

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

**AVALIAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA E SUA  
REPERCUSSÃO NA DISPNEIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM  
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

**Rui Gustavo Paulus Nenê Dorneles**

Porto Alegre

2018

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

**AVALIAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA E SUA  
REPERCUSSÃO NA DISPNEIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM  
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

**Rui Gustavo Paulus Nenê Dorneles**

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

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre

2018

### CIP - Catalogação na Publicação

Dorneles, Rui Gustavo Paulus Nenê  
Avaliação da mecânica respiratória e sua repercussão  
na dispneia durante o exercício em pacientes com  
hipertensão arterial pulmonar / Rui Gustavo Paulus  
Nenê Dorneles. -- 2018.

80 f.

Orientador: Danilo Cortozi Berton.

Coorientador: Marcelo Basso Gazzana.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Teste de exercício. 2. Mecânica ventilatória. 3.  
Músculos respiratórios. 4. Hipertensão pulmonar. 5.  
Dispneia. I. Berton, Danilo Cortozi, orient. II.  
Gazzana, Marcelo Basso, coorient. III. Título.

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, pela dádiva da vida  
Aos meus pais, pelo amor incondicional  
À minha namorada, companheira inseparável

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton, pelos conhecimentos, oportunidade e imenso apoio na jornada.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana, pela inspiração na incansável busca pela perfeição profissional.

À colega de pós-graduação e amiga Franciele Plachi. Sem ela, este trabalho não seria concluído.

Aos colegas de pós-graduação e amigos Ricardo Gass e Pietro Merola, pela sempre pronta disponibilidade em auxiliar nas coletas.

Aos Funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por todo o auxílio com os exames complementares realizados, inclusive fora de horário de trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas e ao Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por me acolherem durante o período mais importante das minhas formações acadêmica e profissional.

Aos meus pais, Ernesto e Iracema, pelas orações, carinho, apoio e amor irrestritos.

À minha namorada, Jéssica, pelo amor e compreensão nos momentos de ausência e em todas as horas de dúvida.

*“Porque o Senhor dá a sabedoria:  
da sua boca vem o conhecimento e o entendimento.”*

Provérbios 2:6

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	9
LISTA DE FIGURAS .....	11
LISTA DE QUADROS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	13
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	16
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	20
2.1 Hipertensão pulmonar.....	20
2.2 Testes de função pulmonar .....	28
2.2.1 Função pulmonar em repouso na hipertensão arterial pulmonar.....	28
2.2.2 Teste de exercício cardiopulmonar na hipertensão arterial pulmonar .....	29
2.3 Intolerância ao exercício na hipertensão arterial pulmonar.....	34
3 JUSTIFICATIVA.....	39
4 OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo geral.....	40
4.2 Objetivos específicos .....	40
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	41
6 ARTIGO .....	52
7 CONCLUSÕES.....	73
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74
9 ANEXOS.....	75
9.1 Escala modificada de Borg .....	75
10 APÊNDICES .....	76
10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	76
10.2 Instrumento de coleta .....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- CI** – Capacidade inspiratória
- CPT** – Capacidade pulmonar total
- CRF** – Capacidade residual funcional
- CVF** – Capacidade vital forçada
- DC** – Débito cardíaco
- $\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}_{CO_2}$**  – Inclinação ventilação-minuto / liberação de gás carbônico
- $\Delta\dot{V}_{O_2}/\Delta W$**  – Inclinação ventilação-minuto / carga
- FC** – Frequência cardíaca
- HAP** – Hipertensão arterial pulmonar
- HD** – Hiperinsuflação pulmonar dinâmica
- HP** – Hipertensão pulmonar
- m/s** – Metros por segundo
- NYHA** – *New York Heart Association*
- O<sub>2</sub>** – Oxigênio
- OUES** – Inclinação da eficiência do consumo de oxigênio
- P<sub>0,1</sub>** – Pressão gerada em volume corrente nos primeiros 100 milissegundos da inspiração
- PAD** – Pressão do átrio direito
- PD<sub>2VE</sub>** – Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
- PDAP** – Pressão diastólica da artéria pulmonar
- P<sub>EF</sub>CO<sub>2</sub>** – Pressão expiratória final de gás carbônico
- P<sub>Imáx</sub>** – Pressão inspiratória máxima
- PMAP** – Pressão média da artéria pulmonar
- POAP** – Pressão de oclusão da artéria pulmonar
- PSAP** – Pressão sistólica da artéria pulmonar
- SpO<sub>2</sub>** – Saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso
- TAPSE** – Excursão sistólica do anel tricúspide
- TECP** – Teste de exercício cardiopulmonar
- V<sub>c</sub>** – Volume corrente
- $\dot{V}_{CO_2}$**  – Liberação de gás carbônico
- VD** – Ventrículo direito
- VE** – Ventrículo esquerdo



$\dot{V}_E$  – Ventilação-minuto

$\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  – Equivalente ventilatório para o gás carbônico

$\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$  – Equivalente ventilatório para o oxigênio

$VEF_1$  – Volume pulmonar expiratório forçado no 1º segundo

$V_{EM}$  – Volume do espaço morto

$\dot{V}_{O_2}$  – Consumo de oxigênio

$\dot{V}_{O_2}/FC$  – Pulso de oxigênio

$VPEF$  – Volume pulmonar expiratório final

$VR$  – Volume residual

$VRI$  – Volume de reserva inspiratório

$VRT$  – Velocidade de regurgitação tricúspide

$W$  – Carga

## LISTA DE FIGURAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 – Evolução clínica e hemodinâmica de pacientes com hipertensão arterial pulmonar .....	23
Figura 2 – Teste de exercício cardiopulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar idiopática .....	32
Figura 3 – Sobrevida em 3 anos de 70 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática .....	33
Figura 4 – Sobrevida em 120 meses de 136 pacientes com hipertensão arterial pulmonar .....	33
Figura 5 – Eventos adversos relacionados a hipertensão arterial pulmonar (morte e septostomia atrial) em 98 pacientes acompanhados por até 6,5 anos.....	34
Figura 6 – Curvas fluxo-volume máxima e em volume corrente durante o teste de exercício cardiopulmonar de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.....	36
Figura 7 – Volumes pulmonares operantes e pressão esofágica obtidos em manobra de capacidade inspiratória durante teste de exercício cardiopulmonar.....	37

### ARTIGO

Figure 1 – Dyspnea, minute-ventilation and ventilatory equivalent for carbon dioxide output expressed as function of work rate increment in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls (panels A-C). Panel D displays dyspnea for a given ventilation in each group.....	70
Figure 2 – Operating lung volumes (Panels A-B), breathing pattern (Panels C-D) and inspiratory effort (Panels E-F) in response to progressive incremental work rate in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls .....	71
Figure 3 – P0.1 adjusted for tidal volume displacement (Panel A) and dyspnea perception (Panel B) expressed as function of IRV during incremental exercise in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls. Observe that after a critical IRV (shaded area) there is an inflexion in dyspnea perception and inspiratory effort in both groups.....	72

## LISTA DE QUADROS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1 – Classificação da hipertensão pulmonar.....	21
Quadro 2 – Determinantes prognósticos na hipertensão arterial pulmonar. ....	27
Quadro 3 – Padrão de alterações observadas no teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar .....	31

## LISTA DE TABELAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1 – Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i> adaptada para pacientes portadores hipertensão arterial pulmonar .....	24
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

### ARTIGO

Table 1 – Characteristics of studied participants .....	67
Table 2 – Physiologic and sensory responses to ramp, progressive incremental cardiopulmonary exercise testing.....	69

