudos utilizando o questionário de qualidade de vida SF36 versão 2, demonstraram uma baixa qualidade de vida dos pacientes com HP, tanto nos estudos nacionais⁸⁵ quanto nos estudos internacionais.^{82; 84} Os componentes mentais apresentaram menor comprometimento; sendo que alguns domínios não apresentaram diferença significativa dos valores de normalidade previsto.^{45; 71; 85}

Visando observar a associação entre capacidade de exercício e qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS), um estudo nacional acompanhou pacientes com HAP com terapia estável, utilizando bosentan e/ou sildenafil durante um ano. Nesse estudo foi utilizado o SF-36 e o TC6, nos seguintes momentos: avaliação basal, 3, 6, 9 e 12 meses; a amostra foi composta por 34 pacientes com uma mediana de idade de 35 anos, classe funcional II e III. Pacientes com distâncias percorridas inferiores a 235 metros no TC6 apresentavam um forte comprometimento na QVRS, a saúde física estava com

pior comprometimento que a saúde mental. Foi observado que os pacientes não tiveram grandes alterações no TC6 e na QVRS no período do estudo.⁸⁵

O questionário de qualidade de vida de *Minnesota*, embora considerado como instrumento validado de condição específica para a ICC, não pode ser considerado específico para pacientes com HP.⁸³

O questionário *Cambridge pulmonary hypertension outcome review* (CAMPHOR) foi projetado especificamente para pacientes com HP, e pode ser considerado um instrumento valioso na avaliação de resultados relatados por esses pacientes na prática clínica. No entanto, ainda não é validado para utilização em língua portuguesa. Existe uma validação para o idioma português, porém realizada em Portugal, o que inviabiliza o uso em estudos clínicos no Brasil, devido à falta de adaptação cultural do instrumento.⁷⁸

A performance psicométrica dos questionários de CAMPHOR e do SF36, foi avaliada em um estudo com 65 pacientes com HAP, a grande maioria classe funcional II (28%) e III (61%), idade média de 57 ± 14 anos. Concluíram que o CAMPHOR foi superior nas propriedades psicométricas, quando comparado ao SF36, que em 3 domínios não distinguiu as diferenças entre as classes funcionais.⁸³

A dispneia é um sintoma potencializador da piora na qualidade de vida relacionada a saúde. Estudos que utilizaram a avaliação da dispneia nas AVDs através do mMRC⁸⁴ e os valores de dispneia durante o exercício, avaliados através da escala modificada de Borg⁷¹, observaram que pacientes com maiores magnitudes de dispneia tinham maior comprometimento de sua qualidade de vida.⁸²

A relação da ansiedade e da depressão na dispneia e qualidade de vida em pacientes com HAP e HPTEC, foi alvo do estudo de Pfeuffer et al. Em um estudo retrospectivo, com 92 pacientes, sendo 70 com HAP e 23 com HPTEC, ambos os grupos apresentavam redução na qualidade de vida avaliada pelo questionário SF36, com piora em todos os domínios para o grupo HPTEC. A depressão foi mais frequente no grupo HPTEC (56%) do que no grupo HAP (30%) ($p=0,03$). A ansiedade e a depressão estiveram associadas com vários domínios da qualidade de vida em ambos grupos. Os pacientes do grupo HPTEC apresentaram correlação positiva entre a depressão e a dispneia em exercício pela escala modificada de Borg ($r=0,44$, $p=0,01$).⁷¹

Embora a prevalência da depressão aumente com a progressão da doença, apresentando taxas de 7,7% nos pacientes classe funcional I e taxas de 45% na classe funcional IV, parece não influenciar de forma marcante na mortalidade.^{19; 81}

1.8 Prognóstico

A sobrevida em pacientes com HAP melhorou significativamente nas últimas duas décadas: na década de 1980 era de 2,8 anos, enquanto que a mediana atual (2018) é de 6 anos. Similarmente, a sobrevida em 1 ano nesses pacientes, em 2018, varia de 86% a 90%, enquanto que em 1990 esse valor era de 65%. Os autores dos estudos atribuem o aumento na sobrevida uma melhor conscientização sobre a doença, terapias de anticoagulação a longo prazo e melhor manejo da insuficiência cardíaca direita.¹

Devido a diversidade etiológica da HP, o prognóstico é variável. A cardiopatia congênita, por exemplo, tem uma evolução mais favorável que a esclerose sistêmica.⁸⁶

O prognóstico está diretamente relacionado à estratificação de risco (tabela 2) para a qual se recomenda, atualmente, uma abordagem multidimensional utilizando dados clínicos, ecocardiográficos, capacidade de exercício e variáveis hemodinâmicas.⁸

A utilidade das variáveis hemodinâmicas como valor prognóstico no momento do diagnóstico tem sido reportada em um crescente número de publicações.⁵⁷ Os estudos têm sugerido o débito cardíaco ou índice cardíaco e a pressão no átrio direito basais como preditores prognósticos em pacientes com HAP.⁸⁷ As demais variáveis diagnósticas como PMAP e RVP tem se mostrado inconsistentes para prognósticos.⁸⁸ Também existe o interesse na utilidade prognóstica de outras variáveis hemodinâmicas, como a complacência arterial pulmonar (CAP), que influencia o componente pulsátil da pós-carga do ventrículo direito.⁸⁹ A maioria do estudos apontam somente os dados basais como prognósticos, poucos avaliaram a importância prognóstica dessas variáveis após o tratamento.⁸⁷

Tabela 2: Avaliação de risco			
Determinantes de prognóstico (mortalidade estimada em 1 ano)	Baixo risco < 5%	Risco intermediário 5-10%	Alto risco > 10%
Sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional	Repetidas
Classe funcional (OMS)	I, II	III	IV
TC6	> 440m	165 – 440m	< 165m

Teste cardiopulmonar	Pico $\dot{V}O_2 > 15\text{mL/min/Kg}$ ($> 65\%$ do valor previsto) $VE/\dot{V}CO_2 < 36$	Pico $\dot{V}O_2$ 11-15 mL/min/Kg (35-65% valor previsto) $VE/\dot{V}CO_2$ 36 – 44,9	Pico $\dot{V}O_2 < 11\text{mL/min/Kg}$ ($< 35\%$ valor previsto) $VE/\dot{V}CO_2 \geq 46$
NT-proBNP	BNP $< 50\text{ng/L}$ NT-proBNP $< 300\text{ng/mL}$	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300 - 1400ng/mL	BNP $> 300\text{ng/L}$ NT-proBNP $> 1400\text{ng/mL}$
Imagem (ecocardiografia, RM cardíaca)	Área do AD $< 18\text{cm}^2$ Ausência de derrame pericárdico	Área do AD 18-26 cm^2 Ausência ou mínimo derrame pericárdico	Área do AD $> 26\text{cm}^2$ Derrame pericárdico
Hemodinâmica	PAD $> 8\text{mmHg}$ IC $\geq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ SvO $_2 > 65\%$	PAD 8-14mmHg IC 2,0 – 2,4 L/min/m 2 SvO $_2$ 60 - 65%	PAD $> 14\text{mmHg}$ IC $< 2 \text{ L/min/m}^2$ SvO $_2 < 60\%$

TC6 = teste de caminhada de seis minutos; BNP = peptídeo natriurético cerebral; IC = índice cardíaco; RM = ressonância magnética; NT-proBNP = peptídeo natriurético cerebral N-terminal; AD = átrio direito; PAD = pressão do átrio direito; SvO $_2$ = saturação venosa mista de O $_2$; VE/ $\dot{V}CO_2$ = equivalente ventilatório para dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ = consumo de oxigênio; OMS = Organização Mundial da Saúde. Tabela adaptada de Galie et al, 2016.⁸

A classificação funcional da HP, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (tabela 3), é também considerada um forte preditor de sobrevivência.⁴⁴

Tabela 3: Classificação funcional da HP de acordo com a OMS	
CLASSE I	Pacientes <i>sem limitação das atividades físicas</i> . Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CLASSE II	Pacientes com <i>discreta limitação das atividades físicas</i> . Estes pacientes ficam confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CLASSE III	Pacientes com <i>relevante limitação das atividades físicas</i> . Estes pacientes ficam confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CLASSE IV	Pacientes com <i>incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas</i> . Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

Tabela adaptada de Paolillo et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2012.³⁸

1.9 Tratamento da HAP

O objetivo geral do tratamento de pacientes com HAP é atingir ou manter um escore de baixo risco (tabela 2), o que está normalmente associado com boa capacidade de exercício, boa qualidade de vida, boa função do VD e baixo risco

de mortalidade. Na prática, isso significa trazer e/ou manter o paciente na classe funcional II, sempre que possível. Na maioria dos pacientes, isso será acompanhado por um TC6 próximo ao normal; a última diretriz utiliza uma distância >440 metros como ponto de corte, porém esse valor pode ser insuficiente em população mais jovem e em pacientes com HPTEC.⁸

A HAP é uma doença letal, no entanto, com a evolução no diagnóstico e tratamento, houve uma redução na mortalidade dos pacientes. Os sintomas, de forma geral, são atenuados com o tratamento farmacológico específico para HAP, porém, a dispneia e a fadiga muscular ainda são os que mais impactam na qualidade de vida desses pacientes. Conforme diretriz atual, os pacientes devem ser orientados a realizar exercícios físicos somente com supervisão de equipe capacitada, bem como limitar a atividade física quando apresentar dispneia. Pacientes do sexo feminino em idade fértil devem receber orientação para a utilização de métodos contraceptivos, uma vez que a gestação em pacientes com HAP aumenta significativamente a mortalidade.^{1; 90; 91}

O controle da HAP envolve: medidas gerais, tratamento convencional, terapia alvo-específica e abordagem invasiva.⁸

1.9.1 Medidas gerais de tratamento

As medidas gerais de tratamento incluem terapia nutricional, imunizações, oxigenoterapia, anticoncepção, educação, suporte psicológico e reabilitação pulmonar, esta última com maior evidência de benefício, embora seja pouco ofertada.^{8; 92; 93}

1.9.1.1 Reabilitação Pulmonar

A reabilitação pulmonar (RP) é definida como, uma intervenção abrangente com base em uma avaliação minuciosa, seguida por terapias adaptadas ao paciente que incluem, mas não estão limitadas ao treinamento físico, educação e mudança de comportamento. Ela é projetada para melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doenças respiratórias crônicas e para promover a adesão a longo prazo a comportamentos que melhoram a saúde.⁹⁴

A indicação de exercício físico (EF), um dos principais componentes da RP, não era mencionado nas diretrizes de tratamento de HAP, por acreditarem ser irrelevante devido à baixa expectativa de vida e rápida piora da insuficiência cardíaca nesses pacientes.¹⁹ O primeiro ensaio clínico randomizado controlado (ECRC) que avaliou o impacto do EF foi realizado em 2006. Mereles et al. demonstraram que o treinamento físico de baixa intensidade e o exercício respiratório (Yoga) melhoram significativamente a capacidade funcional, a qualidade de vida, a classe funcional e o pico de consumo de oxigênio em pacientes com HAP.⁵¹ Diversos estudos não controlados buscaram investigar o resultado de exercício de intensidade leve e treinamento respiratório em diversas etiologias de HP, mostrando melhora nos desfechos de capacidade de exercício, qualidade de vida, função muscular, capilarização muscular e circulação pulmonar.^{50; 55; 95; 96} O ECRC de exercícios de baixa intensidade, realizados de 4-7 vezes por semana, por 15 semanas foi capaz de melhorar o prognóstico de pacientes graves com HPTEC, com um aumento de + 24,3% no $\dot{V}O_2$ pico (mL/min/Kg) e melhora na função ventricular.⁹⁷

Devido ao crescente número de estudos de EF em HP, o programa de reabilitação recebeu recomendação 1A no simpósio mundial de HP em Nice em 2013.⁹⁸ Contudo, a recomendação da prática do EF fica limitada pelo fato de serem restritas as evidências sobre qual seria o método mais indicado de exercício (modalidade de exercício, intensidade, duração e frequência), bem como a classe funcional mais indicada.⁹² Atualmente, o EF é recomendação IIa com um nível de evidência B, em pacientes clinicamente estáveis, com fraco condicionamento físico e tratamento otimizado.⁸ Esta mudança de posicionamento é baseada no limitado número de ECRC demonstrando que exercício de moderada-alta intensidade possa melhorar desfechos funcionais e qualidade de vida, sem maiores eventos adversos ou piora clínica em pacientes estáveis.¹⁹

Duas metanálises recentes, não incorporadas à diretriz atual⁸, concluíram que programas de exercícios supervisionados, compostos por treinamento aeróbico e de força, são seguros e têm impacto positivo na tolerância ao exercício, capacidade funcional de exercício e qualidade de vida em pacientes com HAP.^{93; 99}

Segundo a diretriz vigente⁸, a reabilitação supervisionada deve ser desenvolvida em centros especializados no tratamento da HAP e os pacientes devem estar estáveis clinicamente e com a medicação otimizada antes do programa de reabilitação.⁸

No Brasil, existem poucos serviços especializados em HP com serviço de reabilitação disponível para o atendimento desses pacientes. Em todo o país são mais de 150 centros de reabilitação, esse número, embora tenha aumentado nos

últimos anos, está abaixo do mínimo necessário, embora, maior que em outros países da América do Sul, como Colômbia (12), Uruguai (2) e Peru (1).¹⁰⁰

Os altos custos com o tratamento farmacológico desses pacientes foi abordado em uma recente revisão nos Estados Unidos da América. Os custos variam de 2.476\$ a 11.875\$ dólares mensais por paciente.¹⁰¹ Na Alemanha, a média de custo anual por tratamento de pacientes com HAP varia de 48.000€ até 110.000€ por paciente. A piora da classe funcional ou a exacerbação da doença com novos eventos clínicos pode determinar o marcado aumento do custo de tratamento com admissões hospitalares e o aumento de terapias combinatórias.¹⁰² Ehlken et al. demonstraram, durante um seguimento de 2 anos, uma economia de 657 €/ano nos pacientes que submeteram a um programa de exercício físico, reduzindo a piora clínica e a necessidade de medicação adicional.¹⁰²

Dessa forma, a indicação de intervenções adjuvantes ao tratamento farmacológico, são relevantes no sentido de atenuar os sintomas da doença, melhorar a qualidade de vida e reduzir custos.^{75; 94; 99}

1.9.1.2 Treinamento muscular inspiratório

Além da crescente indicação de reabilitação pulmonar para os pacientes com HAP e HPTEP, o treinamento muscular inspiratório (TMI) tem sido inicialmente sugerido, baseado nos benefícios funcionais e de qualidade de vida encontrados nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC), submetidos ao TMI de baixa e alta intensidade.^{56; 103} De acordo com uma revisão sistemática com metanálise, os pacientes com ICC mais responsivos ao TMI foram aqueles

que apresentavam fraqueza muscular inspiratória com valor da $PI_{máx} \leq 60$ cmH₂O.¹⁰⁴

Ramadan et al. publicaram em 2018 uma revisão sistemática com metanálise abordando qual seria o melhor método de TMI para pacientes com ICC, baseado nos desfechos programados. Foram incluídos 203 pacientes de 7 estudos. Os protocolos de TMI envolviam uma frequência semanal de 3, 6 e 7 dias por semana, com intensidade variando de 30% a 60% da $PI_{máx}$ e com uma duração de 6 a 12 semanas. O estudo concluiu que a melhora na força muscular inspiratória, capacidade de exercício e dispneia foram notadamente superiores quando o treinamento era realizado com 60% da $PI_{máx}$, 6 vezes por semana, por 12 semanas. A alta intensidade foi determinante na redução da dispneia e no aumento da $PI_{máx}$, enquanto a baixa intensidade e longa duração melhorou a distância percorrida no TC6.¹⁰⁵

O treinamento muscular inspiratório, realizado a 50% da $PI_{máx}$, atenuou a fadiga dos músculos flexores plantares durante ativação do metaborreflexo inspiratório em indivíduos saudáveis.¹⁰⁶ Esse efeito do treinamento muscular inspiratório poderia contribuir para melhorar o desempenho ao exercício em pacientes com redução da força muscular inspiratória.⁶⁹

Somente 2 estudos, um ECRC e outro estudo piloto, utilizaram o TMI como intervenção isolada associada a terapia medicamentosa em pacientes com HP; o primeiro estudo realizado por Saglam et al. 2014, incluiu 29 pacientes com HAP, onde, um grupo de 15 pacientes realizou o TMI com 30% da $PI_{máx}$ e o grupo *sham* com 10% da $PI_{máx}$, ambos os grupos realizaram o TMI em domicílio, com um dispositivo de carga linear (*Threshold IMT®*), 5 vezes por semana, durante 6 semanas. Após o TMI, houve melhora significativa no grupo TMI 30% quando

comparado ao grupo *sham*, apresentando aumento da força muscular inspiratória (26 cmH₂O) e expiratória (10 cmH₂O), da função pulmonar no % do volume expiratório forçado no 1º segundo (6%), da distância percorrida no TC6 (50 m), da qualidade de vida nas reações emocionais, com diminuição da dispneia mMRC (- 0,30) e da fadiga na AVD. O TMI foi bem tolerado, com uma excelente adesão, sem complicações durante o estudo⁵⁵. Esse estudo foi baseado no modelo clássico de prescrição de TMI em pacientes com ICC, com carga moderada e com um tempo de 30 minutos diários de treinamento.⁵⁶

O estudo piloto de Laoutaris et al. realizou TMI de alta intensidade, incluindo 10 pacientes com HP, randomizados em 2 grupos - TMI com uma carga de 60% da pressão inspiratória máxima sustentada (n=5) e grupo controle sem TMI. O TMI foi realizado de forma supervisionada no hospital, 3 vezes por semana, com 30 minutos diários, durante 10 semanas. A amostra deste estudo foi heterogênea, o que limitou os resultados. Os pacientes pós TMI melhoraram a capacidade funcional (436± 95 vs. 391±94 m, p< 0,008) com diminuição da dispneia durante o exercício, avaliado pela escala modificada de Borg (2±1 vs 4,2±1,9, p<0,03). Na comparação pré e pós intervenção, os autores encontraram melhora significativa na qualidade de vida - avaliada através do questionário SF-36 versão 2 - nos subdomínios da capacidade funcional e limitação por aspectos físicos, somente no Grupo TMI. Não houve diferenças significativas nas análises de qualidade de vida entre os grupos.⁵²