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Hiperinsuflação pulmonar dinâmica vem sendo descrita em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Sabe-se que esse achado está associado a maior percepção de dispneia ao longo do exercício, no entanto, o exato mecanismo fisiopatológico subjacente permanece pouco estudado. Portanto, foram avaliadas as respostas ventilatórias e sensoriais ao exercício em pacientes com HAP e controles pareados. **OBJETIVOS:** Investigar a relevância do atingimento de um volume de reserva inspiratório (VRI) crítico na percepção de dispneia durante o exercício em pacientes com HAP e controles pareados. **MÉTODOS:** 20 pacientes com HAP não fumantes, idade  $37,5 \pm 12,1$  anos, relação volume pulmonar expiratório forçado no 1º segundo pela capacidade vital forçada ( $VEF_1/CVF$ )  $0,77 \pm 0,04$ , e pressão média da artéria pulmonar  $50,6 \pm 18,1$  mmHg, foram pareados a 10 controles saudáveis por sexo, idade e índice de massa corpórea. Pacientes e controles foram submetidos a espirometria, aferição de volumes pulmonares por pletismografia de corpo inteiro, medidas de pressões respiratórias máximas e teste de exercício cardiopulmonar incremental máximo limitados por sintomas com aferição seriada de capacidade inspiratória (CI), pressão gerada em volume corrente nos primeiros 100 milissegundos da inspiração ( $P_{0,1}$ ) e percepção de dispneia pela escala de Borg. **RESULTADOS:** Quando comparados aos controles, os pacientes tiveram menor  $VEF_1$ , CVF, fluxos expiratórios médios e  $VEF_1/CVF$ . Para cada carga, ventilação-minuto ( $\dot{V}_E$ ) e percepção de dispneia foram significativamente maiores nos pacientes e a percepção de dispneia permaneceu maior mesmo após normalização pela  $\dot{V}_E$ . Redução de CI predispôs os pacientes a atingirem um VRI crítico mais precocemente e em cargas menores de exercício. Nesse ponto, ocorreu um aumento súbito da  $P_{0,1}$  (ajustada para volume

corrente) e da percepção de dispneia. **CONCLUSÃO:** Alterações de mecânica ventilatória somam-se à ventilação excessiva induzida pelo exercício para intensificar a percepção de dispneia em pacientes com HAP. Atingir um VRI crítico mais precocemente leva a dissociação neuromecânica, o que promove um rápido incremento na percepção de dispneia.

**Palavras-chave:** Teste de Exercício; Mecânica Ventilatória; Músculos Respiratórios; Hipertensão Pulmonar; Dispneia.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Dynamic hyperinflation with increased exercise dyspnea has been reported in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). It is unknown the exact pathophysiology of exercise ventilatory mechanics in these patients aggravating dyspnea. Therefore, we assessed detailed ventilatory and sensory responses to exercise contrasting patients with PAH and matched controls. **OBJECTIVE:** To investigate the relevance of critical inspiratory reserve volume (IRV) achievement on the magnitude of dyspnea perception during exercise in PAH patients compared to matched controls. **METHODS:** 20 non-smoking patients with PAH, age  $37.5 \pm 12.1$ ys, forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity ratio ( $FEV_1/FVC$ )  $0.77 \pm 0.04$ , and mean pulmonary artery pressure by right heart catheterization  $50.6 \pm 18.1$ mmHg, and 10 age, sex and body mass index matched healthy controls. Patients and controls performed spirometry, measurement of lung volumes using body plethysmography, maximal respiratory pressures and symptom-limited incremental cycling cardiopulmonary exercise test with serial assessments of inspiratory capacity (IC), airway occlusion pressure during the first 0.1s ( $P_{0.1}$ ) of tidal volume ( $V_T$ ) and Borg dyspnea score. **RESULTS:** Patients showed lower  $FEV_1$ , FVC, mid-expiratory flows, and  $FEV_1/FVC$  compared to controls. Dyspnea and minute-ventilation ( $\dot{V}_E$ ) were significantly higher in patients for a given work rate and dyspnea persisted more intense even when expressed as a function of  $\dot{V}_E$ . Exercise-induced reduction in IC predisposed patients to achieve earlier and at lower workloads a critical inspiratory reserve volume (IRV). At this point, there was a sudden raise in  $P_{0.1}$  (adjusted for  $V_T$ ) and dyspnea perception. **CONCLUSIONS:** Abnormal ventilatory mechanics add up to the excessive exercise ventilation to aggravate dyspnea perception in patients with

PAH. Attainment of a critical IRV at premature workloads lead to neuromechanical dissociation with an inflection point increment in exercise dyspnea.

**Keywords:** Exercise Test; Respiratory Mechanics; Respiratory Muscles; Pulmonary Hypertension; Dyspnea.



## 1 INTRODUÇÃO

Hipertensão pulmonar é definida como um aumento persistente das pressões no território da circulação pulmonar e pode ocorrer por uma miríade de causas (Greyson, 2010). Um subgrupo desses pacientes é portador de hipertensão arterial pulmonar, caracterizada hemodinamicamente por aumento da resistência vascular pulmonar e hipertensão pulmonar pré-capilar (Hoeper *et al*, 2013).

Intolerância ao exercício é um achado quase universal e, classicamente, o principal mecanismo considerado é o da limitação cardiocirculatória, no qual o ventrículo direito não consegue aumentar seu débito durante o esforço (Nootens *et al*, 1995; Groepenhoff *et al*, 2010). Ineficiência ventilatória, acidose láctica precoce, alterações de trocas gasosas e disfunção muscular também já foram apontados como fatores contribuintes (Sun *et al*, 2001; Sun *et al*, 2002; Sun *et al*, 2003; Yasunobu *et al*, 2005).

Alterações de mecânica ventilatória têm sido demonstradas nesse subgrupo de pacientes, traduzidas por redução progressiva de capacidade inspiratória (CI) durante o exercício, achado que vem sendo interpretado como hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD) (Richter *et al*, 2012; Richter *et al*, 2013; Laveneziana *et al*, 2013; Laveneziana *et al*, 2015). Foi observado que esses pacientes percebem dispnéia mais intensa para carga e ventilação semelhantes quando comparados aos que não apresentam redução de CI, fazendo da HD um potencial mecanismo de limitação aos esforços nesses pacientes (Laveneziana *et al*, 2013; Laveneziana *et al*, 2015).

No entanto, avanços no entendimento da fisiopatologia do exercício nas doenças respiratórias, mostraram que o atingimento de um volume reserva inspiratório crítico com conseqüente restrição à expansão do volume corrente leva a um aumento

abrupto do esforço inspiratório e da percepção de dispneia, independentemente da doença de base (Guenette *et al*, 2012; Faisal *et al*, 2016). Tal achado, e não simplesmente a presença de HD, parece ser o principal mecanismo ventilatório responsável pela maior percepção de dispneia ao exercício. Esse mecanismo comum de dispneia já foi demonstrado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e doença pulmonar intersticial (Faisal *et al*, 2016). Desta forma, pelo exposto, pretende-se avaliar esse mecanismo no contexto da hipertensão arterial pulmonar.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Hipertensão pulmonar

Hipertensão pulmonar (HP) é definida como um aumento persistente das pressões no território da circulação pulmonar, podendo ocorrer no segmento arterial ou nos segmentos venoso e arterial, e estar associada com várias patologias, sejam elas pulmonares, cardíacas ou outras (Greyson, 2010). Para o diagnóstico de HP, faz-se necessária uma pressão média da artéria pulmonar (PMAP) em repouso igual ou maior que 25 mmHg (Hoeper *et al*, 2013).

Atualmente, os pacientes com HP estão classificados em cinco grupos de acordo com características fisiopatológicas e terapêuticas semelhantes (**Quadro 1**) (Simonneau *et al*, 2013).

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

**Quadro 1.** Classificação da hipertensão pulmonar. HIV: vírus da imunodeficiência humana. Adaptado de Simonneau *et al*, 2013.

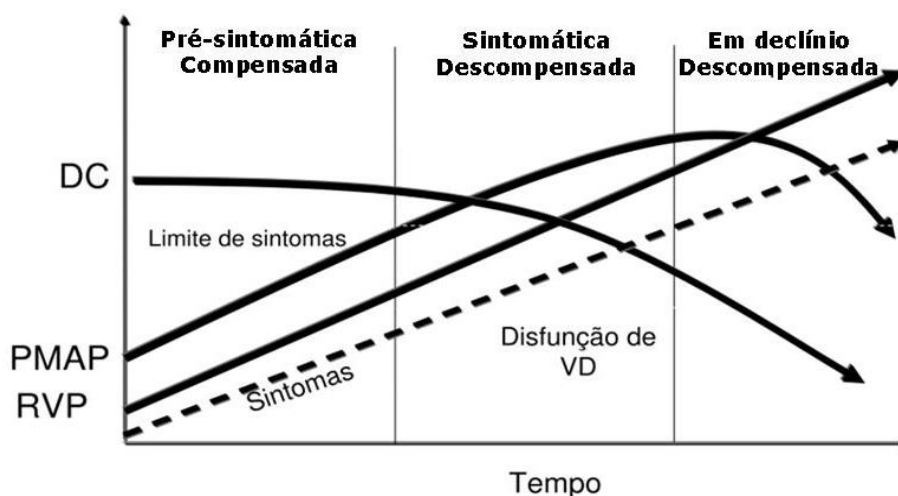
A hipertensão arterial pulmonar (HAP), um subgrupo da HP, é decorrente de um aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), podendo não ter causa definida ou estar associada a algumas patologias. Para considerarmos um indivíduo como portador de HAP, além da PMAP igual ou maior que 25 mmHg, a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ou a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD<sub>2</sub>VE) devem ser iguais ou menores que 15 mmHg, e a RVP maior que 3 unidades Wood (240 dinas por segundo por cm<sup>-5</sup>) (Hoepfer *et al*, 2013).

A PMAP é dependente da RVP, da pressão atrial esquerda e do débito cardíaco (DC). Desse modo, podemos classificar hemodinamicamente a HP em três padrões principais: pré-capilar, pós-capilar e por alto fluxo. No padrão pré-capilar, a pressão atrial esquerda é igual ou menor que 15 mmHg, ao passo que no padrão pós-capilar essa pressão é maior que 15 mmHg. A HP por alto fluxo decorre de um aumento do fluxo sanguíneo pelo território pulmonar (Chemla *et al*, 2002). Há ainda um quarto padrão hemodinâmico possível, o misto, no qual encontramos achados de HP combinada pré e pós-capilar. Para auxiliar na diferenciação entre HP pós-capilar isolada e HP combinada, lançamos mão de dois gradientes de pressão hemodinâmicos, os chamados transpulmonar (Galiè *et al*, 2009) e o diastólico pulmonar (Gerges *et al*, 2013). O primeiro subtrai a pressão atrial esquerda (indiretamente aferida pela POAP) da PMAP, enquanto o segundo subtrai a POAP da pressão diastólica da artéria pulmonar (PDAP). Nos casos de HP pós-capilar isolada ambos estarão reduzidos, já que, pelas altas pressões de enchimento do coração esquerdo, ocorre um aumento passivo das pressões na circulação pulmonar.

O aumento progressivo das pressões na circulação pulmonar causa sobrecarga sobre o ventrículo direito (VD), uma cavidade de paredes finas e alta complacência. Inicialmente, para manter o DC, ocorre um aumento do volume diastólico final do VD,

o que promove hipertrofia dessa câmara, reduzindo sua complacência. Com o passar do tempo, o septo interventricular desvia-se para a esquerda, limitando o enchimento diastólico e o débito do ventrículo esquerdo (VE) (Bogaard *et al*, 2009).

Os sintomas da HAP surgem a partir do momento que o DC começa a diminuir, o que costuma ocorrer em uma fase mais avançada (**Figura 1**) (Humbert *et al*, 2006).



**Figura 1.** Evolução clínica e hemodinâmica de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. DC: débito cardíaco; PMAP: pressão média da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; VD: ventrículo direito. Reproduzido de Gazzana M, 2015.

Dessa forma, não é incomum os pacientes se apresentarem, no momento do diagnóstico, em classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) modificada III ou IV (**Tabela 1**) (Humbert *et al*, 2006).

**Tabela 1.** Classificação funcional da *New York Heart Association* adaptada para pacientes portadores hipertensão arterial pulmonar.

---

**Classe I** – Pacientes sem limitação na atividade física. Atividade física ordinária não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe II** – Pacientes com leve limitação na atividade física. Ficam confortáveis em repouso. Atividade física ordinária causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe III** – Pacientes com marcada limitação a atividade física. Ficam confortáveis em repouso. Atividade física menos que ordinária causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

**Classe IV** – Pacientes com incapacidade de executar qualquer atividade física sem sintomas. Sintomas podem estar presentes mesmo no repouso. Desconforto aumenta em qualquer atividade física.

---

Dispneia é a queixa mais comum, acometendo até 98% dos pacientes, e costuma ser associada com descondicionamento físico. Pré-síncope ou síncope, tosse, rouquidão e dor torácica anginosa são alguns dos sintomas possíveis. Sinais de insuficiência ventricular direita podem ser percebidos ao exame clínico na dependência do estágio de evolução da doença (Rich S *et al*, 1987).

Diversos mecanismos fisiopatogênicos têm sido relacionados a gênese da HAP e admite-se que fatores ambientais desencadeiem a disfunção endotelial característica em indivíduos geneticamente predispostos (Tuder *et al*, 2013). Essa disfunção endotelial segue, entre outras, as já conhecidas vias do óxido nítrico, da endotelina-1 e das prostaciclina, determinando um desequilíbrio em favor de estímulos vasoconstritores, acarretando remodelamento vascular, trombose *in situ* e lesão plexogênica (Farber *et al*, 2004). Tais alterações serão as responsáveis, em

última análise, por gerar aumento da RVP e, conseqüentemente, das pressões na circulação pulmonar.

Diante da suspeita de HP, um ecocardiograma deve ser realizado como avaliação inicial, no qual a principal medida a ser pesquisada é a velocidade de regurgitação tricúspide (VRT). Indivíduos com VRT igual ou menor que 2,5 metros por segundo (m/s) provavelmente não possuem HP, ao passo que VRT maior que 3,2 m/s sugere fortemente a presença de HP. Achados indiretos de HP também podem ser encontrados, como hipertrofia, dilatação e disfunção sistólica do VD, aumento da área do átrio direito, derrame pericárdico, entre outros (Moceri *et al*, 2014).

Graças a disseminação do ecocardiograma, a HP passou a ser identificada mais facilmente e de maneira mais precoce, o que aumentou consideravelmente o número de casos dessa patologia. Um estudo com cerca de dez mil indivíduos submetidos a ecocardiograma mostrou que a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estava elevada (maior que 40 mmHg) em 9,1%; desses, aproximadamente 68% tinham cardiopatia esquerda (Strange *et al*, 2012). Dados europeus e americanos para HAP mostram incidência entre 2 e 7,6 casos por milhão de habitantes por ano e prevalência entre 10,6 e 26 casos por milhão de habitantes, sendo a HAP idiopática responsável por volta de 40% destes (McGoon *et al*, 2013). No Brasil, registro de centro de referência do estado de São Paulo mostrou que, de 178 pacientes com diagnóstico novo de HAP, 28,7% eram portadores de HAP idiopática (Alves Jr *et al*, 2015).

Confirmação de HP e definição do perfil hemodinâmico através do cateterismo cardíaco direito é fundamental para seguimento da investigação e do manejo desses pacientes (Hemnes *et al*, 2009). Por ser um método seguro, com baixa taxa de complicações graves e mortalidade (Hoepfer *et al*, 2006), e que fornece medidas



hemodinâmicas diretas, está indicado para, entre outros, definição terapêutica e avaliação de seus efeitos (Galiè *et al*, 2016). Como previamente exposto, HAP cursa com padrão hemodinâmico pré-capilar, assim como HP dos grupos 3 (pneumopatia ou hipoxemia), 4 (tromboembólica crônica) e 5 (mecanismos multifatoriais). Investigação adicional deve ser conduzida visando classificar adequadamente o paciente nesses grupos, já que a terapêutica recomendada dependerá desta classificação. Uma vez confirmado o diagnóstico de HAP, uma possível causa associada deve ser pesquisada e, caso não seja encontrada, firma-se, então, o diagnóstico de HAP idiopática por exclusão (Hoepfer *et al*, 2013).