A associação do TMI ao treinamento aeróbico já foi estudado em pacientes com ICC e doença pulmonar obstrutiva crônica, com resultados superiores ao TMI isolado.^{75; 107} Somente um estudo realizou a associação de treinamento aeróbico, treinamento de força e TMI com ajuste de carga linear em

pacientes com HAP e HPTEP, mas o grupo controle não realizou o treinamento simulado (*sham*), somente cuidados usuais.⁹⁵ Estudos prévios, associando TMI e treinamento aeróbico e/ou força em pacientes com HAP, foram realizados com dispositivos que não permitiam o controle da sobrecarga, tais como: resistores alineares a fluxo, exercícios respiratórios de relaxamento e yoga.^{51; 108; 109} González-Saiz et al. 2017 incluiu 40 pacientes, com HAP e HPTEP, randomizados em 2 grupos: grupo de treinamento aeróbico e força associado ao TMI com 20 pacientes e grupo de cuidados usuais (sem treinamento). O TMI consistiu de 2 sessões por dia, uma pela manhã, no hospital e outra ao final de tarde, em domicílio; em cada sessão eram realizadas 30 respirações, 6 dias por semana, durante 8 semanas, utilizando uma carga de 40% da $PI_{máx}$ (tempo total da sessão ~5 minutos). Semanalmente eram ajustadas a carga, para manter 40% da $PI_{máx}$. O TMI foi realizado com um dispositivo de carga linear mecânica (*Powerbreathe® Classic Medium Resistance, Powerbreathe International Ltd.Southam, UK*). Os autores identificaram melhora significativa somente no grupo exercício, na $PI_{máx}$ 35 (IC95% 27 - 43) cmH₂O, no teste de senta e levanta de 5 repetições -1,5 (IC95% -2 - -1) segundos, no $\dot{V}O_2$ pico 2,6 (IC95% 1,8 – 3,4) ml/kg/min, no TC6 27 (IC95% 14 - 40) metros, componente físico da qualidade de vida (SF-36) 4 (IC95% 2 - 6) pontos. Os autores concluíram que o treinamento aeróbico e de força associado ao TMI foi capaz de melhorar a potência de membros inferiores, força muscular inspiratória, qualidade de vida e capacidade de exercício em um programa de curta duração.⁹⁵

1.9.2 Tratamento convencional

No tratamento convencional, o uso de diuréticos almeja controlar a retenção hídrica, secundária à disfunção ventricular direita grave.⁸ Adjuvante ao tratamento convencional, o uso de anticoagulante oral em pacientes com HAP melhora a sobrevida naqueles que atingem a anticoagulação efetiva.^{7; 110; 111}

1.9.3 Terapia alvo-específica

A terapia alvo-específica para HAP tem como objetivo, promover a vasodilatação atuando em três vias principais: a via da endotelina, através dos antagonistas de receptores da endotelina (ERA), tais como, Bosentana, Ambrisentana e Macitentana, através da via das prostaciclina (Iloprost, Teprostinila, Epoprostenol, Beraprost, Selexipag), e através da via do óxido nítrico, os que são, inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE-5i) (Sildenafil, Tadalafila, Vardenafila) ou o Riociguate que é um estimulador solúvel da guanilato ciclase (sGCs).⁸ Devido ao crescente número de terapias direcionadas para a HAP, o tratamento tornou-se cada vez mais complexo. As várias terapias específicas de HAP que atuam nas vias da endotelina, prostaciclina e óxido nítrico mostraram ter um impacto favorável em uma variedade de desfechos clinicamente relevantes. No entanto, a progressão da doença é frequentemente observada, apesar do uso de tais tratamentos.⁸⁷

Especificamente para o grupo 4, HPTEC, os primeiros passos após o diagnóstico devem sempre incluir anticoagulação crônica e avaliação para tromboendarterectomia, cirurgia que consiste na retirada dos trombos e que é potencialmente curativa. Todavia, para pacientes que são tecnicamente inoperáveis ou que foram considerados como tendo uma relação risco / benefício inaceitável para a tromboendarterectomia pulmonar, o balão de angioplastia

pulmonar e a terapia medicamentosa com droga atuante na via do óxido nítrico, Riociguate, são opções de tratamento.¹¹²

1.9.4 Abordagens invasivas

As abordagens invasivas são: septoplastia atrial, transplante pulmonar ou cardiopulmonar, suporte extracorpóreo e dispositivos de assistência ventricular. O transplante pulmonar bilateral é recomendado em pacientes com HAP avançada, não responsivos a demais terapias, porém o número de procedimentos vem reduzindo, devido ao melhor manejo com novas drogas. Uma alta mortalidade é observada periprocedimento. Pós transplante, a sobrevida média é de 5 anos, com alta mortalidade no primeiro ano após o procedimento cirúrgico. Após o primeiro ano de transplante, a sobrevida aumenta para 10 anos.¹¹²

Sendo uma doença crônica, a HAP exige tratamento contínuo e o paciente deve ser reavaliado quanto a resposta terapêutica em revisões periódicas junto aos serviços especializados, a cada 3 meses.⁸

1.10 Tratamento da HPTEC

A HPTEC é uma condição resultante de obstruções tromboembólicas, dessa forma, a cirurgia de endarterectomia pulmonar é potencialmente curativa e, portanto, é atualmente o tratamento padrão. Contudo, nem todos os casos são passíveis de intervenção cirúrgica e alguns pacientes também podem apresentar hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após a endarterectomia

pulmonar.¹¹³ Nesse grupo de pacientes, a medicação Riociguat, estimulador da guanilato ciclase, se mostrou eficaz em melhorar a capacidade de exercício, a resistência vascular pulmonar e outros desfechos clínicos.¹¹⁴

2 JUSTIFICATIVA

Apesar dos recentes avanços no manejo farmacológico terem revolucionado o prognóstico em pacientes com HAP e HPTEC, o sofrimento causado pelo comprometimento da capacidade de exercício, classe funcional e qualidade de vida relacionada a saúde persistem. O comprometimento da capacidade de exercício está diretamente relacionado ao estado de saúde, contribuindo para o achado comum de ansiedade e depressão nesses pacientes. O aumento da pressão na artéria pulmonar devido as alterações morfológicas e estruturais na circulação pulmonar, irão comprometer o débito cardíaco e a troca gasosa, resultando em disfunção dos músculos periféricos e respiratórios, potencializando sintomas como a dispneia e a fadiga muscular.

O crescente número de evidências científicas reunidas em revisões sistemáticas com metanálise, abordando o tema do benefício do exercício físico na redução de sintomas, melhora da capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com HAP e HPTEP, tem encorajado a comunidade científica a investigar novos métodos de treinamento, com benefícios semelhantes, menor custo e maior autonomia para o paciente.

Recentes achados tem sugerido que a fraqueza dos músculos respiratórios desenvolvem um papel importante na limitação funcional e nos sintomas como a dispneia e a fadiga muscular, marcantes nessa população.

Os poucos estudos que avaliaram o efeito do TMI na limitação funcional e na qualidade de vida encontraram resultados encorajadores. No entanto, o tempo de intervenção, a frequência, o volume e a intensidade do treinamento muscular inspiratório permanecem incertos.

O TMI utilizando um volume de 30 minutos diários, com uma carga de 30% da $PI_{máx}$ durante 8 a 12 semanas é o mais comum nos pacientes com IC, principalmente naqueles indivíduos que apresentam fraqueza muscular inspiratória, porém, estudos recentes envolvendo pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas tem apontado melhora na capacidade de exercício e na força dos músculos respiratórios, com maior impacto nos sintomas e qualidade de vida, quando os pacientes se exercitam em maiores intensidades, tais como, 50 a 60% da $PI_{máx}$, utilizando 2-4 séries de 30 respirações profundas diariamente, otimizando ainda o tempo despendido para realizar o treinamento.

A fim de conhecer a magnitude do efeito isolado do TMI de alta intensidade, o presente estudo tem por característica ser um ensaio clínico randomizado controlado sobre os efeitos do TMI de alta intensidade, durante 8 semanas, em pacientes com hipertensão pulmonar, grupos I e IV.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade sobre a força muscular respiratória, dispneia, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com hipertensão pulmonar.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito do treinamento muscular inspiratório de alta intensidade em pacientes com HP nos seguintes desfechos:

- Pressão inspiratória e expiratória máximas;
- Percepção basal de dispneia;
- Percepção de dispneia durante o exercício;
- Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos;
- Qualidade de vida relacionada a saúde;

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Thenappan, T.; Ormiston, M. L.; Ryan, J. J.; Archer, S. L. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. **BMJ**, 2018, v. 360, p. j5492
2. Hoeper, M. M.; Bogaard, H. J.; Condliffe, R.; Frantz, R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2013, v. 62, p. D42-50
3. Galie, N.; Humbert, M.; Vachiery, J. L.; Gibbs, S. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Respir J**, 2015, v. 46, p. 903-75
4. Jamieson, S.; Pretorius, G. V. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **Semin Intervent Radiol**, 2018, v. 35, p. 136-142
5. Voelkel, N. F. Appetite suppressants and pulmonary hypertension. **Thorax**, 1997, v. 52 Suppl 3, p. S63-7
6. Simonneau, G.; Galie, N.; Rubin, L. J.; Langleben, D. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2004, v. 43, p. 5S-12S
7. Simonneau, G.; Gatzoulis, M. A.; Adatia, I.; Celermajer, D. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2013, v. 62, p. D34-41

8. Galie, N.; Humbert, M.; Vachiery, J. L.; Gibbs, S. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Heart J**, 2016, v. 37, p. 67-119
9. Manders, E.; Rain, S.; Bogaard, H. J.; Handoko, M. L. et al. The striated muscles in pulmonary arterial hypertension: adaptations beyond the right ventricle. **Eur Respir J**, 2015, v. 46, p. 832-42
10. Mcgoon, M.; Gutterman, D.; Steen, V.; Barst, R. et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. **Chest**, 2004, v. 126, p. 14S-34S
11. Badesch, D. B.; Raskob, G. E.; Elliott, C. G.; Krichman, A. M. et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. **Chest**, 2010, v. 137, p. 376-87
12. Escribano-Subias, P.; Blanco, I.; Lopez-Meseguer, M.; Lopez-Guarch, C. J. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. **Eur Respir J**, 2012, v. 40, p. 596-603
13. Valverde, A. B.; Soares, J. M.; Viana, K. P.; Gomes, B. et al. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. **BMC Pulm Med**, 2018, v. 18, p. 106
14. Lapa, M. S.; Ferreira, E. V.; Jardim, C.; Martins Bdo, C. et al. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers

in the city of Sao Paulo]. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, 2006, v. 52, p. 139-43

15. Machado, C.; Brito, Í.; Souza, D.; Correia, L. C. Frequência etiológica da hipertensão pulmonar em ambulatório de referência na Bahia. **Arq. Bras. Cardiol.**, 2009, v. vol.93 no.6
16. Mclaughlin, V. V.; Shah, S. J.; Souza, R.; Humbert, M. Management of pulmonary arterial hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2015, v. 65, p. 1976-97
17. Humbert, M.; Morrell, N. W.; Archer, S. L.; Stenmark, K. R. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2004, v. 43, p. 13S-24S
18. Mclaughlin, V. V.; Archer, S. L.; Badesch, D. B.; Barst, R. J. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. **J Am Coll Cardiol**, 2009, v. 53, p. 1573-619
19. Dalla Vecchia, L. A.; Bussotti, M. Exercise training in pulmonary arterial hypertension. **J Thorac Dis**, 2018, v. 10, p. 508-521
20. Fedullo, P.; Kerr, K. M.; Kim, N. H.; Auger, W. R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, 2011, v. 183, p. 1605-13
21. Kim, N. H. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. **Cardiol Clin**, 2016, v. 34, p. 435-41

22. Lang, I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. **Eur Respir Rev**, 2015, v. 24, p. 246-52
23. Lang, I. M.; Dorfmueller, P.; Vonk Noordegraaf, A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **Ann Am Thorac Soc**, 2016, v. 13 Suppl 3, p. S215-21
24. Mclaughlin, V.; Simonneau, G.; Galie, N.; Rubin, L. J. New horizons in pulmonary arterial hypertension management. **Eur Respir Rev**, 2014, v. 23, p. 408-9
25. Mereles, D.; Ehlken, N.; Kreuzer, S.; Ghofrani, S. et al. Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Severe Chronic Pulmonary Hypertension. **Circulation**, 2006, v. 114, p. 1482-1489
26. Bauer, R.; Dehnert, C.; Schoene, P.; Filusch, A. et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Respiratory medicine**, 2007, v. 101, p. 2366-2369
27. Babu, A. S.; Arena, R.; Myers, J.; Padmakumar, R. et al. Exercise intolerance in pulmonary hypertension: mechanism, evaluation and clinical implications. **Expert Rev Respir Med**, 2016, v. 10, p. 979-90
28. Arena, R.; Lavie, C. J.; Milani, R. V.; Myers, J.; Guazzi, M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: An evidence-based review. **The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation**, 2010, v. 29, p. 159-173
29. Waxman, A. B. Exercise physiology and pulmonary arterial hypertension. **Prog Cardiovasc Dis**, 2012, v. 55, p. 172-9

30. D'andrea, A.; Naeije, R.; D'alto, M.; Argiento, P. et al. Range in pulmonary artery systolic pressure among highly trained athletes. **Chest**, 2011, v. 139, p. 788-794
31. Bidart, C. M.; Abbas, A. E.; Parish, J. M.; Chaliki, H. P. et al. The noninvasive evaluation of exercise-induced changes in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. **J Am Soc Echocardiogr**, 2007, v. 20, p. 270-5
32. Panagiotou, M.; Peacock, A. J.; Johnson, M. K. Respiratory and limb muscle dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a role for exercise training? **Pulm Circ**, 2015, v. 5, p. 424-34
33. Bauer, R.; Dehnert, C.; Schoene, P.; Filusch, A. et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Respir Med**, 2007, v. 101, p. 2366-9
34. Spruijt, O. A.; De Man, F. S.; Groepenhoff, H.; Oosterveer, F. et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, 2015, v. 191, p. 1050-7
35. Marra, A. M.; Arcopinto, M.; Bossone, E.; Ehlken, N. et al. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 2015, v. 25, p. 131-9
36. Mainguy, V.; Maltais, F.; Saey, D.; Gagnon, P. et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Thorax**, 2010, v. 65, p. 113-7
37. Miyamoto, S.; Nagaya, N.; Satoh, T.; Kyotani, S. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary

pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. **Am J Respir Crit Care Med**, 2000, v. 161, p. 487-92

38. Paolillo, S.; Farina, S.; Bussotti, M.; Iorio, A. et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. **Eur J Prev Cardiol**, 2012, v. 19, p. 960-71
39. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**, 2002, v. 166, p. 111-7
40. Divers, C.; Platt, D.; Wang, E.; Lin, J. et al. A Review of Clinical Trial Endpoints of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and How They Relate to Patient Outcomes in the United States. **J Manag Care Spec Pharm**, 2017, v. 23, p. 92-104
41. Holland, A. E.; Spruit, M. A.; Troosters, T.; Puhan, M. A. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. **Eur Respir J**, 2014, v. 44, p. 1428-46
42. Wilson, R. C.; Jones, P. W. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. **Clin Sci (Lond)**, 1989, v. 76, p. 277-82
43. Zelniker, T. A.; Huscher, D.; Vonk-Noordegraaf, A.; Ewert, R. et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. **Clin Res Cardiol**, 2018, v. 107, p. 460-470
44. Mclaughlin, V. V.; Hoeper, M. M.; Channick, R. N.; Chin, K. M. et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. **J Am Coll Cardiol**, 2018, v. 71, p. 752-763

45. Diego De Faria Magalhães Torres, W. a. Z., Agnaldo José Lopes, Patrícia Dos Santos Vigário, Marcelo Iorio; Garcia, D. W., Marcelo Luiz Da Silva Bandeira, Luiz Gustavo Pignataro Bessa, Fernando Silva Guimarães. Association Between Hemodynamic Profile, Physical Capacity and Quality of Life in Pulmonary Hypertension. **Arq Bras Cardiol.** , 2015, v. 104(5):, p. 387-393
46. Puente-Maestu, L.; Palange, P.; Casaburi, R.; Laveneziana, P. et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. **Eur Respir J**, 2016, v. 47, p. 429-60
47. Gabler, N. B.; French, B.; Strom, B. L.; Palevsky, H. I. et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. **Circulation**, 2012, v. 126, p. 349-56
48. Frost, A. E.; Langleben, D.; Oudiz, R.; Hill, N. et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. **Vascul Pharmacol**, 2005, v. 43, p. 36-9
49. Mainguy, V.; Provencher, S.; Maltais, F.; Malenfant, S.; Saey, D. Assessment of daily life physical activities in pulmonary arterial hypertension. **PLoS One**, 2011, v. 6, p. e27993
50. Chan, L.; Chin, L. M. K.; Kennedy, M.; Woolstenhulme, J. G. et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. **Chest**, 2013, v. 143, p. 333-343
51. Mereles, D.; Ehlken, N.; Kreuzer, S.; Ghofrani, S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. **Circulation**, 2006, v. 114, p. 1482-9

52. Laoutaris, I. D.; Dritsas, A.; Kariofyllis, P.; Manginas, A. Benefits of inspiratory muscle training in patients with pulmonary hypertension: A pilot study. **Hellenic J Cardiol**, 2016,
53. Kabitz, H. J.; Schwoerer, A.; Bremer, H. C.; Sonntag, F. et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. **Clin Sci (Lond)**, 2008, v. 114, p. 165-71
54. Dall'ago, P.; Chiappa, G. R.; Guths, H.; Stein, R.; Ribeiro, J. P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **J Am Coll Cardiol**, 2006, v. 47, p. 757-63
55. Saglam, M.; Arikan, H.; Vardar-Yagli, N.; Calik-Kutukcu, E. et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, 2015, v. 35, p. 198-206
56. Plentz, R. D.; Sbruzzi, G.; Ribeiro, R. A.; Ferreira, J. B.; Dal Lago, P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. **Arq Bras Cardiol**, 2012, v. 99, p. 762-71
57. Sclauser Pessoa, I. M.; Franco Parreira, V.; Fregonezi, G. A.; Sheel, A. W. et al. Reference values for maximal inspiratory pressure: a systematic review. **Can Respir J**, 2014, v. 21, p. 43-50
58. Pessoa, I. M.; Houri Neto, M.; Montemezzo, D.; Silva, L. A. et al. Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. **Braz J Phys Ther**, 2014, v. 18, p. 410-8
59. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**, 2002, v. 166, p. 518-624