Historicamente, a HAP é uma doença de mau prognóstico. Registro de pacientes com HAP idiopática publicado na década de 1990, quando ainda não havia qualquer terapia alvo-específica, mostrou mediana de sobrevida de 2,8 anos, sendo que apenas 34% estavam vivos em cinco anos (D'Alonzo *et al*, 1991).

Diversos fatores são atualmente utilizados para identificar quais são os pacientes de pior prognóstico. São eles: classe funcional da NYHA modificada, peptídeos natriuréticos, distância do teste da caminhada de 6 minutos, variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (serão detalhadas mais adiante) e parâmetros hemodinâmicos (pressão do átrio direito, PMAP e DC) e ecocardiográficos (excursão sistólica do anel tricúspide e derrame pericárdico) (**Quadro 2**) (Galiè *et al*, 2015).

Determinantes do risco de morte em 1 ano	Risco baixo < 5%	Risco intermediário 5-10%	Risco alto > 10%
Sinais clínicos de ICC	Ausente	Ausente	Presente
Progressão sintomática	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional	Frequente
CF-NYHA	I, II	III	IV
TC6min	> 440 m	165-440 m	< 165 m
TECP	$\dot{V}O_2$ pico > 15 ml/kg.min (> 65% do previsto) Inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 < 36$	$\dot{V}O_2$ pico 11-15 ml/kg.min (35-65% do previsto) Inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ 36-44,9	$\dot{V}O_2$ pico < 11 ml/kg.min (< 35% do previsto) Inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2 \geq 45$
Peptídeos natriuréticos	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Imagem	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> Ausência de derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup> Ausência ou mínimo derrame pericárdico	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> Presença de derrame pericárdico
Hemodinâmica	PAD < 8 mmHg IC > 2,5 l/min.m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min.m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min.m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

**Quadro 2.** Determinantes prognósticos na hipertensão arterial pulmonar. AD: átrio direito. BNP: peptídeo natriurético tipo B. CF-NYHA: classe funcional da *New York Heart Association* modificada. IC: índice cardíaco. ICC: insuficiência cardíaca. m: metros. NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B. PAD: pressão do átrio direito. SvO<sub>2</sub>: saturação venosa mista de oxigênio. TC6min: teste da caminhada de 6 minutos. TECP: teste de exercício cardiopulmonar.  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ : equivalente ventilatório para o gás carbônico.  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio. Adaptado de Galiè *et al*, 2015.

O tratamento da HAP evoluiu significativamente nos últimos anos, o que culminou com melhoria da qualidade de vida e redução de mortalidade desses

pacientes. A todos os pacientes sintomáticos devem ser prescritas medidas gerais e terapias alvo-específicas; para casos selecionados, septostomia atrial e transplante pulmonar podem ser indicados (Galiè *et al*, 2013).

Podemos dividir as medidas gerais de tratamento em não farmacológicas e farmacológicas. Entre as não farmacológicas destacam-se anticoncepção, vacinação contra influenza e pneumococo, reabilitação pulmonar e oxigenoterapia domiciliar prolongada. Conforme cada caso, lançamos mão de alguns fármacos, entre eles bloqueadores de canais de cálcio, anticoagulantes, diuréticos e digitálicos (Galiè *et al*, 2013).

Fármacos para terapia alvo-específica foram desenvolvidos visando atuar nas três principais vias fisiopatogênicas da HAP: do óxido nítrico, da endotelina-1 e das prostaciclina. Destacam-se sildenafil, tadalafila (inibidores da fosfodiesterase-5) e riociguate (estimulante da guanilato ciclase) na via do óxido nítrico; bosentana, ambrisentana e macitentan na via da endotelina-1; e epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost e selexipag na via das prostaciclina (Galiè *et al*, 2013).

Por fim, medidas invasivas podem se fazer necessárias, como a septostomia atrial, procedimento que alivia as pressões nas câmaras cardíacas direitas ao custo de causar hipoxemia, e o transplante pulmonar, que teria o potencial curativo para a doença, no entanto carrega alta morbimortalidade consigo (Galiè *et al*, 2013).

## **2.2 Testes de função pulmonar**

### **2.2.1 Função pulmonar em repouso na hipertensão arterial pulmonar**

Do ponto de vista funcional pulmonar, pacientes com HAP apresentam alterações que sugerem padrões tanto restritivos quanto obstrutivos. À espirometria, mais comumente observamos uma redução proporcional do volume pulmonar expiratório forçado no 1º segundo ( $VEF_1$ ) e da capacidade vital forçada (CVF), mantendo a relação  $VEF_1/CVF$  dentro da normalidade, ao passo que, simultaneamente, podemos encontrar redução dos fluxos a baixos volumes pulmonares. Achados como aumento do VR e da relação VR/CPT, e redução da capacidade inspiratória (CI) também são compatíveis com obstrução. Especula-se que os achados sugestivos de restrição decorram do aumento de câmaras cardíacas associado ao enrijecimento das pequenas artérias da circulação pulmonar, o que reduziria a complacência do órgão como um todo (Sun *et al*, 2003). Para justificar os achados de obstrução, cogita-se que as pequenas vias aéreas possam sofrer compressão direta por vasos hipertróficos ou influência de mediadores como a endotelina-1, que tem o potencial de induzir broncoespasmo, secreção de muco e remodelamento da via aérea (Martin *et al*, 2000; Meyer *et al*, 2002).

### 2.2.2 Teste de exercício cardiopulmonar na hipertensão arterial pulmonar

Testes de exercício são fundamentais na definição do prognóstico e da resposta terapêutica em pacientes com HAP. Entre eles, destaca-se o teste de exercício cardiopulmonar (TECP), que avalia, de forma integrada, as respostas dos sistemas respiratório e cardiocirculatório através, principalmente, do consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ), liberação de gás carbônico ( $\dot{V}CO_2$ ), frequência respiratória, volume corrente ( $V_C$ ), ventilação-minuto ( $\dot{V}_E$ ), frequência cardíaca (FC), pressão arterial, eletrocardiograma, saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso ( $SpO_2$ ) e