60. Meyer, F. J.; Lossnitzer, D.; Kristen, A. V.; Schoene, A. M. et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J**, 2005, v. 25, p. 125-30
61. Gazzana, M. B. K., Marli Maria; Berton, Danilo Cortozi. **Investigação da hiperinsuficiência pulmonar dinâmica durante o exercício e sua relação com a força dos músculos inspiratórios em pacientes com hipertensão arterial pulmonar**. 2015. 143 (Tese de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.
62. Meyer, F. J.; Borst, M. M.; Zugck, C.; Kirschke, A. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. **Circulation**, 2001, v. 103, p. 2153-8
63. De Man, F. S.; Van Hees, H. W.; Handoko, M. L.; Niessen, H. W. et al. Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med**, 2011, v. 183, p. 1411-8
64. Sun, X. G.; Hansen, J. E.; Oudiz, R. J.; Wasserman, K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. **Circulation**, 2001, v. 104, p. 429-35
65. Wensel, R.; Opitz, C. F.; Anker, S. D.; Winkler, J. et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. **Circulation**, 2002, v. 106, p. 319-24
66. Meyer, F. J.; Zugck, C.; Haass, M.; Otterspoor, L. et al. Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. **Basic Res Cardiol**, 2000, v. 95, p. 333-42

67. Mancini, D. M.; Henson, D.; Lamanca, J.; Levine, S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. **Circulation**, 1992, v. 86, p. 909-18
68. Borghi-Silva, A.; Carrascosa, C.; Oliveira, C. C.; Barroco, A. C. et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2008, v. 294, p. H2465-72
69. Ribeiro, J. P.; Chiappa, G. R.; Callegaro, C. C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter**, 2012, v. 16, p. 261-7
70. Dumitrescu, D.; Sitbon, O.; Weatherald, J.; Howard, L. S. Exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir Rev**, 2017, v. 26,
71. Pfeuffer, E.; Krannich, H.; Halank, M.; Wilkens, H. et al. Anxiety, Depression, and Health-Related QOL in Patients Diagnosed with PAH or CTEPH. **Lung**, 2017, v. 195, p. 759-768
72. Camargo, L. A.; Pereira, C. A. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. **J Bras Pneumol**, 2010, v. 36, p. 571-8
73. Stenton, C. The MRC breathlessness scale. **Occup Med (Lond)**, 2008, v. 58, p. 226-7
74. Kovelis, D.; Segretti, N. O.; Probst, V. S.; Lareau, S. C. et al. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Bras Pneumol**, 2008, v. 34, p. 1008-18

75. Charususin, N.; Gosselink, R.; Decramer, M.; Demeyer, H. et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. **Thorax**, 2018,
76. Lopez-De-Uralde-Villanueva, I.; Candelas-Fernandez, P.; De-Diego-Cano, B.; Minguéz-Calzada, O.; Del Corral, T. The effectiveness of combining inspiratory muscle training with manual therapy and a therapeutic exercise program on maximum inspiratory pressure in adults with asthma: a randomized clinical trial. **Clin Rehabil**, 2018, v. 32, p. 752-765
77. Netto, J. R. J. J. a. D. O. O. N. a. P. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2004, v. 30,
78. Reis, A.; Twiss, J.; Vicente, M.; Gongalves, F. et al. Portuguese validation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR) questionnaire. **European Respiratory Journal**, 2014, v. 44,
79. Halank, M.; Einsle, F.; Lehman, S.; Bremer, H. et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. **Lung**, 2013, v. 191, p. 337-43
80. Rubenfire, M.; Lippo, G.; Bodini, B. D.; Blasi, F. et al. Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. **Chest**, 2009, v. 136, p. 597-603
81. Harzheim, D.; Klose, H.; Pinado, F. P.; Ehlken, N. et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Respir Res**, 2013, v. 14, p. 104
82. Halimi, L.; Marin, G.; Molinari, N.; Gamez, A. S. et al. Impact of psychological factors on the health-related quality of life of patients treated

for pulmonary arterial hypertension. **J Psychosom Res**, 2018, v. 105, p. 45-51

83. Twiss, J.; Mckenna, S.; Ganderton, L.; Jenkins, S. et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. **BMC Pulm Med**, 2013, v. 13, p. 45
84. Talwar, A.; Sahni, S.; Kim, E. J.; Verma, S.; Kohn, N. Dyspnea, depression and health related quality of life in pulmonary arterial hypertension patients. **J Exerc Rehabil**, 2015, v. 11, p. 259-65
85. Cicero, C.; Franchi, S. M.; Barreto, A. C.; Lopes, A. A. Lack of tight association between quality of life and exercise capacity in pulmonary arterial hypertension. **Arq Bras Cardiol**, 2012, v. 99, p. 876-85
86. Chung, L.; Liu, J.; Parsons, L.; Hassoun, P. M. et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. **Chest**, 2010, v. 138, p. 1383-94
87. Weatherald, J.; Boucly, A.; Chemla, D.; Savale, L. et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation**, 2018, v. 137, p. 693-704
88. Benza, R. L.; Miller, D. P.; Gomberg-Maitland, M.; Frantz, R. P. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). **Circulation**, 2010, v. 122, p. 164-72
89. Ghio, S.; D'alto, M.; Badagliacca, R.; Vitulo, P. et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance after therapy initiation or escalation in patients with pulmonary arterial hypertension. **Int J Cardiol**, 2017, v. 230, p. 53-58

90. Hoette, S.; Jardim, C.; Souza, R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. **J Bras Pneumol**, 2010, v. 36, p. 795-811
91. Galie, N.; Humbert, M.; Vachiery, J. L.; Gibbs, S. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)**, 2016, v. 69, p. 177
92. De Man, F. S.; Handoko, M. L.; Groepenhoff, H.; Van 'T Hul, A. J. et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J**, 2009, v. 34, p. 669-75
93. Buys, R.; Avila, A.; Cornelissen, V. A. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. **BMC Pulm Med**, 2015, v. 15, p. 40
94. Spruit, M. A.; Singh, S. J.; Garvey, C.; Zuwallack, R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. **Am J Respir Crit Care Med**, 2013, v. 188, p. e13-64
95. Gonzalez-Saiz, L.; Fiuza-Luces, C.; Sanchis-Gomar, F.; Santos-Lozano, A. et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. **Int J Cardiol**, 2017, v. 231, p. 277-283
96. Babu, A. S.; Padmakumar, R.; Maiya, A. G.; Mohapatra, A. K.; Kamath, R. L. Effects of Exercise Training on Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of Clinical Trials. **Heart Lung Circ**, 2016, v. 25, p. 333-41
97. Ehlken, N.; Lichtblau, M.; Klose, H.; Weidenhammer, J. et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic

thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. **Eur Heart J**, 2016, v. 37, p. 35-44

98. Galie, N.; Corris, P. A.; Frost, A.; Girgis, R. E. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 2013, v. 62, p. D60-72
99. Pandey, A.; Garg, S.; Khunger, M.; Kumbhani, D. J. et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. **Circ Heart Fail**, 2015, v. 8, p. 1032-43
100. Silva, C., Xavier, R., & Carvalho, C. . Reabilitação pulmonar no Brasil. **Fisioterapia E Pesquisa**, 2017, v. 24(4), p. 347-348
101. Sikirica, M.; Iorga, S. R.; Bancroft, T.; Potash, J. The economic burden of pulmonary arterial hypertension (PAH) in the US on payers and patients. **BMC Health Serv Res**, 2014, v. 14, p. 676
102. Ehlken, N.; Verduyn, C.; Tiede, H.; Staehler, G. et al. Economic evaluation of exercise training in patients with pulmonary hypertension. **Lung**, 2014, v. 192, p. 359-66
103. Sbruzzi, G.; Dal Lago, P.; Ribeiro, R. A.; Plentz, R. D. Inspiratory muscle training and quality of life in patients with heart failure: systematic review of randomized trials. **Int J Cardiol**, 2012, v. 156, p. 120-1
104. Montemezzo, D.; Fregonezi, G. A.; Pereira, D. A.; Britto, R. R.; Reid, W. D. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Arch Phys Med Rehabil**, 2014, v. 95, p. 1398-407

105. Sadek, Z.; Salami, A.; Joumaa, W. H.; Awada, C. et al. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Prev Cardiol**, 2018, p. 2047487318792315
106. Dempsey, J. A.; McKenzie, D. C.; Haverkamp, H. C.; Eldridge, M. W. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. **Chest**, 2008, v. 134, p. 613-622
107. Neto, M. G.; Martinez, B. P.; Conceicao, C. S.; Silva, P. E.; Carvalho, V. O. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, 2016, v. 36, p. 395-401
108. Grunig, E.; Ehlken, N.; Ghofrani, A.; Staehler, G. et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. **Respiration**, 2011, v. 81, p. 394-401
109. Kabitz, H. J.; Bremer, H. C.; Schwoerer, A.; Sonntag, F. et al. The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. **Lung**, 2014, v. 192, p. 321-8
110. Rich, S.; Kaufmann, E.; Levy, P. S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. **N Engl J Med**, 1992, v. 327, p. 76-81
111. Fuster, V.; Steele, P. M.; Edwards, W. D.; Gersh, B. J. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. **Circulation**, 1984, v. 70, p. 580-7
112. Madani, M.; Ogo, T.; Simonneau, G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. **Eur Respir Rev**, 2017, v. 26,

113. Christie, J. D.; Edwards, L. B.; Kucheryavaya, A. Y.; Benden, C. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. **J Heart Lung Transplant**, 2012, v. 31, p. 1073-86
114. Pepke-Zaba, J.; Jais, X.; Channick, R. Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **Ann Am Thorac Soc**, 2016, v. 13 Suppl 3, p. S248-54
115. Ghofrani, H. A.; D'armini, A. M.; Grimminger, F.; Hoeper, M. M. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **N Engl J Med**, 2013, v. 369, p. 319-29

5 ARTIGO CIENTÍFICO

EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON EXERCISE CAPACITY, DYSPNEA AND HEALTH STATUS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Fabrcio Farias da Fontoura, BSc^{1,2,4}, fabtramp@hotmail.com

Gabriela Roncato, PhD^{2,3}, gabironcato@gmail.com

Gisela Martina Bohns Meyer, MD², gimeyer@terra.com.br

Fernanda Brum Spilimbergo, MD², ferspili@yahoo.com.br

Guilherme Watte, PhD^{2,5}, g.watte@gmail.com

Katya Rigatto, PhD³, krigatto@gmail.com

Danilo Cortozi Berton, MD PhD¹, dcberton@gmail.com

¹.Programa de Pos-Graduacao em Ciencias Pneumologicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

².Centro de Hipertensao Pulmonar, Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

³.Programa de Pos-Graduacao em Ciencias da Saude, Universidade Federal de Ciencias da Saude de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

⁴.Curso de Fisioterapia, Universidade La Salle, Canoas, Brazil.

⁵.Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Background: Patients with pulmonary hypertension (PH) may present respiratory muscle dysfunction, which may contribute to exercise limitation, potentiate the symptoms of dyspnea, and negatively impact health-related quality of life (HRQL).

Objectives: This study sought to evaluate the effects of high intensity inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, exercise capacity, dyspnea and HRQL in patients with PH.

Design: Single-blinded, randomized controlled trial (Brazilian clinical trials registry (ensaiosclinicos.gov.br): RBR-33gm3k

Setting: Pulmonary Hypertension Expert Centre.

Subjects: Thirty-five women with clinically stable PH (subgroups 1 and 4), in functional class II or III were randomly assigned to high-intensity inspiratory muscle training (IMT) or sham.

Interventions: IMT with 50% (IMT-50%) of maximal inspiratory muscle pressure (P_Imax) or sham training with fixed load of 3 cm H₂O (IMT-S). Daily training time consisted in 2 cycles of 30 dynamic inspiratory efforts twice daily, 7 days/week, for 8 weeks using an inspiratory threshold-loading device.

Main outcomes: respiratory muscle strength, 6-min walk test (6MWT) distance and final dyspnea (Borg score), modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale and HRQL evaluated by Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire.

Results: Seventeen and 14 patients completed IMT-50% and IMT-S, respectively. Both groups exhibited significant improvements in P_Imax after training, but the IMT-50% group showed an even higher increment of -31.1 cmH₂O [95%CI (-41.2 to -21.0)]. The 6MWT distance significantly improved after IMT-50% compared to the IMT-S [34.7m (5.8 to 63.6)]. Dyspnea at the end of 6-MWT and mMRC was significantly lower only after IMT-50%. Subscales covering the domains of physical functioning, role physical, general health and vitality of the SF-36 questionnaire significantly improved only after IMT-50%.

Conclusions: High-intensity IMT-50% improved respiratory muscle strength, exercise capacity, dyspnea and HRQL in symptomatic patients (functional class II or III) with PH.

1 – INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) is a disorder with high morbidity mainly related to shortness of breath and exercise intolerance¹. The impairment in exercise capacity is directly related to health status^{2; 3} contributing to the common finding of anxiety and depression⁴.

Despite recent advances in the pharmacological management has revolutionized the prognosis of pulmonary arterial hypertension (PAH)⁵ and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)⁶, patients still suffer from significant impaired exercise capacity, functional class^{7; 8}, and health-related quality of life (HRQL)⁹. The increasing survival has called the attention towards the disease burden that PH imposes on patients and healthcare systems.

Beyond pulmonary (ventilation-perfusion mismatch) and cardiovascular abnormalities (reduced cardiac output), exercise intolerance may also result from musculoskeletal dysfunction¹⁰. Accordingly, exercise training in PH has evolved from not been recommended due to safety concerns¹¹ to “should be considered” (evidence Grade IIa, Level B) in clinically stable, de-conditioned patients on optimal pharmacological treatment⁷. This recommendation is based on increasing number of studies that demonstrated its benefit on exercise capacity and HRQL^{12; 13; 14; 15}.

The ideal timing, frequency, duration, intensity, and modality of exercise for PH, however, remain unclear. The most commonly used prescription in clinical trials is supervised very intensive exercise programs mainly based on aerobic and strength training^{16; 17; 18; 19; 20; 21; 22}. Nonetheless, this may not be easily achievable because of the complex logistics and inability to supervise the patient with that frequency and intensity.

In addition, several studies have shown that not only the peripheral muscles are weakened in patients with PH but also the respiratory muscles are compromised^{23; 24; 25; 26}, possibly contributing to increased dyspnea and exercise intolerance²⁷. Consequently, respiratory muscle training has been included as part of several comprehensive rehabilitation programs, proving benefits in term of volitional and nonvolitional inspiratory muscle strength^{16; 17; 21}. As corollary,

inspiratory muscle training (IMT) may represent an attractive outpatient and long-term exercise modality. In the context of another chronic heart disorder (chronic heart failure;CHF), IMT has been shown to improve exercise capacity^{28; 29} despite conflicting results in terms of HRQL^{30; 31; 32}. However, few studies have been conducted to demonstrate the potential benefits of isolated IMT in PH^{33; 34}. The main objective of the present study, therefore, was to investigate the effects of an outpatient, high-intensity IMT on exercise capacity, dyspnea, HRQL and respiratory muscle strength in patients with PAH or CTEPH.

2 – METHODS

2.1 Subjects

All patients with PH confirmed by right heart catheterization (RHC) receiving regular treatment at the Pulmonary Hypertension Center of Santa Casa Hospital (Porto Alegre/Brazil) from December 2014 to December 2017 were screened. Inclusion criteria included: clinically stable patients (with no syncope or hospitalization in the last 6 months), World Health Organization (WHO) functional classes II or III, (male/female), aged 18-75 years, classified in Group 1 (PAH) or inoperable Group 4 (CTEPH) according to the 5th World Symposium on PH held in Nice/France³⁵; with stable target PH medications in the preceding 3 months. Only patients with inspiratory muscle reduced³⁶ (maximal inspiratory mouth pressure [Pimax] < 100% of the predicted normal value)³⁷ were eligible to participate in the study. The exclusion criteria were long term oxygen therapy; clinically significant musculoskeletal, cognitive, neurological, or psychiatric-psychological disorders that may interfere in the study protocol; history of moderate or severe chronic lung disease; unstable angina or uncontrolled cardiac arrhythmia; patients who participated in supervised exercise programs in the past 6 months.

The study was approved by the institutional ethics committee and performed following the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants. The trial was recorded on the Brazilian clinical trials registry (RBR-33gm3k).

2.2 Study design

Randomized controlled clinical trial designed according to the consolidated standards of reporting trials statement (CONSORT)³⁸. Patients were randomly allocated to either an intervention consisting of IMT with 50% of maximal inspiratory pressure (P_Imax) (IMT-50%) or a sham group (IMT-S), using a program to generate random numbers. The clinical investigator who made the baseline and final assessments was not blinded to the intervention assignment.

Incremental cardiopulmonary exercise test (CPET) was performed only at baseline. All other evaluations were performed before and after an 8-week training period. P_Imax and maximal expiratory pressure (P_Emax) were measured weekly in the research center by an experienced respiratory therapist to adjust IMT-50% load and IMT technique was also revised at these moments.

2.3 Procedures

The data collected in the first evaluation (before IMT) included: age, sex, etiology, functional class, hemodynamic data, pharmacological treatments, previous hospitalization, respiratory muscle strength, HRQL and six-minute walk test. After 48 hours, the spirometry and the CPET were performed.

Spirometry

It was performed according to international guideline for pulmonary function testing with a daily calibrated flow sensor (Vmax29®; SensorMedics, Yorba Linda, CA, USA). The variables obtained were expressed as absolute and percent predicted values³⁹.

Cardiopulmonary exercise testing

Incremental CPET until exhaustion was performed according to the standardization of ATS / American College of Chest Physicians (ATS/ACCP)⁴⁰. The test was performed on a cycle ergometer for lower limbs (Lode BV®, Groningen, The Netherlands) with a gas analyzer (Vmax®, SensorMedics), a digital electrocardiograph (CardioSoft Resting ECG, General Electric Company®, Helsinki, Finland) and a portable digital oximeter (General Electric Company®, Helsinki, Finland). Cycling familiarization was performed before the test. The

protocol consisted of 3 minutes at rest on the bicycle, followed by 2 minutes of cycling without load. Subsequently the workload was increased by 5 W/min or 10 W/min depending on age, gender, body mass and functional class.

Respiratory muscle strength

Maximal voluntary respiratory pressures were registered at the mouth using a digital manometer (MVD-300, Globalmed, Porto Alegre, RS, Brazil)⁴¹. A 2-mm orifice in the system kept the glottis open and prevented any interference from pressure produced by facial muscles. Subjects were comfortably seated in a chair with their feet on the ground, their back unsupported, and their trunk at a 90° angle to their hips. A demonstration of how the maneuvers should be carried out was given and then performed by the subject after the placement of a nose clip. The subjects were instructed to keep their lips sealed tightly around the mouthpiece, so no air could escape. P_Imax values were obtained by inspiration from residual volume. P_Emax was obtained by expiration from total lung capacity, using the same methodology applied in inspiration. During the P_Imax maneuver, the subject kept the mouthpiece in the oral cavity only during the inspiration, and in the P_Emax maneuver, only during expiration⁴¹. The maneuvers were sustained at maximal force for approximately one second and the highest value was computed from a minimum of five repetitions for each maneuver until the three best measurements differed from each other < 5 cmH₂O^{42; 43} or < 10%⁴¹, whichever is greater. The largest measure could not be the last test because of a potential learning effect. The predicted values according to the equations proposed by Neder *et al.*³⁷. Inspiratory muscle weakness was defined as P_Imax <70% of predicted^{30; 44}.

Six-minute walk test

Exercise capacity was evaluated by 6-minute walk test (6MWT). The subjects were instructed to walk for 6 minutes in an enclosed 30-m long corridor in the hospital. Standardized encouragement was given to the patients, and patients were allowed to stop and rest during the test but were instructed to go on walking as far as possible⁴⁵. Heart rate was monitored, and oxygen saturation was measured during the test. Breathlessness and fatigue perception were determined using the modified Borg Scale before and after the 6MWT⁴⁶. All

participants had previously performed the 6MWT for clinical purposes so the baseline test was performed only once⁴⁷. The predicted values were calculated from a Brazilian reference⁴⁸.

Daily life dyspnea

The modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale was used to grade dyspnea during daily activities^{49;50}. The mMRC consists of five statements about perceived breathlessness, levels of dyspnea are graded from 0 (absence of dyspnea during strenuous exercise) to 4 (too breathless to leave the house or breathless while dressing or undressing)⁵¹.

Health-related quality of life

The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) questionnaire is not yet validated in Portuguese (Brazilian), therefore we used the SF-36v2 questionnaire (Medical Outcome Study Short-Form Health Survey Version 2). The SF-36v2 is a generic questionnaire. Translated and validated in Brazil by Ciconelli *et al.* in 1999. It is composed of 36 questions, gathered in 8 domains that reflect social and physical and mental health aspects. Each domain's score ranges from 0 to 100 points, and the higher the score, the better the quality of life⁵². The SF36v2 predicted values were calculated from a Brazilian reference⁵³. The SF-36v2 is an useful tool for the assessment of quality of life in pulmonary hypertension⁵⁴, but only the physical functioning and general health perceptions domains met adequate psychometric criteria for use in research on these individuals⁵⁵.

2.4 Intervention

Inspiratory muscle training (IMT)

Patients have received either IMT with a load of 50% of P_Imax (IMT-50%) adjusted every week or SHAM intervention with a fixed load of 3 cmH₂O (IMT-S) using the POWERbreathe Plus device (POWERbreathe, HaB International Ltd, Southam, UK), which incorporates a flow-independent one-way valve to ensure consistent intensity (in cmH₂O). The IMT session for the two groups consisted of 2 cycles of 30 dynamic and deep inspiratory efforts, interspersed by 1 min rest interval between cycles, twice a day. The total daily training time for both groups

was about 14 minutes. Participants were instructed to train 7 days/week, for 8 weeks wearing a nose clips during all sessions They were also instructed to perform fast and forceful inspirations and encouraged to achieve maximal inhalation and exhalation with every breath (start inhaling from residual volume and to finish their breath as close to total lung capacity as possible)³⁶. Because of the increased tidal volume, a decreased breathing frequency was adopted to avoid hyperventilation and the consequent hypocapnia. The diaphragmatic breathing pattern (inspiration expands both the lower abdomen and costal margin, without movement in the shoulder region; exhalation is moderated and slow) was oriented and trained with the patients being stimulated whenever possible in both groups.

Throughout the first training session the oxygen saturation, heart rate, arterial blood pressure and breathlessness / fatigue perception were monitored to ensure the safety of the training. The training was immediately stopped if the patient experienced any significant discomfort during inspiration.

P_{lmax} were measured every week at the research center in both groups and used to calculate the training load to be used in the post-hoc week in the IMT-50%. The IMT-S group trained using the POWERbreath device without the spring load throughout the training period. The physiotherapists who provided the IMT sessions to the patients in both groups were not blinded to the intervention.

Compliance with the IMT protocol was assessed during the weekly supervised sessions by a diary registering the IMT schedules performed in the last week, number of breaths/session and any discomfort or difficulty to complete the session. A session was considered as completed when $\geq 90\%$ of the prescribed breaths (i.e. 60 per session) were performed⁵⁶.

2.5 Statistical Analysis and sample size estimation

Data were presented as absolute and relative frequency (percentage) for categorical variables. Shapiro-Wilk test was used to assess normality of the data distribution. Quantitative variables are given together with the mean and SD, or else with the median and 25th and 75th percentiles (P₂₅–75) when they did not meet normality criteria. We performed associations between categorical variables

with the Fisher's exact test. Multiple comparisons with Bonferroni adjustment were performed in the case of significant ANOVA findings.

In addition, the within and between group effect sizes were calculated using Cohen's d coefficient. Changes in the follow-up were studied performing analysis of variance using a repeated-measures mixed design (intrasubject) and a one-factor (intersubject) design for the analysis of P_{lmax} values over time. When the sphericity criteria were not followed, the degrees of freedom were corrected using Greenhouse–Geisser's method. A p-value ≤ 0.05 was considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS software, v. 22 (IBM) and Stata software, v. 12 (StataCorp).

Sample size was estimated using an independent t test (power of 80% and alpha of 0.05) to detect a difference in P_{lmax} between interventions of 73.8 ± 17.2 versus 99.9 ± 21.5 cmH₂O³³ as 9 individuals in each group. A total of 22 participants was planned to be included assuming a dropout of 20%. However, we aimed to include a similar number of participants in the study by Saglam *et al.* 2015³³.

3 – RESULTS

Thirty-five participants were initially enrolled. Four abandoned the study, totalizing 31 patients analyzed (Figure 1). Both groups were heterogeneous and included idiopathic PAH, and PAH due to congenital heart disease, connective tissue disease, HIV, and thromboembolic PH (only 1 patient in each group). All subjects were female and the majority (71%) were in functional class II. There were no significant differences between the groups at baseline (Table 1) and no changes in lung function FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC throughout the study (p=0.106, p=0.231 and p=0.520; respectively).

IMT-50% and IMT-S groups obtained 77% ± 28% and 83% ± 13% of adherence, respectively (p>0.05).

Respiratory Muscle Strength

Ten patients (59%) in the IMT-50% group and 8 (57%) in IMT-S had inspiratory muscle weakness at baseline^{30; 44}.

Both groups exhibited significant improvements in P_Imax and P_Emax, however the IMT-50% group showed an even higher increment (Table 2). During the weekly sessions of respiratory strength measurements, patients performed around 10±4 repetitions of each maneuver (P_Imax and P_Emax) to comply with repeatability criteria⁴¹. The number of repetitions were higher in the first 4 weeks and decreased to 5±2 in the last two weeks. Interestingly, 82 % of the total P_Imax increment in the IMT-S group occurred during the first 3 weeks -20 cmH₂O (95%CI: -31 to -9) while the increment of P_Imax in the IMT-50% group occurred balanced throughout the 8-week training period (Figure 2).

Exercise capacity and dyspnea

6MWT distance improved only in the IMT-50% group (p< 0.001) and the variation post intervention was significantly higher compared to the sham group. Despite a longer distance, dyspnea perception at the end of the test significantly decreased only in the IMT-50% group. In accordance, mMRC dyspnea scale only improved in this group (Table 2).

Health-related quality of life

Baseline SF-36v2 domains were not different between groups. Except for mental health, comparing the values with those expected for the Brazilian general population⁵², a significant decrease in all dimensions was observed in both groups.

After intervention, physical functioning, role physical, general health and vitality significantly improved only in the IMT-50% group. The magnitude of improvement in some of these domains (physical functioning and vitality variation) were significantly better compared to the sham group (Table 3).

Adverse events

In the IMT-50% group, 3 patients complained of pain in the scapular waist during the first 3 weeks and 1 additional patient presented diffuse muscle pain related to urinary tract infection having its training suspended for 7 days in the 4^o week. No adverse events were reported in the IMT-S group.

There were no register of syncope or pre-syncope, tachycardia, respiratory complications, dizziness, or oxygen saturation <88% during supervised interventions or report of any of these complains during home training. None participant dropped the intervention because of IMT-related adverse events or discomfort.

4 – DISCUSSION

The present study demonstrated that 8 weeks of high-intensity IMT was safe and effective to improve respiratory muscle strength, exercise capacity, dyspnea as well as functional and general health dimensions of HRQL.

Our results confirmed the evidence from the two unique previous studies investigating isolated IMT in patients with PH^{33; 34}. Our regime of training, however, was different in frequency and intensity. We applied high intensity IMT during ~7 minutes twice day *versus* 30 min/day³³ and 30 min/3 times a week³⁴. The overall load imposed during training is the main factor determining the outcome⁵⁷, suggesting that schemes with similar work intensity may be considered in clinical practice to achieve clinical benefits. Our protocol broaden IMT schemes to be offered based on clinical evidence, reducing in 50% the time spent per day for the training^{32; 33}. Furthermore, differently from Laoutaris ID *et al* and similarly to Saglam M *et al*, we compared IMT against a sham intervention, indicating that the differences are not due to a placebo effect. Interestingly, our findings showed that our sham training also improved respiratory muscle strength during the first 3 weeks. Although with lower magnitude and without benefits on patient-centered outcomes, we speculate that this improvement could be related to a resisted muscle training effect of the sham intervention and due to the higher number of P_Imax maneuvers performed during the first weeks⁵⁸ thus, attributed primarily to neural adaptations that occur in the first 5–6 weeks of training^{59; 60}. The clinical benefits observed in the IMT-50% group, in turn, is probably related to the structural changes in respiratory muscles. Hypertrophy and increase in the proportion of muscular type I fibers was found in COPD patients training with loads above 50% of P_Imax in contrast to the sham group without load⁶¹.

Improved inspiratory muscle strength results in higher room for muscle pressure generation during rest and exercise tidal volume; this may explain the

decrease in perceived respiratory discomfort despite a longer exercise duration, i.e. improved neuromechanical coupling⁶². Another fundamental issue in patients with oxygen delivery/utilization impairment is local energy supply to the working muscles. There is evidence suggesting that increased respiratory load may activate phrenic afferents, increasing sympathetic vasoconstrictor activity with the purpose to redirect blood flow from peripheral to ventilatory muscles^{63; 64}. It suggests that respiratory and peripheral muscles could actively compete for the available cardiac output, especially in disorders where the ability to further increase oxygen delivery is impaired. In accordance, interventions aimed to unload⁶⁵ or train⁶⁶ the respiratory muscles showed to increase blood volume in the locomotor limb during exercise in patients with CHF. It is not surprising, therefore, that previous studies have successfully demonstrated improved exercise tolerance in patients with CHF²⁸ and pulmonary hypertension^{33; 34}. These hypotheses remain to be tested in future physiological studies including patients with PH.

PH patients present worse HRQL when compared to the general population^{6; 9; 17; 67; 68}. Higher daily-life (mMRC)⁶⁹ and exercise dyspnea (Borg scale)⁹ are closely related to worse HRQL, anxiety and depression⁴. Dyspnea use to be the main reason to culminate in worsened perception of quality of life in this population^{4; 9; 69}. Furthermore, studies with drug therapy have reported a range of 33-50 meters in 6MWT distance improvement after an intervention to be considered clinically meaningful by PAH and CTEPH patients⁷⁰. Increased exercise capacity with reduction in dyspnea perception probably underpin the observed improved HRQL after IMT-50%. Therefore, our and previous findings^{33; 34} support high intensity IMT as a promising strategy to reach main objectives of PH treatment⁷.

Our patients walked above 440m at baseline, indicating low mortality risk in one year^{71; 72}. The “ceiling effect” of this outcome^{47; 73} may mask intervention magnitude in our patients. Their baseline distance was ~490 meters and they presented marked impairment in peak of VO_2 and VE/VCO_2 ^{5; 7}, during CPET. Even so, IMT-50% further increased the 6MWT distance. This baseline finding was different from previous⁹ studies with PAH patients in functional class II-III who walked 376³³ and 426 meters³⁴. The current guideline considers a reduction

in the 6MWT of 15% as a negative prognostic marker^{7; 74}. On the other hand, improvements in 6MWT distance from baseline has been used as frequent primary endpoint in clinical trials enrolling patients with PAH and CTEPH^{5; 75; 76}. Therefore, although distance improvement in the 6MWT is not associated with increased survival⁷², it reflects an improvement in quality of life and decreased symptoms^{17; 34}.

Our results showed a significant increase in exercise capacity with decreased symptoms in IMT-50% group. The participants demonstrated no increase in fatigue even with a significant increase in the 6MWT distance, a behavior similar to that of Saglam *et al.*, who found a significant reduction in Fatigue Severity Scale (FSS) after IMT-30%³³.

Different from Saglam *et al.*³³ we found a significant improvement in HRQL. They did find difference only intra group in one dominion of the six - emotional reactions. This may reflect the higher reduction in the perception of exertional dyspnea with attendant improvement in daily life dyspnea observed in our trial.

In a recent study, dyspnea was negatively associated with quality of life, especially the SF36 questionnaire's physical domain⁶⁹. Dyspnea during baseline (mMRC)⁶⁹ and exercise (Borg dyspnea scale)⁹ are directly related to worse HRQL, anxiety and depression⁴. In fact, it is well established that symptoms of dyspnea are the main reason to increase the discomfort culminating with worsened perception about the quality of life in this population^{4; 9; 69}.

In this context, isolated high intensity IMT proved to be effective to achieve 3 of the main objectives of PH treatment (improve symptoms, exercise capacity and HRQL) according to the ESC/ERS 2015 guideline⁷.

Limitations

Similarly, to previous studies (Saglam, Arikan *et al.* 2015; Laoutaris, Dritsas *et al.* 2016) this clinical trial included a limited number of patients. The low prevalence, usual severe and complex characteristic of the disease restrict potential subjects to be recruited. Additionally, these push the inclusion of heterogeneous participants to compose a minimal sample to permit reliable

conclusions. Nonetheless, our results are strictly in line with the previous reports, accumulating a raising body of evidences indicating IMT as a promising strategy to aid morbidity alleviation in PH. This is especially important in the context of increasing survival evoking further approaches to improve the burden of the disease. Finally, our findings may stimulate and substantiate further studies of exercise training strategies in larger cohorts of patients.

In conclusion, high-intensity IMT on isolation, a protocol that can be easily performed at home, resulted in significant inspiratory muscle strength increment, with attendant improvement in dyspnea, exercise capacity and HRQL. The long-term implications and durability of these improvements are yet to be determined.