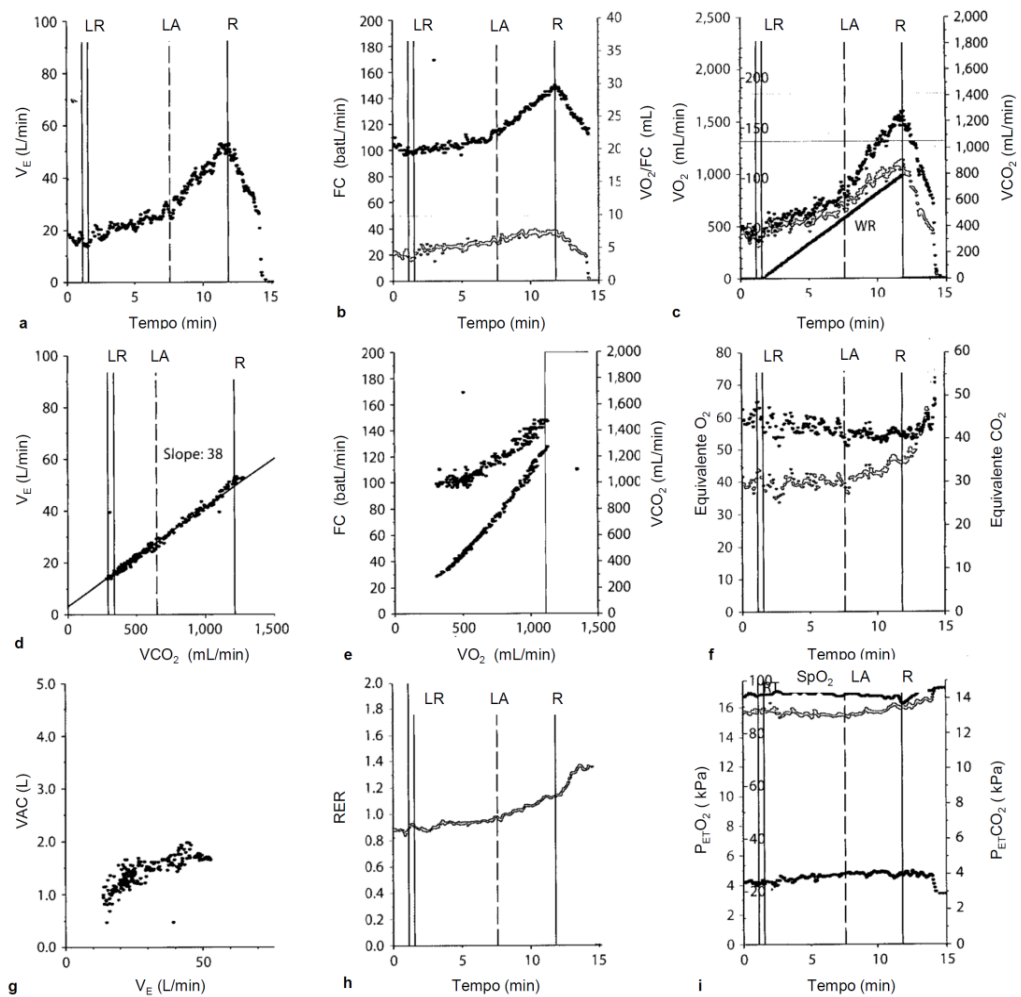
sintomas pela escala de Borg (Neder *et al*, 2002; American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003).

O TECP pode ser realizado em cicloergômetro ou esteira ergométrica e existe grande diversidade de protocolos possíveis para sua realização, destacando-se o incremental máximo limitado por sintomas e o de carga constante. Enquanto aquele possui a vantagem de avaliar mais precisamente as respostas fisiológicas ao exercício, este tem maior sensibilidade na detecção de melhora funcional secundária a intervenções (Berton *et al*, 2014).

Pacientes com HAP apresentam alterações características nas variáveis medidas durante o TECP. Um resumo dessas alterações encontra-se abaixo e seu papel na intolerância ao exercício será esmiuçado adiante (**Quadro 3 e Figura 2**) (Paolilo *et al*, 2012; Weatherald *et al*, 2017).

Variável	Alteração observada
$\dot{V}O_2$ no pico do exercício	Reduzido (+)
$\dot{V}O_2$ no limiar anaeróbio	Reduzido (+)
$\dot{V}O_2/W$	Reduzido (+)
$\dot{V}O_2/FC$	Reduzido (+)
$\dot{V}_E$ no pico do exercício	Reduzido (+)
Inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	Aumentado (++)
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ no limiar anaeróbio	Aumentado (+)
$P_{EF}CO_2$ no repouso	Reduzido (+)
$P_{EF}CO_2$ no limiar anaeróbio	Reduzido (++)
$V_{EM}/V_C$ durante o exercício	Aumentado (+)
$SpO_2$ durante o exercício	Reduzida (+)
$P_{(A-a)O_2}$ durante o exercício	Aumentado (++)

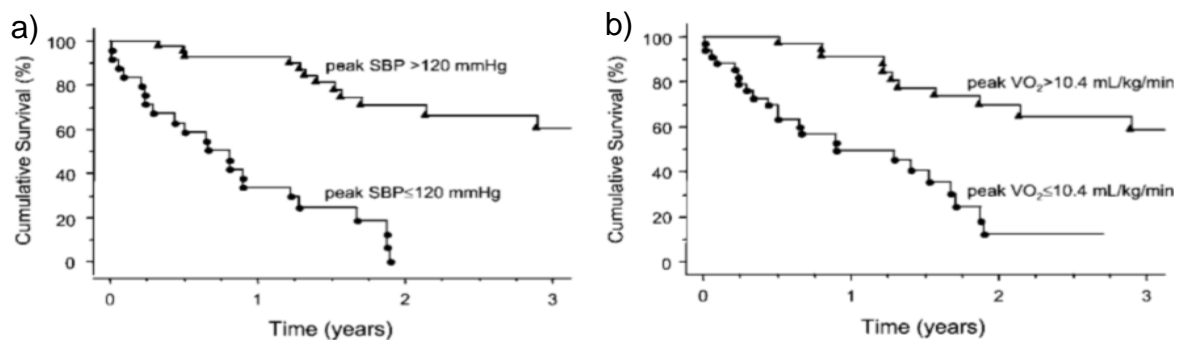
**Quadro 3.** Padrão de alterações observadas no teste de exercício cardiopulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.  $P_{(A-a)O_2}$ : gradiente alvéolo-arterial de oxigênio.  $P_{EF}CO_2$ : pressão expiratória final de gás carbônico.  $SpO_2$ : saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso.  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ : equivalente ventilatório para o gás carbônico.  $\dot{V}_E$ : ventilação-minuto.  $V_{EM}/V_C$ : relação entre volume do espaço morto e volume corrente.  $\dot{V}O_2$ : consumo de oxigênio.  $\dot{V}O_2/FC$ : pulso de oxigênio.  $\dot{V}O_2/W$ : relação entre consumo de oxigênio e carga. Adaptado de Paolilo *et al*, 2012 e Weatherald *et al*, 2017.



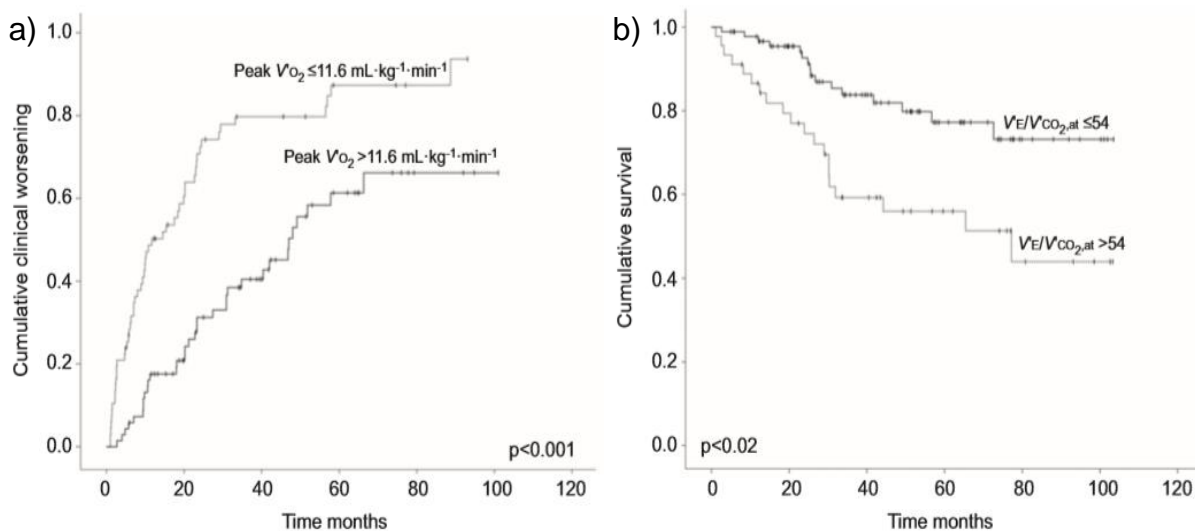
**Figura 2.** Teste de exercício cardiopulmonar em paciente com hipertensão arterial pulmonar idiopática. Adaptado de Provencher *et al*, 2012.

Como citado previamente, o TECP tem importante papel na determinação de gravidade e prognóstico dos pacientes com HAP. Diversos estudos encontraram variáveis associadas a maior mortalidade e deterioração clínica, entre elas  $\dot{V}O_2$ , pulso de oxigênio ( $\dot{V}O_2/FC$ ), pressão arterial sistólica e FC, todos no pico do exercício;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  e pressão expiratória final de gás carbônico ( $P_{EF}CO_2$ ), ambos no limiar anaeróbio; inclinações  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  e  $\dot{V}O_2/W$ , diferença de  $SpO_2$  entre repouso e pico do

exercício e inclinação da eficiência do consumo de oxigênio (OUES) (**Figuras 3, 4 e 5**) (Wensel *et al*, 2002; Deboeck *et al*, 2012; Ferreira *et al*, 2014; Ramos *et al*, 2014).

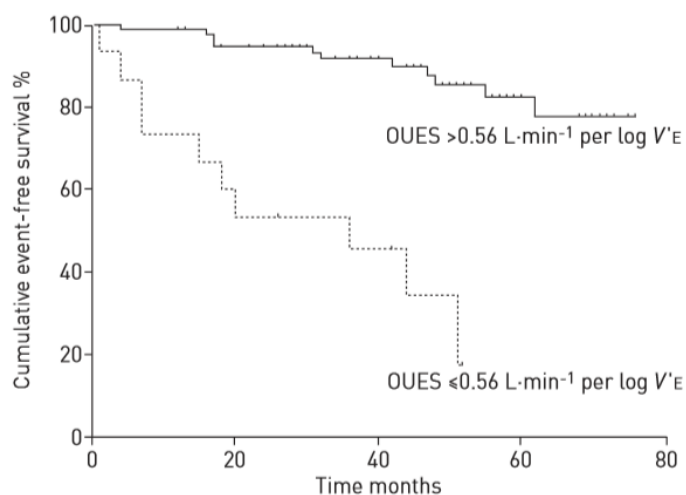


**Figura 3.** Sobrevida em 3 anos de 70 pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática. a) Estratificação pela pressão arterial sistólica no pico do exercício; b) Estratificação pelo consumo de oxigênio no pico do exercício. Adaptado de Wensel *et al*, 2002.



**Figura 4.** Sobrevida em 120 meses de 136 pacientes com hipertensão arterial pulmonar. a) Estratificação pelo consumo de oxigênio no pico do exercício; b) Estratificação pelo equivalente ventilatório para o gás carbônico no limiar anaeróbio. Adaptado de Deboeck *et al*, 2012.





**Figura 5.** Eventos adversos relacionados a hipertensão arterial pulmonar (morte e septostomia atrial) em 98 pacientes acompanhados por até 6,5 anos. OUES: inclinação da eficiência do consumo de oxigênio. Adaptado de Ramos *et al*, 2014.

De acordo com as mais recentes diretrizes publicadas sobre HAP, o tratamento orientado por metas deve ser adotado. Nesse sentido, o TECP também possui papel relevante, uma vez que deve ser objetivo trazer o  $\dot{V}O_2$  no pico do exercício e a inclinação  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  do paciente para níveis considerados de baixo risco (Galiè *et al*, 2016).

### 2.3 Intolerância ao exercício na hipertensão arterial pulmonar

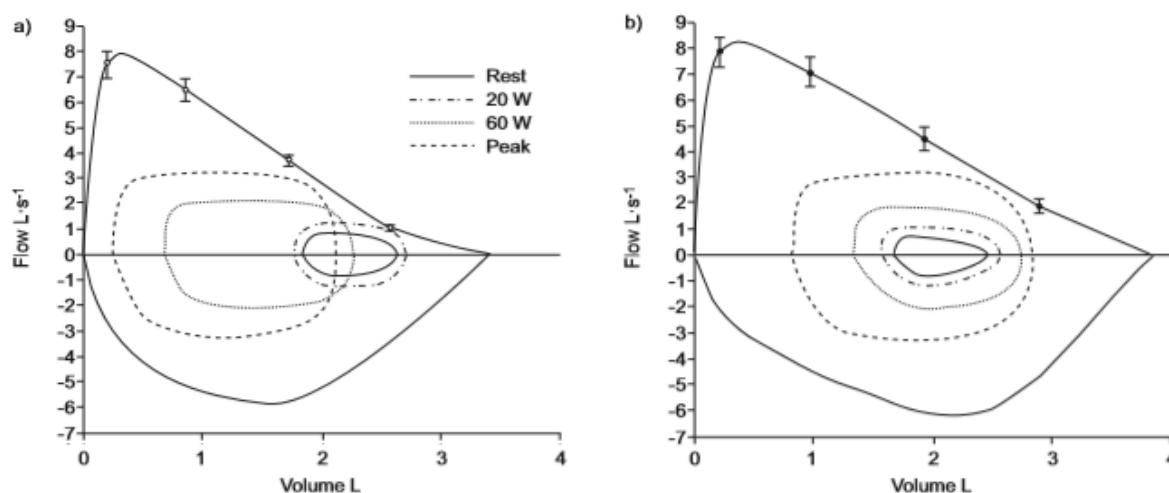
Redução da capacidade de exercício é virtualmente universal em pacientes com HAP e suas causas vêm sendo determinadas ao longo dos últimos 30 anos (Lai *et al*, 2014). Classicamente, o mecanismo de maior relevância é o da limitação cardiocirculatória, no qual a progressão da insuficiência ventricular direita impede o necessário aumento do DC aos esforços, limitado por um aumento da pós-carga e redução da pré-carga do VD. A pós-carga está aumentada pela perda da

complacência do sistema circulatório pulmonar, o que eleva abruptamente as pressões pelo aumento do fluxo sanguíneo. Já a pré-carga se reduz pela taquicardia que se instala numa tentativa de aumentar o DC, no entanto acaba por encurtar o tempo de enchimento desta câmara (Nootens *et al*, 1995; Groepenhoff *et al*, 2010).

Ineficiência ventilatória é um marco em pacientes com HAP e ocorre por má perfusão de alvéolos bem ventilados, aumentando o volume do espaço morto fisiológico ( $V_{EM}/V_c$ ) e comprometendo a relação ventilação-perfusão pulmonar, o que culmina com incremento desproporcional de ventilação. Dessa forma percebe-se aumento da inclinação  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  e redução da  $P_{EF}CO_2$  em repouso e que se acentua com o exercício (Sun *et al*, 2001; Yasunobu *et al*, 2005). Outro mecanismo potencialmente implicado na hiperventilação desses pacientes é a acidose láctica, que se instala precocemente por deficiência na oferta de oxigênio para os tecidos e obriga metabolismo anaeróbico a nível celular (Sun *et al*, 2001).