REFERENCE

1. DUMITRESCU, D.; SITBON, O.; WEATHERALD, J.; HOWARD, L. S. Exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir Rev**,2017, v. 26,
2. HALANK, M.; EINSLE, F.; LEHMAN, S.; BREMER, H. et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. **Lung**,2013, v. 191, p. 337-43
3. HALIMI, L.; MARIN, G.; MOLINARI, N.; GAMEZ, A. S. et al. Impact of psychological factors on the health-related quality of life of patients treated for pulmonary arterial hypertension. **J Psychosom Res**,2018, v. 105, p. 45-51
4. HARZHEIM, D.; KLOSE, H.; PINADO, F. P.; EHLKEN, N. et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Respir Res**,2013, v. 14, p. 104
5. THENAPPAN, T.; ORMISTON, M. L.; RYAN, J. J.; ARCHER, S. L. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. **BMJ**,2018, v. 360, p. j5492
6. GALIE, N.; CORRIS, P. A.; FROST, A.; GIRGIS, R. E. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. **J Am Coll Cardiol**,2013, v. 62, p. D60-72
7. GALIE, N.; HUMBERT, M.; VACHIERY, J. L.; GIBBS, S. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Heart J**,2016, v. 37, p. 67-119
8. BENZA, R. L.; MILLER, D. P.; GOMBERG-MAITLAND, M.; FRANTZ, R. P. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). **Circulation**,2010, v. 122, p. 164-72
9. PFEUFFER, E.; KRANNICH, H.; HALANK, M.; WILKENS, H. et al. Anxiety, Depression, and Health-Related QOL in Patients Diagnosed with PAH or CTEPH. **Lung**,2017, v. 195, p. 759-768

10. MAINGUY, V.; MALTAIS, F.; SAEY, D.; GAGNON, P. et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Thorax**,2010, v. 65, p. 113-7
11. GAINE, S. P.; RUBIN, L. J. Primary pulmonary hypertension. **Lancet**,1998, v. 352, p. 719-25
12. YUAN, P.; YUAN, X. T.; SUN, X. Y.; PUDASAINI, B. et al. Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**,2015, v. 178, p. 142-6
13. PANDEY, A.; GARG, S.; KHUNGER, M.; KUMBHANI, D. J. et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. **Circ Heart Fail**,2015, v. 8, p. 1032-43
14. BUYS, R.; AVILA, A.; CORNELISSEN, V. A. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. **BMC Pulm Med**,2015, v. 15, p. 40
15. BABU, A. S.; PADMAKUMAR, R.; MAIYA, A. G.; MOHAPATRA, A. K.; KAMATH, R. L. Effects of Exercise Training on Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review of Clinical Trials. **Heart Lung Circ**,2016, v. 25, p. 333-41
16. GRUNIG, E.; EHLKEN, N.; GHOFRANI, A.; STAEHLER, G. et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. **Respiration**,2011, v. 81, p. 394-401
17. MERELES, D.; EHLKEN, N.; KREUSCHER, S.; GHOFRANI, S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. **Circulation**,2006, v. 114, p. 1482-9
18. GRUNIG, E.; LICHTBLAU, M.; EHLKEN, N.; GHOFRANI, H. A. et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. **Eur Respir J**,2012, v. 40, p. 84-92
19. NAGEL, C.; PRANGE, F.; GUTH, S.; HERB, J. et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **PLoS One**,2012, v. 7, p. e41603

20. BECKER-GRUNIG, T.; KLOSE, H.; EHLKEN, N.; LICHTBLAU, M. et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. **Int J Cardiol**,2013, v. 168, p. 375-81
21. KABITZ, H. J.; BREMER, H. C.; SCHWOERER, A.; SONNTAG, F. et al. The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. **Lung**,2014, v. 192, p. 321-8
22. EHLKEN, N.; LICHTBLAU, M.; KLOSE, H.; WEIDENHAMMER, J. et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. **Eur Heart J**,2016, v. 37, p. 35-44
23. BAUER, R.; DEHNERT, C.; SCHOENE, P.; FILUSCH, A. et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Respir Med**,2007, v. 101, p. 2366-9
24. KABITZ, H. J.; SCHWOERER, A.; BREMER, H. C.; SONNTAG, F. et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. **Clin Sci (Lond)**,2008, v. 114, p. 165-71
25. MEYER, F. J.; LOSSNITZER, D.; KRISTEN, A. V.; SCHOENE, A. M. et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J**,2005, v. 25, p. 125-30
26. MARRA, A. M.; ARCOPINTO, M.; BOSSONE, E.; EHLKEN, N. et al. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**,2015, v. 25, p. 131-9
27. NAEIJE, R. Breathing more with weaker respiratory muscles in pulmonary arterial hypertension. **Eur Respir J**,2005, v. 25, p. 6-8
28. CHEN, Y. M.; YIN, T. Inspiratory muscle training improves submaximal exercise capacity in patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. **Int J Cardiol**,2012, v. 158, p. 294-6
29. SADEK, Z.; SALAMI, A.; JOUMAA, W. H.; AWADA, C. et al. Best mode of inspiratory muscle training in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Prev Cardiol**,2018, p. 2047487318792315

30. SBRUZZI, G.; DAL LAGO, P.; RIBEIRO, R. A.; PLENTZ, R. D. Inspiratory muscle training and quality of life in patients with heart failure: systematic review of randomized trials. **Int J Cardiol**,2012, v. 156, p. 120-1
31. SMART, N. A.; GIALLAURIA, F.; DIEBERG, G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**,2013, v. 167, p. 1502-7
32. NETO, M. G.; MARTINEZ, B. P.; CONCEICAO, C. S.; SILVA, P. E.; CARVALHO, V. O. Combined Exercise and Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. **J Cardiopulm Rehabil Prev**,2016, v. 36, p. 395-401
33. SAGLAM, M.; ARIKAN, H.; VARDAR-YAGLI, N.; CALIK-KUTUKCU, E. et al. Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. **J Cardiopulm Rehabil Prev**,2015, v. 35, p. 198-206
34. LAOUTARIS, I. D.; DRITSAS, A.; KARIOFYLLIS, P.; MANGINAS, A. Benefits of inspiratory muscle training in patients with pulmonary hypertension: A pilot study. **Hellenic J Cardiol**,2016,
35. SIMONNEAU, G.; GATZOULIS, M. A.; ADATIA, I.; CELERMAJER, D. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**,2013, v. 62, p. D34-41
36. LANGER, D.; CHARUSUSIN, N.; JACOME, C.; HOFFMAN, M. et al. Efficacy of a Novel Method for Inspiratory Muscle Training in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Phys Ther**,2015, v. 95, p. 1264-73
37. NEDER, J. A.; ANDREONI, S.; LERARIO, M. C.; NERY, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**,1999, v. 32, p. 719-27
38. MOHER, D.; SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. **JAMA**,2001, v. 285, p. 1987-91
39. PEREIRA, C. A.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J Bras Pneumol**,2007, v. 33, p. 397-406
40. ARENA, R.; LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; MYERS, J.; GUAZZI, M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: An evidence-based review. **The Journal of heart and lung**

transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation,2010, v. 29, p. 159-173

- 41.ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **Am J Respir Crit Care Med**,2002, v. 166, p. 518-624
- 42.ALDRICH, T. K.; SPIRO, P. Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? **Thorax**,1995, v. 50, p. 40-43
- 43.LOMAX, M.; MCCONNELL, A. K. Influence of prior activity (warm-up) and inspiratory muscle training upon between- and within-day reliability of maximal inspiratory pressure measurement. **Respiration**,2009, v. 78, p. 197-202
- 44.DALL'AGO, P.; CHIAPPA, G. R.; GUTHS, H.; STEIN, R.; RIBEIRO, J. P. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. **J Am Coll Cardiol**,2006, v. 47, p. 757-63
- 45.ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **Am J Respir Crit Care Med**,2002, v. 166, p. 111-7
- 46.BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**,1982, v. 14, p. 377-81
- 47.HOLLAND, A. E.; SPRUIT, M. A.; TROOSTERS, T.; PUHAN, M. A. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. **Eur Respir J**,2014, v. 44, p. 1428-46
- 48.BRITTO, R. R.; PROBST, V. S.; DE ANDRADE, A. F.; SAMORA, G. A. et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. **Braz J Phys Ther**,2013, v. 17, p. 556-63
- 49.KOVELIS, D.; SEGRETTI, N. O.; PROBST, V. S.; LAREAU, S. C. et al. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Bras Pneumol**,2008, v. 34, p. 1008-18
- 50.CAMARGO, L. A.; PEREIRA, C. A. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. **J Bras Pneumol**,2010, v. 36, p. 571-8

51. STENTON, C. The MRC breathlessness scale. **Occup Med (Lond)**,2008, v. 58, p. 226-7
52. CICONELLI, R.; FERRAZ, M.; SANTOS, W.; MEINÃO, I.; MARINA, R. Translation to the Portuguese language and general questionnaire of Quality of Life SF-36 evaluation (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**,1999, v. 39, p. 143-50
53. LAGUARDIA, J.; CAMPOS, M. R.; TRAVASSOS, C.; NAJAR, A. L. et al. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. **Rev Bras Epidemiol**,2013, v. 16, p. 889-97
54. CHUA, R.; KEOGH, A. M.; BYTH, K.; O'LOUGHLIN, A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. **Intern Med J**,2006, v. 36, p. 705-10
55. TWISS, J.; MCKENNA, S.; GANDERTON, L.; JENKINS, S. et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. **BMC Pulm Med**,2013, v. 13, p. 45
56. GONZALEZ-SAIZ, L.; FIUZA-LUCES, C.; SANCHIS-GOMAR, F.; SANTOS-LOZANO, A. et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi+12 trial. **Int J Cardiol**,2017, v. 231, p. 277-283
57. MARCO, E.; RAMIREZ-SARMIENTO, A. L.; COLOMA, A.; SARTOR, M. et al. High-intensity vs. sham inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized trial. **Eur J Heart Fail**,2013, v. 15, p. 892-901
58. VOLIANITIS, S.; MCCONNELL, A. K.; JONES, D. A. Assessment of maximum inspiratory pressure. Prior submaximal respiratory muscle activity ('warm-up') enhances maximum inspiratory activity and attenuates the learning effect of repeated measurement. **Respiration**,2001, v. 68, p. 22-7
59. MORITANI, T. Neuromuscular adaptations during the acquisition of muscle strength, power and motor tasks. **J Biomech**,1993, v. 26 Suppl 1, p. 95-107
60. ROMER, L. M.; MCCONNELL, A. K. Specificity and reversibility of inspiratory muscle training. **Med Sci Sports Exerc**,2003, v. 35, p. 237-44
61. RAMIREZ-SARMIENTO, A.; OROZCO-LEVI, M.; GUELL, R.; BARREIRO, E. et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive

pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. **Am J Respir Crit Care Med**,2002, v. 166, p. 1491-7

62. LANGER, D.; CIAVAGLIA, C. E.; FAISAL, A.; WEBB, K. A. et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. **J Appl Physiol (1985)**,2018,
63. ROMER, L. M.; LOVERING, A. T.; HAVERKAMP, H. C.; PEGELOW, D. F.; DEMPSEY, J. A. Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. **J Physiol**,2006, v. 571, p. 425-39
64. MILLER, J. D.; SMITH, C. A.; HEMAUER, S. J.; DEMPSEY, J. A. The effects of inspiratory intrathoracic pressure production on the cardiovascular response to submaximal exercise in health and chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**,2007, v. 292, p. H580-92
65. BORGHI-SILVA, A.; CARRASCOSA, C.; OLIVEIRA, C. C.; BARROCO, A. C. et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**,2008, v. 294, p. H2465-72
66. LAOUTARIS, I. D.; DRITSAS, A.; ADAMOPOULOS, S.; BROWN, M. D.; COKKINOS, D. V. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**,2008, v. 52, p. 1888-1889
67. TORRES DDE, F.; ZIN, W. A.; LOPES, A. J.; VIGARIO PDOS, S. et al. Association Between Hemodynamic Profile, Physical Capacity and Quality of Life in Pulmonary Hypertension. **Arq Bras Cardiol**,2015, v. 104, p. 387-93
68. CHAN, L.; CHIN, L. M. K.; KENNEDY, M.; WOOLSTENHULME, J. G. et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. **Chest**,2013, v. 143, p. 333-343
69. TALWAR, A.; SAHNI, S.; KIM, E. J.; VERMA, S.; KOHN, N. Dyspnea, depression and health related quality of life in pulmonary arterial hypertension patients. **J Exerc Rehabil**,2015, v. 11, p. 259-65
70. DIVERS, C.; PLATT, D.; WANG, E.; LIN, J. et al. A Review of Clinical Trial Endpoints of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and How They Relate to Patient Outcomes in the United States. **J Manag Care Spec Pharm**,2017, v. 23, p. 92-104

71. GALIE, N.; HUMBERT, M.; VACHIERY, J. L.; GIBBS, S. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Respir J**, 2015, v. 46, p. 903-75
72. ZELNIKER, T. A.; HUSCHER, D.; VONK-NOORDEGRAAF, A.; EWERT, R. et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. **Clin Res Cardiol**, 2018, v. 107, p. 460-470
73. FROST, A. E.; LANGLEBEN, D.; OUDIZ, R.; HILL, N. et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. **Vascul Pharmacol**, 2005, v. 43, p. 36-9
74. MCLAUGHLIN, V. V.; HOEPER, M. M.; CHANNICK, R. N.; CHIN, K. M. et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. **J Am Coll Cardiol**, 2018, v. 71, p. 752-763
75. GHOFRANI, H. A.; D'ARMINI, A. M.; GRIMMINGER, F.; HOEPER, M. M. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **N Engl J Med**, 2013, v. 369, p. 319-29
76. GHOFRANI, H. A.; GALIE, N.; GRIMMINGER, F.; GRUNIG, E. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. **N Engl J Med**, 2013, v. 369, p. 330-40

Figure 1. A diagram summarizing the flow of participants through the study

CONSORT 2010 Flow Diagram

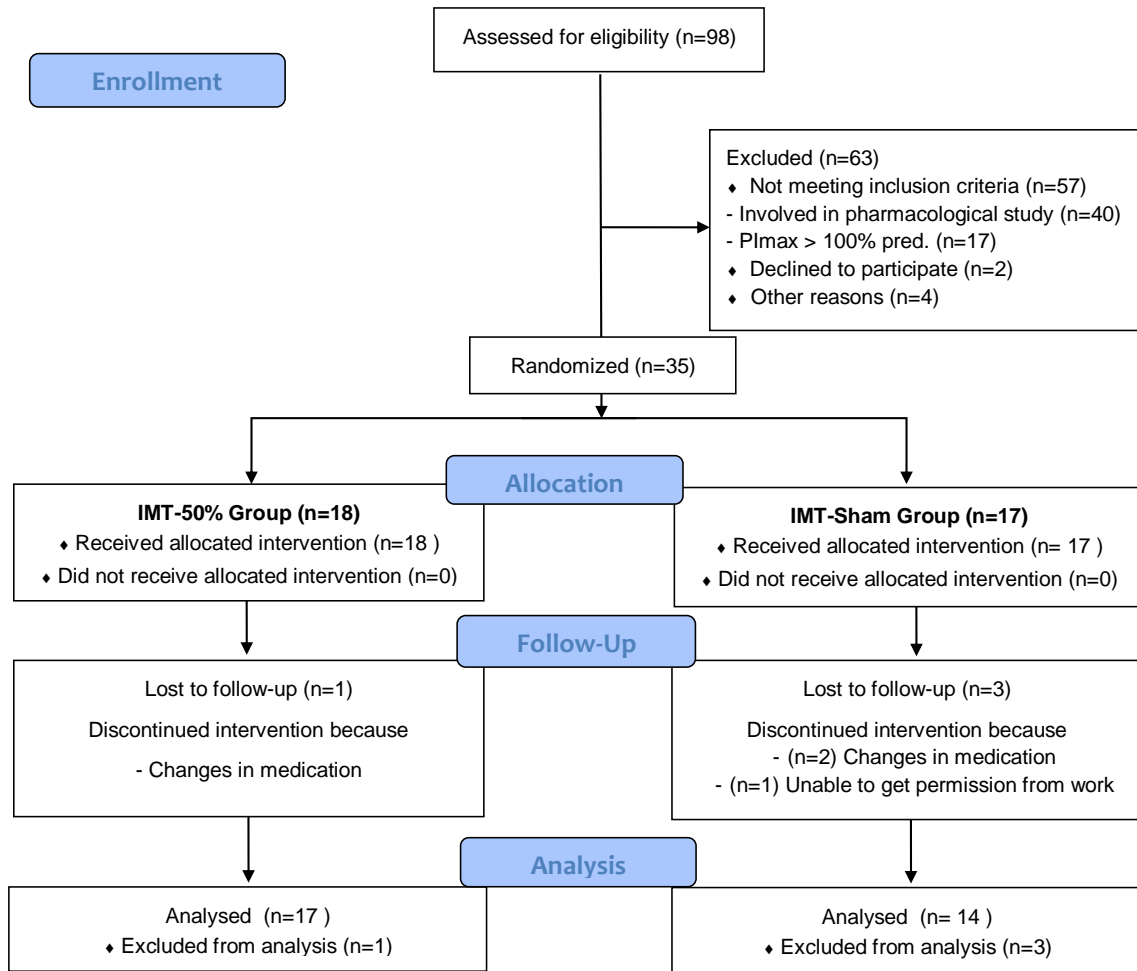


Table 1. Baseline characteristics of patients

	All Patients (n=31)	IMT-50% Group (n=17)	IMT-S Group (n=14)	p
Demographics				
Age, y	38.9 ± 8.5	38.8 ± 6.8	41.5 ± 10.6	0.234
BMI, Kg/m ²	25.3 ± 4.2	26.61 ± 4.1	24.67 ± 3.1	0.098
WHO/NYHA				
Class II	22 (71.0)	14 (82.4)	8 (57.1)	0.124
Class III	9 (29.0)	3 (17.6)	6 (42.9)	
PH etiology				
Idiopathic	11 (35.5)	6 (35.3)	5 (35.7)	0.922
Congenital heart diseases	9 (29.0)	5 (29.4)	4 (28.6)	
Connective tissue disease	6 (19.4)	4 (23.5)	2 (14.3)	
HIV	3 (12.5)	1 (5.9)	2 (14.3)	
CTEPH	2 (12.5)	1 (5.9)	1 (7.1)	
Specific drug therapy, n (%)				
ERA	14 (45.2)	7 (41.2)	7 (50.0)	0.333
ERA + PD5i	9 (29)	6 (35.3)	3 (21.4)	
sGC	6 (19.4)	2 (11.8)	4 (28.6)	
PD5i	2 (6.5)	2 (11.8)	0	
Right heart catheterization				
PAPm (mmHg)	50.3 ± 15.6	48.1 ± 15	53.3 ± 16.4	0.427
SPAP (mmHg)	78.1 ± 23.1	76.2 ± 25.3	82.3 ± 23.1	0.471
Cardiac output (L/min)	5.39 ± 1.7	5.61 ± 1.5	5.14 ± 2.2	0.065
PVR (Wood)	8.43 ± 4.9	7.5 ± 4.2	10.1 ± 5.3	0.218
Cardiac Index (L/min ⁻¹ /m ⁻²)	3.18 ± 1.06	3.38 ± 1.18	3.35 ± 1.41	0.440
Spirometry				
FEV ₁ (% pred)	75.8 ± 15.4	79.1 ± 12.6	73.0 ± 14.6	0.239
FVC (% pred)	80.4 ± 12.9	82.7 ± 12.2	79.8 ± 14.6	0.147
FEV ₁ /FVC (% pred)	77.8 ± 8.6	79.2 ± 5.4	74.6 ± 6.02	0.364
Respiratory muscle strength				
Pl _{max} (cmH ₂ O)	- 69.4 ± 17.4	- 64.2 ± 15.5	-75.3 ± 18.8	0.573
Pl _{max} (%)	76.4 ± 18.9	71.8 ± 16.4	82.8 ± 21.0	0.480
PE _{max} (cmH ₂ O)	81.1 ± 20.2	80.9 ± 20.2	81.2 ± 20.3	0.850
PE _{max} (%)	88.1 ± 21.9	87.6 ± 22.3	83.8 ± 19.5	0.616
Six-minute walking test				
Distance (m)	490 ± 54	499 ± 62	478 ± 43	0.111
Distance (% pred)	84.5 ± 9.3	87.5 ± 9.8	81.0 ± 7.5	0.033
Final dyspnea (Borg units)	4.79 ± 2.6	4.75 ± 2.8	4.81 ± 2.4	0.566
	5 [2 - 7]	5 [2 - 7.5]	5 [3.5 - 7.0]	
Final Leg effort (Borg units)	3.93 ± 2.6	3.88 ± 2.7	4.07 ± 2.7	0.147
	3 [2 - 6]	3 [2 - 6.5]	3.5 [2.75 - 5.5]	
Δ SpO ₂ (%)	- 7.68 ± 9.8	- 5.29 ± 8.5	- 10.5 ± 10.8	0.151
	- 3 [14 - 3]	- 2 [9 - 0]	- 11 [19 - 0]	
Cardiopulmonary exercise test				
Peak work rate (W)	70.5 ± 22.4	78.7 ± 23.1	62.6 ± 17.8	0.106
Peak $\dot{V}O_2$ (L/min)	0.91 ± 0.31	1.02 ± 0.28	0.86 ± 0.32	0.147
Peak $\dot{V}O_2$ (mL/kg/min)	14.06 ± 4.91	15.1 ± 5.53	12.8 ± 3.39	0.465
Peak $\dot{V}O_2$ (% predicted)	57.8 ± 22.05	58.8 ± 18.9	56.3 ± 28.8	0.560
Peak $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	48.5 ± 13.13	47.7 ± 11.9	49.8 ± 15.9	0.328
Peak O ₂ pulse (mL/beat)	6.36 ± 2.23	6.39 ± 2.15	5.95 ± 2.53	0.501
RER	1.16 ± 0.16	1.21 ± 0.18	1.11 ± 0.11	0.247
Δ SpO ₂ (%)	- 4.38 ± 5.98	- 3.25 ± 3.95	- 4.43 ± 7.61	0.721

Abbreviations: BMI, body mass index; IMT, inspiratory muscle training; NYHA, New York Heart Association; PAH, pulmonary artery hypertension; PAP, pulmonary artery pressure; WHO, World Health Organization. PH, pulmonary hypertension; HIV, Human Immunodeficiency Virus; CTEPH, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension ; ERA, endothelin receptor antagonist; PD5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor; sGC, soluble guanylyl cyclase; PAPm, mean pulmonary arterial pressure; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; FEV₁, forced expiratory volume of 1 second; % pred, percentage of normality; FVC, forced volume vital capacity; FEV₁/FVC ratio, Tiffeneau-Pinelli index; Pl_{max}, maximal inspiratory mouth pressure; PE_{max}, maximal expiratory mouth pressure; $\dot{V}O_2$, oxygen uptake; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, ventilatory equivalent for carbon dioxide; RER, respiratory exchange ratio; ΔSpO₂, arterial O₂ saturation by pulse oximetry (basal-final). All continuous data presented as mean ± SD, n (%) or median [IQR]. No significant differences between groups for all variables.