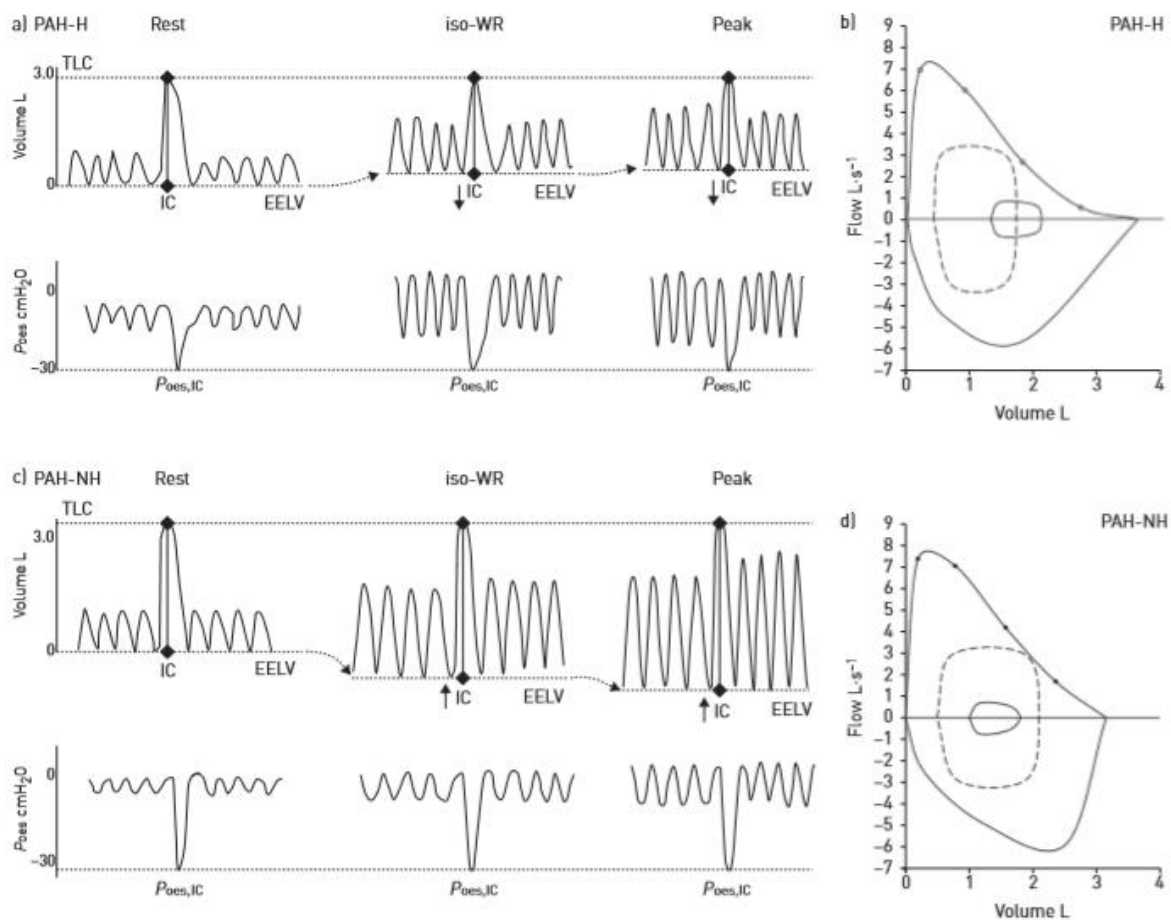
A alteração nas trocas gasosas também possui importante papel na limitação à capacidade aeróbia desses pacientes. Hipoxemia pode se instalar por redução na capacidade de difusão deste gás pela membrana alvéolo-capilar, *shunt* direita-esquerda por abertura de forame oval patente e aumento da taxa de extração de  $O_2$  pela periferia (Sun *et al*, 2002; Sun *et al*, 2003).

Mais recentemente foi demonstrado que uma fração de pacientes com HAP apresenta alterações de mecânica ventilatória durante o esforço, mais especificamente redução progressiva de CI, o que caracteristicamente ocorre em pacientes com doenças obstrutivas (**Figura 6**) (Richter *et al*, 2012; Richter *et al*, 2013; Laveneziana *et al*, 2013; Laveneziana *et al*, 2015).



**Figura 6.** Curvas fluxo-volume máxima e em volume corrente durante o teste de exercício cardiopulmonar de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. a) com hiperinsuflação pulmonar dinâmica; b) sem hiperinsuflação pulmonar dinâmica. Adaptado de Laveneziana *et al*, 2013.

Tal achado vem sendo interpretado como hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD), já que essa redução de CI levaria a aumento progressivo de volume pulmonar expiratório final (VPEF) e redução de volume de reserva inspiratório (VRI) (O'Donnell *et al*, 2001). Corroborando tal hipótese, um recente estudo mostrou que não ocorreu fadiga muscular respiratória, documentada através de pressão esofágica aferida por cateter, em um grupo de pacientes com HAP e redução de CI durante o exercício (**Figural 7**) (Laveneziana *et al*, 2015). Além disso, foi observado que esse grupo de pacientes apresenta mais dispneia normalizada para carga e  $\dot{V}_E$  em comparação aos indivíduos que não apresentam HD (Laveneziana *et al*, 2013).



**Figura 7.** Volumes pulmonares operantes e pressão esofágica obtidos em manobra de capacidade inspiratória durante teste de exercício cardiopulmonar. a) e b) hiperinsuflação pulmonar dinâmica sem redução de pressão esofágica; c) e d) ausência de hiperinsuflação pulmonar dinâmica ou redução de pressão esofágica. Reproduzido de Laveneziana *et al*, 2015.

Por fim, disfunção muscular também pode ter papel relevante na intolerância aos esforços em pacientes com HAP. Já foi demonstrado, tanto por testes volitivos quanto por não volitivos que esses pacientes possuem fraqueza de musculatura respiratória (Meyer *et al*, 2005) e de quadríceps (Mainguy *et al*, 2010) e que esses achados podem estar correlacionados a redução da capacidade de exercício avaliada tanto pelo teste da caminhada de 6 minutos (Kabitz *et al*, 2008) quanto pelo TECP

(Mainguy *et al*, 2010). Ainda, fraqueza muscular inspiratória pode ser fator de confusão para interpretar medidas seriadas de CI durante o TECP, uma vez que redução de CI, que vem sendo interpretada como HD, poderia ser, na verdade, secundária a uma redução de CPT durante o esforço.

### 3 JUSTIFICATIVA

Pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) apresentam redução da capacidade de exercício, classicamente associada a impossibilidade desses indivíduos em aumentar seu débito cardíaco durante a atividade física, caracterizando uma limitação cardiocirculatória.

Estudos têm demonstrado que alterações da mecânica ventilatória contribuem de forma decisiva para a percepção de dispneia durante o exercício em pacientes com HAP. Embora a presença de hiperinsuflação pulmonar dinâmica seja o mecanismo atualmente considerado nos estudos previamente publicados, avanços no entendimento da fisiopatologia respiratória durante o exercício apontam que o mecanismo básico para agravamento da dispneia é o atingimento de um volume de reserva inspiratório crítico, no qual a expansão do volume corrente fica comprometida, levando a um padrão ventilatório taquipneico e aumento abrupto do esforço (*drive*) inspiratório independentemente da doença de base.

Nesse contexto, pretendemos investigar a relevância desse mecanismo para explicar a maior dispneia descrita durante o exercício em pacientes com HAP. Além de contribuir para o maior entendimento fisiopatológico da doença, poderiam ser identificados possíveis alvos de futuras intervenções com potencial de causar repercussão positiva em desfechos clinicamente relevantes.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Investigar a mecânica ventilatória durante o exercício e sua repercussão na intensidade da dispneia em pacientes com hipertensão arterial pulmonar em comparação com controles saudáveis.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Comparar em pacientes com HAP e controles saudáveis durante exercício progressivo máximo:
  - a) Função pulmonar em repouso;
  - b) O comportamento dos volumes pulmonares operantes;
  - c) A evolução da intensidade da dispneia e sua relação com parâmetros de mecânica ventilatória;
  - d) A pressão gerada em volume corrente nos primeiros 100 milissegundos da inspiração ( $P_{0,1}$ ) de forma seriada.
  
2. Investigar a força máxima da musculatura inspiratória antes e imediatamente após o exercício em pacientes com HAP e sua relação com a dispneia ao exercício.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Alves Jr J, Gavilanes F, Jardim C, et al. Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere: results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest* 2015;147(2):495-501.
2. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211-77.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518-624.
4. Arena R, Lavie C, Milani R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(2):159-73.
5. Badesch D, Raskob G, Elliott C, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137(2):376-87.
6. Balady G, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010(2);122:191-225.
7. Berton D, Treptow E, Cunha T, Neder J. Testes de exercício. In: Pereira C, Holanda M (eds). *Medicina respiratória*. 1ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014. p159-69.



8. Bogaard H, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel N. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135(3):794-804.
9. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-381.
10. Casaburi R, Rennard S. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(8):873-75.
11. Chemla D, Castelain V, Hervé P, et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20(5):1314-31.
12. D'Alonzo G, Gianotti L, Pohil R, et al. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987;92(1):57-62.
13. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
14. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachier JL and Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004;23(5):747-51.
15. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40(6):1410-9.
16. Faisal A, Alghamdi B, Ciavaglia C, et al. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3):299-309.