Table 2. Effects of IMT on respiratory muscle strength and exercise capacity

Variables	Group	Mean ± SD		Within-group difference in change score pre- and post-intervention Mean difference (95% CI); Cohen's d effect size	Between-group difference in change score pre- and post-intervention Mean difference (95% CI); Cohen's d effect size
		Pre	Post, 8 wks		
Respiratory muscle strength					
P_{Imax} (cmH ₂ O)	Sham	-75.3 ± 18.8	-100.6 ± 19.4	-25.2 (-33.1 to -17.4)*; d = 1.324	-31.1 (-41.2 to -21.0)*; d = 2.319
	50%	-64.2 ± 15.5	-120.6 ± 19.4	-56.4 (-63.5 to -49.3)*; d = 3.212	
P_{Imax} (%)	Sham	82.8 ± 21.0	108.4 ± 19.7	25.5 (17.1 to 34.1)*; d = 1.257	38.5 (26.2 to 50.7)*; d = 2.757
	50%	71.0 ± 16.3	135.1 ± 25.1	64.1 (54.6 to 73.5)*; d = 3.028	
$P_{E\text{max}}$ (cmH ₂ O)	Sham	81.2 ± 20.3	96.7 ± 19.5	15.5 (7.6 to 23.3)*; d = 0.778	25.3 (13.8 to 36.7)*; d = 1.678
	50%	80.9 ± 20.2	121.7 ± 20.5	40.8 (32.0 to 49.6)*; d = 2.001	
$P_{E\text{max}}$ (%)	Sham	83.8 ± 19.3	102.8 ± 20.9	18.9 (9.2 to 28.6)*; d = 0.946	24.6 (11.4 to 37.8)*; d = 1.638
	50%	87.6 ± 22.3	131.2 ± 21.7	43.6 (33.9 to 53.3)*; d = 1.981	
Six-minute walking test					
Distance (m)	Sham	478 ± 43	477 ± 62	-1.1 (-26.7 to 24.4); d = 0.018	34.7 (5.8 to 63.6)*; d = 0.843
	50%	499 ± 62	533 ± 63	33.5 (15.9 to 51.2)*; d = 0.543	
Distance predict (%)	Sham	81.0 ± 7.5	81.5 ± 12.2	0.5 (-4.1 to 5.3); d = 0.049	5.0 (0.6 to 10.0)*; d = 0.722
	50%	87.5 ± 9.8	93.1 ± 8.4	5.5 (2.7 to 8.4)*; d = 0.613	
Final Dyspnea (Borg units)	Sham	4.8 ± 2.4	4.6 ± 3.1	-0.2 (-1.3 to 0.9); d = 0.072	0.9 (-0.1 to 1.9); d = 0.490
	50%	4.7 ± 2.8	3.5 ± 2.7	-1.1 (-1.5 to -0.7)*; d = 0.436	
Final Leg effort (Borg units)	Sham	4.07 ± 2.7	3.07 ± 2.49	-1.0 (-2.6 to 0.6); d = 0.385	0.8 (-2.5 to 1.4); d = 0.321
	50%	3.8 ± 2.7	3.5 ± 2.9	-0.2 (-1.2 to 0.7); d = 0.107	
mMRC					
	Sham	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.5	0.0 (-0.2 to 0.2); d = 0	-0.6 (-0.9 to -0.2)*; d = 1.338
	50%	2.1 ± 0.8	1.5 ± 0.7	-0.6 (-0.8 to 0.3)*; d = 0.798	

Abbreviations: P_{Imax} maximal inspiratory mouth pressure; $P_{E\text{max}}$ maximal expiratory mouth pressure; %, percentage of normality; mMRC, modified Medical Research Council. * p<0.05

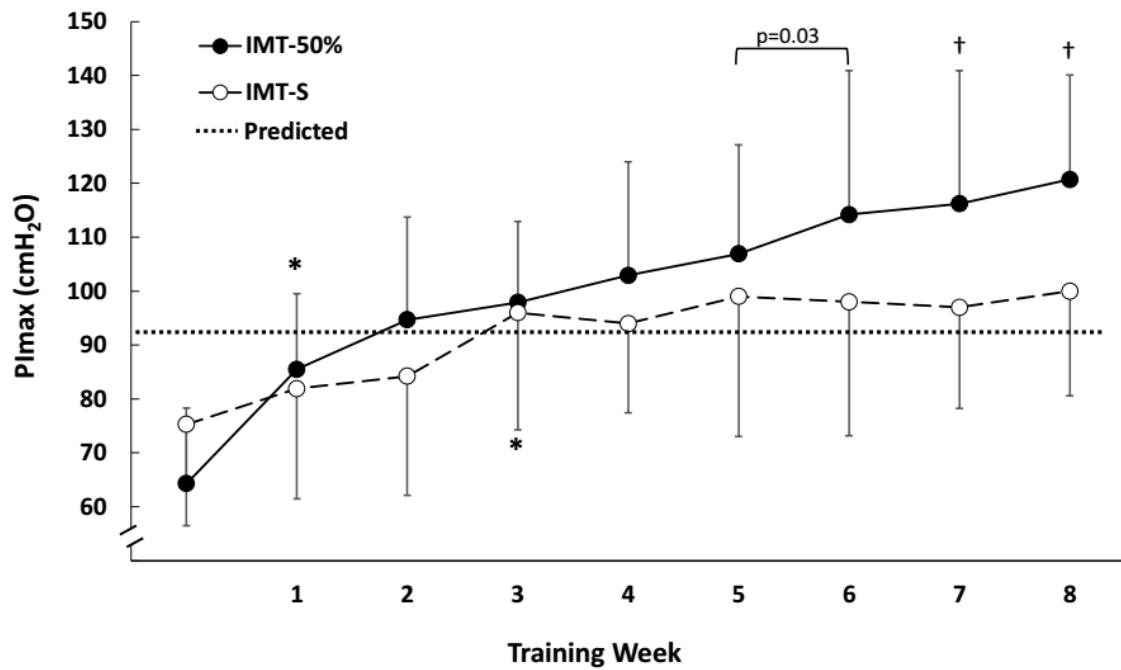


Figure 2. Weekly values of maximal inspiratory pressure (PImax) for the sham (○) and 50% of PImax (●) inspiratory muscle training. The dotted line represents the average predicted value of the PImax (Neder et al.1999). Data are presented as mean \pm SD.

*p < 0.001 from baseline in each intervention.

† p < 0.05 between groups in each week.

Table 3. Comparison of the HRQL changes between the groups during the study.

HRQL, Short-Form 36	IMT-.50% Group (n = 17)				IMT-.S Group (n=14)				
	Brazil Populations Score ^c	Baseline	After (8 weeks)	p ^a Values	Brazil Populations Score ^c	Baseline	After (8 weeks)	p ^a Values	p ^b Values
Physical functioning	82.3 ± 6.3	42.06 ± 22.7	55.5 ± 26.5	0.001	83.2 ± 7.2	53.9 ± 20.2	52.5 ± 23.7	0.821	0.045
Role physical	82.5 ± 5	42.6 ± 40.2	57.3 ± 37.2	0.013	83.9 ± 5.5	63.4 ± 45.2	71.1 ± 35.1 *	0.414	0.438
Bodily pain	78.1 ± 5.4	58.6 ± 24.1	69.8 ± 23.2 *	0.083	79.5 ± 6.1	66.8 ± 18.3	76.4 ± 23.2 *	0.039	0.842
General health	73.7 ± 4.8	40.6 ± 25.7	49.9 ± 28.5	0.012	74.8 ± 5.2	44.1 ± 23.1	48.3 ± 27.7	0.285	0.312
Vitality	77.5 ± 7.7	45.3 ± 24	62.9 ± 22.7	0.001	78.4 ± 6.8	55.3 ± 17.9	61.1 ± 20.3	0.143	0.016
Social functioning	86.6 ± 3.1	67.6 ± 30.4	72.8 ± 25	0.235	87.2 ± 3.4	78.5 ± 13.3	81.3 ± 18.8 *	0.489	0.683
Role emotional	81.6 ± 5.9	62.6 ± 42.2	69.1 ± 33.2 *	0.377	81.4 ± 9.5	73.7 ± 35.1	81 ± 36.3 *	0.545	0.951
Mental health	67.1 ± 11.3	65.4 ± 18.6*	71.2 ± 17.5 *	0.084	68.9 ± 11	68.5 ± 16.9 *	75.7 ± 17.5 *	0.061	0.771

Data are presented as mean ± SD. Definition of abbreviations: HRQL = Health-Related Quality of Life; SF-36= short-form 36 questionnaire.

^c Laguardia, J. et al. Rev Bras Epidemiol 2013.

^a p<0.05 within group.

^b p<0.05 variation pre-post Intervention between groups.

* p >0.05 referring to national normal values ^c.

6 CONCLUSÕES

O treinamento muscular inspiratório de alta intensidade foi capaz de melhorar significativamente a força muscular respiratória, a capacidade de exercício, a dispneia e a qualidade de vida em pacientes com hipertensão pulmonar sintomáticos, classe funcional II e III.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com hipertensão pulmonar além das alterações hemodinâmicas na circulação pulmonar apresentam comprometimento muscular sistêmico e na força muscular respiratória. Essa condição impacta negativamente na capacidade de exercício, exacerbação de sintomas e na qualidade de vida. Esse foi o primeiro estudo que avaliou o TMI isolado, com um volume menor que o habitual de 30 minutos diários, e maior intensidade, otimizando o tempo do paciente. O treinamento muscular inspiratório de alta intensidade em pacientes com hipertensão pulmonar mostrou ser uma alternativa segura e factível na prescrição de exercício com foco na redução da dispneia, melhora na capacidade de exercício e na qualidade de vida relacionada a saúde.

No Brasil, os serviços especializados que ofereçam reabilitação pulmonar aos pacientes com hipertensão pulmonar são escassos. Ainda persiste a indicação de não se exercitar, devido aos aspectos de segurança ao paciente e a falta de esclarecimento sobre as opções terapêuticas não farmacológicas pelos próprios profissionais da saúde.

São necessários mais estudos com objetivo de verificar a durabilidade dos efeitos do TMI nos pacientes com HP, bem como, estratégias de treinamento físico periférico domiciliar.

8 APÊNDICES

8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: “Estudo do efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a função endotelial, controle autonômico, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar”.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Fabrício Farias da Fontoura

INSTITUIÇÃO: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

TELEFONE: (51) 3213 7068

INFORMAÇÕES GERAIS

Você está sendo convidado a participar de um estudo para pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP).

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Antes de decidir a respeito de sua participação, você receberá algumas informações para compreender o estudo e poder tomar sua decisão. Este documento é denominado Termo de Consentimentos Livre e Esclarecido (TCLE), contém todas as informações sobre o estudo, seus objetivos, benefícios, desconfortos e precauções. Você poderá sair do estudo a qualquer momento sem haver qualquer prejuízo em relação a seu médico e equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

As informações abaixo deverão ser lidas e apenas quando você entender e decidir sobre sua participação deverá assinar duas vias deste documento. Uma cópia ficará com o médico responsável pelo estudo e outra ficará com você.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este estudo tem como objetivo investigar os efeitos treinamento de força muscular ventilatória e exercício aeróbico sobre a função endotelial, o balanço autonômico, a capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com HAP.

Concordando em participar deste estudo, você inicialmente realizará as seguintes avaliações (exames): Eletrocardiograma, ultrassonografia, teste de caminhada de seis minutos, avaliação de força muscular diafragmática, teste em bicicleta ergométrica com carga constante, teste cardiopulmonar incremental em bicicleta ergométrica e questionário de qualidade de vida.

Após estas avaliações, você será sorteado para participar de um dos dois grupos que são: Grupo I, onde você realizará treinamento muscular inspiratório domiciliar diário e uma vez por semana ambulatorial com uma carga de 50% da força máxima ou Grupo II, onde você irá realizar o mesmo treinamento exceto a carga, que será fixada em 3 cmH₂O.

Durante os exercícios ambulatoriais você será constantemente supervisionado e monitorado e questionado quanto ao seu cansaço, desconforto ou falta de ar, e poderá interromper os exercícios sempre que achar necessário. Você receberá da equipe um treinamento para usar um dispositivo chamado *power breathe* (válvula para puxar o ar) a fim de realizar o treinamento muscular ventilatório domiciliar, o mesmo deverá ser devolvido a equipe ao final do estudo.

Após as 08 e 16 semanas do início do estudo, você realizará novamente todas as avaliações realizadas anteriormente, tais como: Eletrocardiograma, ultrassonografia, teste de caminhada de seis minutos, avaliação de força muscular diafragmática, teste em bicicleta ergométrica com carga constante e questionário de qualidade de vida.

A medicação prescrita por seu médico para o tratamento da HAP deverá ser mantida, exceto se o médico orientar alguma modificação, quando realizada deve ser comunicado a equipe de pesquisa.

Você poderá mudar de idéia em relação à sua participação no estudo a qualquer momento e por qualquer razão que julgar correta. Basta comunicar sobre sua desistência, sem a necessidade de se justificar. Da mesma forma, se for da sua vontade, você poderá solicitar o resultado dos exames realizados nesta pesquisa.

RISCOS

Embora a literatura descreva que não ocorreram eventos adversos nos estudos que submeteram pacientes com hipertensão pulmonar arterial em programas de exercício físico supervisionado ou não, o risco sempre é existente. Poderão ocorrer desmaios, aumento da falta de ar, cansaço muscular e tonturas. Para isso você será constantemente monitorado e indagado sobre percepção de esforço a fim de evitar possíveis eventos adversos.

BENEFÍCIOS

Os pacientes de ambos os grupos serão beneficiados com melhora na capacidade funcional e melhora na qualidade de vida. Caso exista uma diferença clinicamente significativa entre o grupo I e II, será oferecida a intervenção com melhor desfecho aos pacientes que queiram participar após o término do estudo.

DESPESAS E PAGAMENTOS

Você não receberá nenhum pagamento e nem terá nenhuma despesa por participar deste estudo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

A privacidade de quem participa de pesquisas é muito importante. Todas as informações coletadas neste estudo serão mantidas confidenciais. Caso os resultados venham a ser publicados, sua identidade será preservada. Os registros médicos que possam identificar você serão mantidos em sigilo, conforme exigido por lei. Exceto pelo nome neste documento, que também é confidencial, você não será identificado pelo número de RG ou CPF, endereço, número de telefone ou qualquer outro dado que o identifique diretamente nos registros do estudo que forem revelados para fora da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

TÉRMINO DO ESTUDO

Você poderá ser afastado da pesquisa pelas seguintes razões: se o médico julgar que os efeitos são perigosos para sua saúde, e trazem mais riscos do que os benefícios previstos; se você faltar muitas vezes às sessões; se interromper seu tratamento medicamentoso para HAP sem consentimento do seu médico; se for do sexo feminino e ficar grávida durante o estudo.

INFORMAÇÕES DE CONTATO

Se houver qualquer problema de saúde referente ao estudo durante sua participação entre em contato com o pesquisador responsável Fabrício Farias da Fontoura, no telefone: (51) 3213-7068. Ele deverá tomar as devidas providências.

Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre as questões éticas, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, situado na Rua Professor Annes Dias, 295 – Hospital Dom Vicente – 6º andar – Porto Alegre/RS, fone: (51) 3214-8571.

CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu confirmo que li e compreendi a descrição do “Estudo do efeito do treinamento muscular inspiratório sobre a função endotelial, controle autonômico, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar”, e discuti com o pesquisador responsável até esgotar as minhas dúvidas no momento. Compreendo que a minha participação no estudo é totalmente voluntária. Estou ciente do propósito, dos procedimentos, dos riscos e dos benefícios do estudo, desta forma autorizo que o(s) procedimento(s) seja (m) realizado (s) da forma como foi (foram) exposto(s) no presente estudo. Esta autorização é dada ao(à) pesquisador responsável(a) bem como ao(s) membro(s) de sua equipe e/ou outro(s) profissional(ais) por ele (ela) selecionado(s) a intervir no(s) procedimento(s) de acordo com seu julgamento profissional quanto à necessidade de participação do(s) mesmo(s) no estudo. Estou também ciente que posso desistir do estudo a qualquer momento, sem que meu tratamento seja afetado. Declaro que recebi uma cópia deste Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Nome do Paciente - Data

Assinatura do Paciente

Nome do pesquisador que explicou o TCLE - Data

Assinatura do pesquisador que explicou o TCLE

Testemunha (se aplicável) - Data

Assinatura da testemunha

8.2 Ficha de coleta de dados

PESQUISA: "ESTUDO DO EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL, CONTROLE AUTÔNOMICO, CAPACIDADE DE EXERCÍCIO E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR".

Orientação: **Dr. Danilo CortoziBerton** Co-orientação: **DrªKatyaRigatto**
 Pesquisador responsável: **Fabício Farias da Fontoura** Equipe de pesquisa: **Gabriela Roncato, Fernanda Spilimbergo, Gisela Meyer**

Código paciente: _____ DataNasc.: ____/____/____ Idade: _____

VISITA 01		Data	/	/	Hora	:	Local	
VISITA 02		Data	/	/	Hora	:	Local	
VISITA 03		Data	/	/	Hora	:	Local	
VISITA 04		Data	/	/	Hora	:	Local:	
VISITA 05		Data	/	/	Hora	:	Local:	
VISITA 06		Data	/	/	Hora	:	Local:	
VISITA 07		Data	/	/	Hora	:	Local:	

Evolução do estudo - CAAE: 30199714.6.0000.5335 - CEP/ISCOMPA -nº 648.580 14/05/2014

FICHA DE COLETA DE DADOS
FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIO

Nº	DATA	1 PICO/PLATÔ	2 PICO/PLATÔ	3 PICO/PLATÔ	4 PICO/PLATÔ	5 PICO/PLATÔ	MEDIDA VÁLIDA	Pico Fluxo	Plmax Dinâmica
Screenig									
Basal									
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									

Nº	DATA	FORÇA INSPIRATÓRIA Previsto (cmH ₂ O) =		FORÇA EXPIRATÓRIA Previsto (cmH ₂ O) =	
		Plmax (cmH ₂ O)	Plmax % previsto	PEmax (cmH ₂ O)	PEmax % previsto
Screenig					
Basal					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					

OBS: _____

PROJETO DOUTORADO – GRUPO HP

CÓDIGO PACIENTE: _____

Check List Critérios de Inclusão e Exclusão

Nome: _____ Data: _____ Contato: _____

SIM	NÃO	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
		Diagnóstico médico de HAP confirmado pelo cateterismo cardíaco direito; PAPm >25 mmHg e Pressão Capilar Pulmonar PCWP < 15 mmHg
		Aceitar participar do estudo
		Idade Superior a 18 anos
		Grupo I () Idiopática (HAPI) () Familiar (HAPF) Associada com (HAPA): () Doença Colagenosa vascular com FE > 50% () Shunt sistêmico-pulmonar congênito () Drogas e toxinas
		Classe Funcional () II () III
		Terapia medicamentosa específica para HAP
		Estáveis por no mínimo 3 meses (sem mudanças medicamentosas)
		Liberação médica para prática de treinamento muscular inspiratório

SIM	NÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
		Necessidade de oxigenioterapia.
		Distúrbios músculos esqueléticos significativos
		Dor Claudicante
		Deterioração cognitiva ou neurológica
		Distúrbios psiquiátrico-psicológicos que possam interferir no desfecho
		Histórico de doença pulmonar crônica moderada ou grave
		Instabilidade hemodinâmica
		Angina Instável
		Arritmia cardíaca não controlada
		Internação hospitalar ou exercício nos últimos 3 meses

Código: _____ Sexo: _____ GRUPO: () TMI () SHAM Contato: _____

TCLE: _____ Primeiro Nome: _____ Nascimento: _____

	Avaliações	AGENDAMENTO		REALIZADO		
		DATA	Hora	DATA	Hora	
Avaliação basal	Ergoespiometria					
	Endurance Bicicleta					
	TC6					
	4 MGS					
	FMI					
	FME					
	FMI dinâmica PB					
	Endurance FMI					
	Função Endotelial					
	ECG autonômico					
	QV SF 36					
		TREINAMENTO	DATA	Hora	TREINAMENTO	DATA
FMI – FME - PB TEST - TRAIN	1ª Semana			5ª Semana		
	2ª Semana			6ª Semana		
	3ª Semana			7ª Semana		
	4ª Semana			8ª Semana		
	Avaliações	DATA	Hora	DATA	Hora	
Avaliação Pós TMI (2 meses)	Ergoespiometria					
	Endurance Bicicleta					
	TC6					
	4 MGS					
	FMI					
	FME					
	FMI dinâmica PB					
	Endurance FMI					
	Função Endotelial					
	ECG autonômico					
	QV SF 36					
		Avaliações	DATA	Hora	DATA	Hora
Avaliação Follow (4 meses)	TC6					
	4 MGS					
	FMI					
	FME					
	FMI dinâmica PB					
	Endurance FMI					
	Função Endotelial					
	ECG autonômico					
	QV SF 36					

Diário de controle de sessões de treinamento domiciliar Código: _____ Idade: ____

1ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
2ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
3ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
4ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
5ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
6ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
7ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							
8ª Semana	Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	Horário							
	Observação							

- Favor registrar com o máximo de precisão as datas, horário e se conseguiu realizar o treinamento proposto no item observação.
- No verso deste diário existem orientações sobre a higienização e o treinamento proposto.

ORIENTAÇÕES QUANTO AO USO DO DISPOSITIVO DE TREINAMENTO.

Você recebeu do pesquisador(a) um kit contendo o seguinte material:

- Um aparelho Power Breathe Plus+
- Um bucal individual
- Uma bolsa protetora
- Um clip nasal

Você também recebeu orientações quanto à posição corporal correta e a forma de se exercitar com o dispositivo.

Você deve trazer o seu dispositivo em todas as avaliações pré-agendadas, para que o mesmo possa ser revisado.

O seu treinamento deve ser realizado diariamente inclusive aos finais de semana. Você deverá realizar 2 séries de 30 respirações profundas e fortes duas vezes ao dia. Exemplo manhã e noite ou tarde. **Sua barriga deve ir para frente quando você puxar o ar e para dentro quando expulsar o ar.**

O aparelho, apesar de ser de uso individual deve ser higienizado diariamente, sob o risco de possíveis contaminações. A higienização é de forma simples e rápida, de acordo com a orientação abaixo:

- Este dispositivo não deve ser esterilizado sob vapor, fervura, forno ou microondas e nem em máquinas de lavar louça.
- Algumas vezes por semana, mergulhe todo o dispositivo juntamente com o bucal, em água morna por cerca de 10 minutos e depois lave com água morna, atenção especial para o bucal. Retire o excesso de água e deixe-o em uma toalha limpa para secar ao ar livre.

Em caso de dúvidas, ligar para (51) 32137068, com Fabrício ou Gabriela.

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SF-36)

Nome: _____
 (Nome, escrito a mão pelo próprio paciente).

Data: _____ Fase: _____

Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor solicite ajuda e tente responder o melhor que puder.

1 – Em geral, você diria que a **sua saúde é:**

- (1) Excelente (2) Muito Boa (3) Boa (4) Ruim (5) Muito ruim

2 – Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

- (1) Muito melhor agora do que a um ano atrás.
 (2) Um pouco melhor agora do que há um ano.
 (3) Quase a mesma de um ano atrás.
 (4) Um pouco pior agora do que a um ano atrás.
 (5) Muito pior agora do que a um ano atrás.

3 – Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem **dificuldade para fazer essas atividades?** Neste caso, **quanto?**

ATIVIDADES	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem Dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos			
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa			
c) Levantar ou carregar compras do supermercado			
d) Subir vários lances de escada			
e) Subir um lance de escada			
f) Curvar-se, ajoelhar,-se ou dobrar-se			
g) Andar mais de um quilômetro			
h) Andar vários quarteirões			
i) Andar um quarteirão			
j) Tomar banho ou vestir-se			

4 - Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, em consequência de sua saúde física?

	SIM	NAO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?		
d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)?		

5 - Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de **algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	SIM	NAO
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Não trabalhou ou não fez qualquer suas atividades com tanto cuidado como geralmente faz?		

6 – Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua **saúde física ou problemas emocionais interferiram** nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

- (1) De forma alguma (2) Um pouco (3) Moderadamente
 (4) Bastante (5) Extremamente

7 – Quanta **dor no corpo** você teve durante as últimas 4 semanas?

- (1) Nenhuma (4) Moderada
 (2) Muito leve (5) Grave
 (3) Leve (6) Muito grave

8 – Durante as últimas 4 semanas, **quanto a dor interferiu** no seu trabalho normal (incluindo trabalho, fora e dentro de casa)?

- (1) De forma alguma (2) Um pouco (3) Moderadamente
 (4) Bastante (5) Extremamente

Data / Assinatura

SF 36 - Página 2 de 3

9 ANEXOS

9.1 Escala modificada de Borg

Escala de Borg Modificada	
0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

9.2 Tabela de ajustes de carga do *Power Breathe Wellness Plus®*



Model	Load (-cmH2O)								
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Level 6	Level 7	Level 8	Level 9
	Medic	10	20	30	40	50	60	70	80



Model	Load (-cmH2O)								
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Level 6	Level 7	Level 8	Level 9
	Wellness	10	20	30	40	50	60	70	80
Fitness	10	30	50	70	90	110	130	150	170
Sports Performance	10	40	70	100	130	160	190	220	250



Model	Load (cmH2O) at 1 l/sec-1										
	Level 0	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Level 6	Level 7	Level 8	Level 9	Level 10
	Wellness Plus	17	25	33	41	49	58	66	74	82	90
Fitness Plus	23	39	55	72	88	104	121	137	153	170	186
Sports Perf Plus	29	53	78	102	127	151	176	200	225	249	274

9.3 Resumos apresentados em congressos

Premiação como melhor tema livre no 2º Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar - 06 a 08 outubro de 2017 – Gramado- RS

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A ENDURANCE VENTILATÓRIA DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR CLASSE FUNCIONAL II E III

Fabício Farias da Fontoura¹²; Jessica de Cássia Nunes Muniz²; Gisela Martina Bohns Meyer²; Fernanda Brum Spilimbergo²; Gabriela Roncato²; Danilo Cortozi Berton¹

Introdução: Os sintomas de fadiga e dispneia, são comuns em pacientes com hipertensão pulmonar e impactam na capacidade de exercício e qualidade de vida. O comprometimento da endurance dos músculos inspiratórios pode potencializar esses sintomas. **Objetivo:** Comparar o tempo limite (TLim) em segundos do teste de endurance ventilatória antes e após um treinamento muscular inspiratório (TMI). **Materiais e métodos:** Ensaio clínico randomizado controlado em pacientes com diagnóstico de HP, grupo I e IV, classe funcional II e III pela OMS. Os pacientes foram randomizados em grupo 1, carga de 50% do platô da pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) e grupo 2 sham (3cmH₂O fixo). O TMI foi realizado em domicílio, no período de 8 semanas, 2x 30 respirações profundas (diafragmática) 2x ao dia, sendo 1x por semana reavaliado a carga e reajustado para o grupo 1. O teste de endurance ventilatória foi realizado utilizando uma carga de 60% do platô da PI_{máx} através do Powerbreathe Plus®, sendo registrado o TLim tolerado pelo paciente antes e após o protocolo de TMI. **Análise estatística:** Foi utilizado medidas de dispersão e o Teste t de student pareado com p<0,05. **Resultados:** Foram incluídos 4 pacientes no grupo 1 e 5 no grupo 2, todos do sexo feminino, com idade de 40±11 anos, IMC 24,49±4,3 kg/m², PSAP 78±25 mmHg, PMAP 51±19 mmHg, DC 4,78±1,32 L/min, IC 3,2±1,2 L/min.m², Resistência Vascular Pulmonar 9,7±6,1 UW e PI_{máx} 67±14 cmH₂O. Houve aumento tanto no TLim como na PI_{máx} no grupo 1 e 2 após o TMI, com uma variação de 151s / 57cmH₂O e 186s / 31 cmH₂O respectivamente. Houve aumento médio de 170s no TLim (p<0,01) e 42cmH₂O na PI_{máx} (p<0,0001) quando agrupada toda a amostra. **Conclusão:** Houve aumento do tempo limite no teste de endurance ventilatória e na pressão inspiratória máxima após um protocolo de TMI nessa amostra.

Premiação de 3º melhor tema livre do Simpósio de Fisioterapia da SOCERGS 2018 - Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul – Gramado – 17 e 18 de agosto

QUALIDADE DE VIDA COMO FATOR DE ADERÊNCIA AO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Flavia Dias Barichello, Fabricio Farias Da Fontoura, Franciele V Lemes, Larissa S Ponce, Lidiane M Santos, Tainá R Costa, Jessica C N Muniz, Gabriela Roncato, Gisela M B Meyer, Fernanda B Spilimbergo, Guilherme Watte, Katya V. Rigatto e Danilo C Berton

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, em geral por mecanismos mistos, envolvendo vasoconstrição e remodelamento vascular pulmonar. Pacientes com HP enfrentam vários fatores estressantes, como fadiga e dispneia, comprometendo assim sua qualidade de vida (QV). A OMS conceitua QV como sendo a percepção do indivíduo, de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. **Objetivo:** Verificar o impacto da qualidade de vida na adesão ao treinamento muscular inspiratório (TMI). Estudo do tipo observacional retrospectivo utilizando-se como base de dados um ensaio clínico randomizado e controlado com pacientes mulheres portadoras de HP. Pacientes: Vinte e quatro mulheres com idade média de $39,8 \pm 10$ anos, 18 (75%) classe funcional II e 6 (25%) classe III com IMC de $25,21 \pm 4,23$ kg/m² pertencentes ao grupo I da classificação de HP. **Métodos:** Foi analisado um diário de registro de treinamento e sintomas, preenchido diariamente pelos pacientes após orientação do fisioterapeuta. Semanalmente os pacientes foram avaliados e indagados sobre a adesão, sintomas e dificuldade para realizar o treinamento domiciliar. Foi considerado boa adesão aqueles pacientes que completaram pelo menos 80% das sessões domiciliares prescritas, que foram 2 séries de 30 respirações 2 x ao dia, durante 8 semanas. Os pacientes foram divididos em dois grupos, TMI 50% da carga máxima e sham com carga fixa de 3 cmH₂O. Para avaliar a QV foi utilizado o questionário short form SF-36. **Resultados:** Vinte e um (87,5%) dos pacientes concluíram o TMI, completando $89 \pm 18\%$ das sessões propostas. Não houve diferença significativa entre os grupos de TMI 50% e sham quanto a QV. Apenas 2 pacientes que completaram o TMI não atingiram pelo menos 80% das sessões. Três domínios da QV estavam piores nos pacientes menos aderentes comparado ao grupo aderente mais de 80%, estado geral de saúde 49 ± 22 – $7,5 \pm 3,5$ $p=0,01$, aspectos sociais 77 ± 22 - 37 ± 25 $p=0,03$ e saúde mental 68 ± 18 - 44 ± 33 $p=0,05$. Houve 3 desistências no grupo TMI 50% (logística, depressão, internação), com as seguintes aderências nas sessões 25%, 52% e 107%, respectivamente. **Conclusões:** O comprometimento da qualidade de vida influenciou de forma negativa na adesão ao treinamento muscular inspiratório em pacientes mulheres com hipertensão pulmonar.

European Respiratory Society (ERS) International Congress 2018 – Paris (França) – 15-19 setembro de 2018 resumo aceito como pôster temático.

EFFECTS OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON THE SENSATION OF DYSPNEA IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION GROUP I AND IV - RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL

F. Farias da Fontoura^{1,2}, G. Roncato³, G. Watte¹, F. Brum Spilimbergo⁴, G. Martina Bohns Meyer⁴, K. Rigatto², D. Cortozi Berton¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PORTO ALEGRE (Brazil),

²Universidade La Salle, Curso de Fisioterapia

³Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - PORTO ALEGRE (Brazil),

⁴Centro de Hipertensão Pulmonar, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - PORTO ALEGRE (Brazil)

The symptoms as fatigue and dyspnea are common in pulmonary hypertension (PH) and they impact in the exercise capacity and quality of life of patients. Also, the inspiratory muscle weak impairment potentiates these symptoms. Inspiratory muscle training (IMT) demonstrates beneficial outcomes in a number of cardiovascular populations. **Aims** – Evaluate baseline and post-exercise dyspnea in patients with PH after TMI. **Method:** We investigated 12 women (NYHA class II-III) with PH group I and IV with inspiratory muscle weakness who were clinically stable. The subjects were randomized into two groups: Training (IMT: n=6) and Sham (S-IMT n=6). IMT was conducted with a moderate load 50-60% of maximal inspiratory pressure (MIP) while S-IMT used constant load of 10 cmH₂O. Subjects in both groups trained with device Power Breathe® Plus, 7 days per week, twice a day, 2 sets of 30 breaths (8-10 minutes/control breathing) at home and once a week in the hospital to adjust the resistance of IMT group. Pulmonary function, exercise capacity, dyspnea and respiratory strength were assessed, pre- and post-training and adherence. **Results and conclusions:** There is increase in MIP and maximum expiratory pressure (MEP) in both groups (-121 ± 23.4 versus -70.4 ± 22 cmH₂O, P<0.0001) and (120.2 ± 27.5 versus 81.3 ± 19 cmH₂O, P<0.01) IMT group and (-100.8 ± versus -78.1 ± 20 cmH₂O, P<0.009) and (101 ± 18.1 versus 80.3 ± 24.7 cmH₂O, P<0.02) S-IMT. More than 88% of IMT sessions were completed in both groups. There was a significant improvement in basal dyspnea mMRC and post-exercise Borg CR-10 after 6MWT only in the IMT group.

XVIII SIFR - SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA E FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA, X Congresso Brasileiro de Fisioterapia Respiratória, realizados de 8 a 11 de junho de 2016, Belo Horizonte, MG

FORÇA MUSCULAR INSPIRATÓRIA DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Autores: Fabrício Farias da Fontoura¹⁻²⁻³; Gabriela Roncato^{1,4}; Jennifer Menna Barreto Souza³; Ronaldo Alves de Mattos³; Lucas de Lima Granada³; Jessica de Cássia Nunes Muniz³; Marcelo Martins Mello¹; Guilherme Watted¹⁻²; Fernanda Brum Spilimbergo¹; Gisela Martina Bohns Meyer¹⁻², Danilo Cortozi Berton²⁻³

Introdução: A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença mediada por disfunção vascular que restringe a circulação pulmonar e compromete a qualidade de vida dos pacientes. A resistência vascular pulmonar aumentada leva à disfunção do ventrículo direito e diminuição no débito cardíaco. Essas alterações reduzem a oferta de oxigênio para os músculos esqueléticos e a tolerância ao exercício, levando a fadiga e dispneia. Além disso, os pacientes com HP podem apresentar fraqueza nos músculos respiratórios, o que contribui para a limitação ventilatória, aumentando a percepção de dispneia. **Objetivo:** Avaliar de força muscular inspiratória (FMI) de uma amostra de pacientes do Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. **Materiais e métodos:** Estudo transversal prospectivo de pacientes com HP (Grupos 1 e 4 da classificação clínica da hipertensão pulmonar). A avaliação da força inspiratória foi realizada através da prova de manovacuômetria com aparelho digital MDV300 (GlobalMed®). A manobra de inspiração foi realizada com o paciente sentado com clipe nasal e foi solicitado que o paciente expirasse até o volume residual e depois realizasse uma inspiração máxima sustentada por pelo menos 2 segundos. Foi realizada uma abertura de 2 milímetros de diâmetro no bocal rígido tubular. A manobra foi repetida de 6 a 8 vezes e foi considerado o maior valor obtido. A reprodutibilidade foi verificada através da diferença inferior a 10% entre as medidas, foi utilizado o platô na curva pressão x tempo de acordo com ATS. Foram considerados fraqueza muscular inspiratória os valores inferiores a 70% do previsto da normalidade. Todos pacientes estavam a mais de 6 meses com tratamento estável e concordaram participar do estudo. **Resultados:** Foram avaliados 28 pacientes com idade média de 44±11 anos, sendo 25 (89%) do sexo feminino, 17 (60%) e 11(40%) NYHA II e III, respectivamente. Os dados hemodinâmicos avaliados por cateterismo cardíaco direito foram PMAP 53±14 mmHg, débito cardíaco 5±1,4 L/min, resistência vascular pulmonar 9,2±4,1 unidades Wood. A força muscular inspiratória média encontrada foi de - 75±23 cmH₂O (82±25% do previsto segundo Neder e cols), sendo que 8 (32%) das mulheres e 1 (33%) dos homens apresentaram valores abaixo de 70% do previsto, - 48±8,8 e - 90 cmH₂O, respectivamente. **Conclusão:** Foi encontrada uma prevalência moderada de fraqueza muscular inspiratória nesta amostra, o que corrobora com achados da literatura e aponta para uma possível necessidade de treinamento muscular inspiratório.

Pôster no IX Congresso Sulbrasileiro de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e em Terapia Intensiva (IX SULBRA FIR) promovido pela ASSOBR AFIR/Regional Paraná, nos dias 19, 20 e 21 de outubro de 2017, na cidade de Curitiba - Paraná.

EFEITO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A FORÇA DOS MÚSCULOS VENTILATÓRIOS DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR CLASSE FUNCIONAL II E III

Fabrcio Farias da Fontoura¹²; Jessica de Cássia Nunes Muniz²; Gisela Martina Bohns Meyer²; Fernanda Brum Spilimbergo²; Gabriela Roncato²; Danilo Cortozi Berton¹

Introdução: Os sintomas de fadiga e dispneia, são comuns em pacientes com hipertensão pulmonar e impactam na capacidade de exercício e qualidade de vida. O comprometimento da força dos músculos ventilatórios pode potencializar esses sintomas. **Objetivo:** Comparar a variação da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}) antes e após um treinamento muscular inspiratório (TMI). **Materiais e métodos:** Ensaio clínico randomizado controlado em pacientes com diagnóstico de HP, grupo I e IV, classe funcional II e III pela OMS. Os pacientes foram randomizados em grupo 1, carga de 50% do platô da P_{Imáx} e grupo 2 sham (3cmH₂O fixo). O TMI foi realizado em domicílio, no período de 8 semanas, 2x 30 respirações profundas (diafragmática) 2x ao dia, sendo 1x por semana reavaliado a P_{Imáx} e a carga reajustada para o grupo 1. Análise estatística: Foi utilizado medidas de dispersão e o Teste t de student pareado com p<0,05. **Resultados:** Foram incluídos 4 pacientes no grupo 1 e 5 no grupo 2, todos do sexo feminino, com idade de 40±11 anos, IMC 24,49±4,3 kg/m², PSAP 78±25 mmHg, PMAP 51±19 mmHg, DC 4,78±1,32 L/min, IC 3,2±1,2 L/min.m², Resistência Vascular Pulmonar 9,7±6,1 UW, P_{Imáx} 67±14 cmH₂O, PE_{máx} 79±23cmH₂O. Houve aumento tanto na força inspiratória como na expiratória em ambos os grupos. O grupo 1 apresentou aumento médio de 57cmH₂O na P_{Imáx} e 50cmH₂O na PE_{máx} (p<0,01) e o grupo 2, 31cmH₂O e 22cmH₂O (p<0,05), respectivamente. **Conclusão:** Houve aumento da força inspiratória e expiratória nos pacientes com HP, classe funcional II e III após um protocolo de TMI.

Simpósio de Fisioterapia da SOCERGS 2018 - Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul – Gramado – 17 e 18 de agosto

CORRELAÇÃO CLÍNICA ENTRE O TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E O TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR EM MULHERES COM HIPERTENSÃO PULMONAR CLASSE FUNCIONAL II E III.

Fabrizio F Fontoura, Larissa S Ponce, Gisela M B Meyer, Fernanda B Spilimbergo, Katya V. Rigatto, Ronaldo A Mattos, Jennifer M B Souza, Jessica C N Muniz, Guilherme Watte, Gabriela Roncato e Danilo C Berton.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Universidade La Salle, Canoas,
Centro de Hipertensão Pulmonar Santa Casa de Misericórdia

A hipertensão pulmonar (HP) é clinicamente definida pelo aumento da pressão na circulação pulmonar. A insuficiência cardíaca direita leva a limitações na capacidade de exercício. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é o padrão ouro para capacidade de exercício no entanto seu acesso ainda é restrito. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é comumente utilizado e fornece informações funcionais e prognósticas nesta população. Objetivo: Correlacionar a distância percorrida no TC6 e a capacidade de exercício determinada pelo TECP em pacientes com HP e comparar os parâmetros dos testes com valores previstos e achados hemodinâmicos do cateterismo cardíaco direito. Estudo transversal observacional realizado com pacientes do sexo feminino com HP pertencentes aos grupos I e IV. Dezesete pacientes do sexo feminino, 13(76,5%) classe funcional WHO II e 4(23,5%) III com idade $37,7 \pm 9,8$ anos, IMC de $25,5 \pm 5$ Kg/m². Métodos: O TC6 foi aplicado segundo as diretrizes da ATS,2002, num corredor de 30m. O TECP foi realizado em uma bicicleta ergométrica com freios eletromagnéticos (Corival;Holanda), com um sistema computadorizado respiração a respiração (Vmax29®), a carga foi aumentada a cada 1 min a partir de 2 min de pedaladas sem carga a 5-10 W/ até a exaustão do paciente. Os dados do cateterismo cardíaco direito foram obtidos através de exames prévios com intervalo inferior a 6 meses. Resultados: Houve comprometimento na eficiência ventilatória VE/VCO₂ slope $47,8 \pm 13,2$ e de VO₂ pico $14,12 \pm 4,8$ ml/kg/min, equivalente a $58\% \pm 21\%$ da normalidade. No entanto os pacientes percorreram uma distância de $516 \pm 75,9$ m, equivalente a 86% da normalidade. Houve correlação entre a distância percorrida no TC6 e o VO₂ pico ml/kg/min, $r = 0,606$ $p < 0,01$. O débito cardíaco (DC) médio foi de $4,84 \pm 1,3$ l/min e relacionou-se positivamente com a distância do TC6 e o VO₂ pico, $r = 0,714$ $p < 0,005$ e $r = 0,662$ $p < 0,007$, respectivamente. A resistência vascular pulmonar média $9,5 \pm 4,1$ U Wood com VO₂ pico $r = - 0,682$ $p < 0,005$ e distância TC6 $r = - 0,689$ $p < 0,004$. Conclusão: Apesar da correlação entre os testes que apresentam relações semelhantes com os achados hemodinâmicos, o teste de caminhada de seis minutos subestima a gravidade do paciente quando comparado ao teste de exercício cardiopulmonar. Mais estudos são necessários com uma amostra mais robusta e com inclusão do gênero masculino para validação externa.

Simpósio de Fisioterapia da SOCERGS 2018 - Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul – Gramado – 17 e 18 de agosto

CORRELAÇÃO ENTRE A CAPACIDADE FUNCIONAL DE EXERCÍCIO COM A FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM MULHERES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Fabricio Farias Da Fontoura, Lidiane Martins Santos, Gabriela Roncato, Gisela M B Meyer, Larissa S Ponce, Katya V. Rigatto, Tainá R Costa, Jessica C N Muniz, Jennifer M B Souza, Franciele V Lemes, Flavia D Barichello, Charles Rech e Danilo C Berton

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Universidade La Salle, Canoas,
Centro de Hipertensão Pulmonar Santa Casa de Misericórdia

A intolerância ao exercício é a principal característica funcional da hipertensão pulmonar (HP). O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é um teste padronizado, de baixo custo, de fácil aplicação e reprodutibilidade, sendo bem tolerado pelos pacientes com HP e amplamente utilizado para avaliação da capacidade funcional e monitorização da gravidade da doença nesta população. Objetivo – Descrever a relação entre a capacidade funcional (TC6) com Força Muscular Inspiratória (FMI) e a Força Muscular Expiratória (FME) em pacientes com HP, em um estudo transversal. Paciente ou Material – Trinta e uma mulheres, 22(71%) classe funcional II e 9(29%) III, sendo 29(93%) pertencentes ao grupo I e 2(7%) grupo IV. Métodos – O TC6 foi realizado conforme diretrizes da ATS (2002) utilizando-se um corredor de 30m, foi utilizado a distância percorrida em metros (DPTC6) e o percentual da normalidade de acordo com Britto et al. 2013. Os pacientes foram submetidos a prova de manovacuômetria de acordo com os critérios de reprodutibilidade da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia empregando o equipamento MVD-300 Globalmed® utilizados como valores de referência os descritos por Neder et. al. 1999. Foi realizado teste de *Spearman's* para avaliação de correlação. Resultados – Foram encontrados associação entre a força muscular respiratória e a DPTC6. Houve correlação positiva entre a P_Imax e P_Emax $r=0,604$, $p= 0,002$; P_Imax e P_Emax com a distância DPTC6 $r=0,422$, $p=0,018$ e $r=0,394$, $p=0,028$, respectivamente. A DPTC6 foi de 490 ± 54 metros, representando 85% do previsto para normalidade. O valor da P_Imax foi de $-69,4 \pm 17,4$ cmH₂O (76% do previsto) e P_Emax foi de $81,9 \pm 20,2$ cmH₂O (88% do previsto). Conclusões – O presente estudo sugere que foram encontradas correlação entre a força muscular respiratória e a distância percorrida, e uma moderada correlação entre a força inspiratória e expiratória, sendo necessário novos estudos para validação externa dos resultados.

Simpósio de Fisioterapia da SOCERGS 2018 - Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul – Gramado – 17 e 18 de agosto

QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR CLASSE FUNCIONAL II E III

Fabricio Farias Da Fontoura, Franciele Vicosa Lemes, Larissa S Ponce, Lidiane M Santos, Flavia D Barichello, Tainá R Costa, Jessica C N Muniz, Gisela M B Meyer, Guilherme Watte, Gabriela Roncato e Danilo C Berton

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica complexa, cuja característica principal é o aumento da pressão arterial pulmonar seguida por avanço progressivo na resistência vascular pulmonar, comum a um determinado grupo de doenças, que tende a evoluir com insuficiência ventricular direita e morte. Galie N (JACC;2013;62:1-3) . O questionário padronizado Short Form Health Survey 36 (SF-36) é uma ferramenta com boa reprodutibilidade para avaliação da qualidade de vida (QV) desses pacientes. Objetivo: Comparar os domínios da QV de pacientes com HP com os valores normativos brasileiros. Paciente ou material: Foram incluídos 31 pacientes do sexo feminino com idade de $38 \pm 8,5$ anos com IMC $25,3 \pm 4,2$ kg/m² sendo 71% classe funcional WHO II e 29% III. Foi utilizado o questionário SF-36 validado no Brasil por Laguardia, J. et al (Rev Bras Epidemiol 2013; 16(4): 889-97) e comparado com os valores de normalidades de acordo com a faixa etária equivalente. Método: Estudo transversal observacional realizado em um hospital referência no Rio Grande do Sul. Resultado: Os pacientes apresentaram piores valores de qualidade de vida quando comparados aos valores normais da população brasileira, sendo significativo para os seguintes domínios: capacidade funcional $48,1 \pm 20,9$ vs $82,9 \pm 7$ $p < 0,001$, limitação por aspectos funcionais (LAF) $52,4 \pm 42$ vs $82,7 \pm 5,3$ $p = 0,02$, dor $62,3 \pm 21$ vs $79 \pm 5,9$ $p < 0,05$, estado geral de saúde (ESG) $42,2 \pm 24$ vs $74,5 \pm 5,2$ $p < 0,001$, vitalidade $49,8 \pm 21,7$ vs $78,5 \pm 6,9$ $p < 0,001$, aspectos sociais $72,5 \pm 24,5$ vs $87 \pm 3,4$ $p = 0,037$, e não significativos para os domínios de limitação por aspectos emocionais $67,6 \pm 39$ vs $81,5 \pm 8,2$ $p = 0,525$, saúde mental $66,8 \pm 17$ vs $68,4 \pm 10$ $p = 0,902$. Houve diferença significativa entre a classe funcional II e III para os domínios LAF $65,9 \pm 38$, vs $19,1 \pm 32$ ($p = 0,003$) e ESG $47,8 \pm 23$ vs $28,4 \pm 21$ ($p = 0,04$) e correlação $r -0,465$ ($p = 0,008$) e $r -0,363$ ($p = 0,04$), respectivamente. Conclusão: Os domínios da capacidade funcional, limitação por aspectos funcionais, estado geral de saúde, dor, vitalidade e aspectos sociais foram inferiores à normalidade, porém as limitações por aspectos emocionais e saúde mental estavam dentro da normalidade para a população brasileira e o aumento da classe funcional impacta negativamente na qualidade de vida.

XIX SIFR - SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA E FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA, XI Congresso Brasileiro de Fisioterapia Respiratória, a ser realizado de 10 a 13 de outubro de 2018, Manaus, AM – Aprovado para pôster moderado

RELAÇÃO ENTRE O TESTE 4-METRE GAIT SPEED E A CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM MULHERES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Fabricio Farias Da Fontoura, Tainá Ramires Da Costa, Gabriela Roncato, Fernanda B Spilimbergo, Gisela M B Meyer, Guilherme Watte, Jessica C N Muniz, Marcelo M Mello, Natália Alice Berwig, Katya V. Rigatto e Danilo C Berton

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada por um aumento na resistência vascular pulmonar. O baixo consumo de oxigênio (VO₂) é um marcador independente de mortalidade na HP, porém o seu uso clínico ainda é restrito devido falta de oferta e profissionais capacitados. HOEPER et. al. (JACC 2013;62:D42-50). O teste 4-metre gait speed (4MGS) está relacionado com a capacidade funcional, função pulmonar e qualidade de vida em pacientes com doença pulmonar crônica, e é um teste relativamente simples e de fácil aplicabilidade KON et.al (Eur Respir J 2013;42:333-340) Objetivo: Analisar através de um estudo transversal a relação entre a capacidade de exercício, baseado nos valores de VO₂ de pico e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DPTC6'), com a velocidade de marcha avaliada pelo teste 4MGS, em pacientes com HP. Paciente ou Material: Foram avaliadas 12 pacientes do sexo feminino com diagnóstico clínico e hemodinâmicos de HP com idade média de 40±10 anos. Dez pacientes NYHA II e dois III pertencentes ao grupo I da HP. Métodos: Foi realizado o teste 4MGS que avalia velocidade de marcha, conforme Kon et. al. 2013, em um corredor de 8m de comprimento, os 2m iniciais zona de aceleração, 4m zona de medida e 2m final zona de desaceleração. Os valores de VO₂ foram obtidos no teste de exercício cardiopulmonar, em uma bicicleta ergométrica (Corival;Holanda), com um sistema computadorizado respiração a respiração (Vmax29®), tendo a carga aumentada a cada 1 minuto a partir de 2 minutos de pedaladas sem carga a 5-10 W/min até a exaustão do paciente, os valores de normalidade de acordo com Neder et al. 1999. O TC6' foi realizado conforme a normatização da ATS 2002, em um corredor de 30 metros, utilizando como valores de referência os previstos por Britto et. al. 2006.Os testes foram executados com 48h de intervalo. Resultados: As pacientes apresentaram médias de percentual do VO₂ de pico de 58,17±21,3%, VO₂Kg pico de 14,12±4,8 Kg/ml/min, DPTC6' 516±75,9 metros 82% da normalidade, a velocidade de marcha 1,56±0,16 m/s. Houve correlação positiva entre a DPTC6' e a velocidade de marcha no teste de 4 metros r=0,681 (p=0,015). Porém não encontramos relação significativa entre o VO₂ pico e o teste de velocidade de marcha r=0,515 (p=0,086). Houve uma correlação positiva entre a DPTC6' e o VO₂Kg pico r=0,606 (p=0,010). Conclusões: O teste de 4mgs apresentou forte correlação positiva com a DPTC6' e mesma tendência com o VO₂ na presente amostra.