17. Farber H, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(16):1655-65.
18. Ferrazza A, Martolini D, Valli G and Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009;77(1):3-17.
19. Ferreira E, Ota-Arakaki J, Ramos R, et al. Optimizing the evaluation of excess exercise ventilation for prognosis assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(11):1409-19.
20. Fisher M, Forfia P, Chamera E, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-21.
21. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani M, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30(4)394-403.
22. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219-63.
23. Galiè N, Corris P, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D60-72.
24. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, 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;37(1):67-119.

25. Gazzana M. Investigação da hiperinsufla o pulmonar dinâmica durante o exercício e sua rela o com a força dos músculos inspiratórios em pacientes com hipertensão arterial pulmonar [thesis]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
26. Gerges C, Gerges M, Lang M, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143(3):758-66.
27. Greyson C. The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(1):81-95.
28. Groepenhoff H, Westerhof N, Jacobs W, Boonstra A, Postmus P, Vonk-Noordegraaf A. Exercise stroke volume and heart rate response differ in right and left heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12(7):716-20.
29. Guazzi M, Adams V, Conrads V, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 2012;33(23):2917-27.
30. Guenette J, Webb K, O'Donnell D. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 2012;40(2):322-9.
31. Guenette J, Chin R, Cory J, Webb K, O'Donnell D. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulm Med* 2013;2013:956081.
32. Haddad R, Mielniczuk L. An evidence-based approach to screening and diagnosis of pulmonary hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31(4):382-90.

33. Halpern S, Taichman D. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136(1):37-43.
34. Hansen J, Sun X, Yasunobu Y, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126(3):816-24.
35. Hemnes A, Forfia P, Champion H. Assessment of pulmonary vasculature and right heart by invasive haemodynamics and echocardiography. *Int J Clin Pract Suppl* 2009;(162):4-19.
36. Hoeper M, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26(5):858-63.
37. Hoeper M, Lee S, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2546-52.
38. Hoeper M, Bogaard H, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42-50.
39. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351(14):1425-36.
40. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023-30.
41. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36(3): 549-55.

42. Kabitz H, Schwoerer A, Bremer H, et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(2):165-71.
43. Keogh A, Mayer E, Benza R, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S67-77.
44. Lai Y, Potoka K, Champion H, Mora A, Gladwin M. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res* 2014;115(1):115-30.
45. Langer D, Ciavaglia C, Neder J, Webb K, O'Donnell D. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med* 2014;8(6):731-49.
46. Laskey W, Ferrari V, Palevsky H, Kussmaul W. Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):406-12.
47. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):578-87.
48. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L, et al. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45(5):1495-8.
49. Mainguy V, Maltais F, Saey D, et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2010;65(2):113-7.
50. Marra A, Arcopinto M, Bossone E, Ehlken N, Cittadini A, Grünig E. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(2):131-9.

51. Martin C, Held H, Uhlig S. Differential effects of the mixed ET(A)/ET(B)-receptor antagonist bosentan on endothelin-induced bronchoconstriction, vasoconstriction and prostacyclin release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;362(2):128-36.
52. McGoon M, Benza R, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
53. McLaughlin V, Presberg K, Doyle R, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl):S78-92.
54. Meyer F, Ewert R, Hoeper M, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57(6):473-6.
55. Meyer F, Lossnitzer D, Kristen A, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(1):125-30.
56. Mocerri P, Baudouy D, Chiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(4):261-71.
57. Neder J, Nery L. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol* 2002;28 (supl 3):S166-206.
58. Neder J. (in press). Abnormal patterns of response to incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Monogr* 2018.
59. Newman J. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1072-7.

60. Nootens M, Wolfkiel C, Chomka E, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75(5):374-7.
61. Norfolk SG, Lederer DJ, Tapson VF. Lung transplantation and atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(4):857-65.
62. O'Donnell D, Revill S, Webb K. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770-7.
63. O'Donnell D, Guenette J, Maltais F, Webb K. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest* 2012;141(3):753-62.
64. O'Donnell D, Elbehairy A, Berton D, Domnik N, Neder J. Advances in the evaluation of respiratory pathophysiology during exercise in chronic lung diseases. *Front Physiol* 2017;8:82.
65. Olsson K, Delcroix M, Ghofrani H, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014;129(1):57-65.
66. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(5):960-71.
67. Peterson D, Pack A, Silage D, Fishman A. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1981;124(4):387-91.

68. Provencher S, Mainguy V. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension. In Humbert M, Souza R, Simonneau G (eds). Pulmonary vascular disorders. Pro Resp Res: Basel, Karger; 2012. P37-47.
69. Ramos R, Ota-Arakaki J, Alencar M, Ferreira E, Nery L, Neder J. Exercise oxygen uptake efficiency slope independently predicts poor outcome in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2014;43(5):1510-2.
70. Rich S, Dantzker D, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107(2):216-23.
71. Richter MJ, Voswinckel R, Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. Respir Med 2012;106(2):308-13.
72. Richter M, Voswinkel R, Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation in pulmonary arterial hypertension: "hyperinflator" and "non-hyperinflator". Pneumologie 2013;67(5):280-7.
73. Richter M, Tiede H, Morty R, et al. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension. Respiration 2014;88(1):24-30.
74. Runo J, Loyd J. Primary pulmonary hypertension. Lancet 2003;361(9368):1533-44.
75. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;38(6):1343-8.
76. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(25 Suppl):D34-41.
77. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para o manejo da hipertensão pulmonar. J Bras Pneumol 2005;31(supl 2):S1-31.



78. Strange G, Playford D, Stewart S, et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98(24):1805-11.
79. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104(4):429-35.
80. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;105(1):54-60.
81. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1028-35.
82. Swiston JR, Johnson SR, Granton JT. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: A systematic review of the literature. *Resp Med* 2010;104(11):1588-607.
83. Tuder R, Archer S, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D4-12.
84. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin K, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D22-33.
85. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(1 Suppl):S84-92.

86. Wensel R, Opitz C, Anker S, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106(3):319-24.
87. Whitelaw W, Derenne J, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975;23(2):181-99.
88. Yasunobu Y, Oudiz R, Sun X, Hansen J, Wasserman K. End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127(5):1637-46.

## 6 ARTIGO

### **Critical Inspiratory Reserve Volume and its Sensory Consequences during Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension**

Rui Gustavo Dorneles<sup>1</sup>, Danilo C. Berton<sup>1,2</sup>

#### **Affiliations:**

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) & Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Queen's University & Kingston General Hospital, Kingston, ON, Canada.

#### **Sources of support:**

Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clinicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CAPES-Brazil)

#### **Corresponding author:**

Danilo C Berton

E-mail: [dberton@hcpa.edu.br](mailto:dberton@hcpa.edu.br)

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Room 2050, Postal Code: 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

**Keywords:** Exercise Test; Respiratory Mechanics; Respiratory Muscles; Pulmonary Hypertension; Dyspnea

## ABSTRACT

Dynamic hyperinflation with increased exercise dyspnea has been reported in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). It is unknown the exact pathophysiology of exercise ventilatory mechanics aggravating dyspnea in these patients. Therefore, we assessed detailed ventilatory and sensory responses to exercise contrasting patients with PAH and matched controls.

20 non-smoking patients with PAH, age  $37.5 \pm 12.1$ ys, forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity ratio ( $FEV_1/FVC$ )  $0.77 \pm 0.04$ , and mean pulmonary artery pressure by right heart catheterization  $50.6 \pm 18.1$ mmHg, and 10 age, sex and body mass index matched healthy controls. Patients and controls performed spirometry, measurement of lung volumes using body plethysmography, maximal respiratory pressures and symptom-limited incremental cycling cardiopulmonary exercise test with serial assessments of inspiratory capacity (IC), airway occlusion pressure during the first 0.1s ( $P_{0.1}$ ) of tidal volume ( $V_T$ ) and Borg dyspnea score.

Patients showed lower  $FEV_1$ , FVC, mid-expiratory flows, and  $FEV_1/FVC$  compared to controls. Dyspnea and minute-ventilation ( $\dot{V}_E$ ) were significantly higher in patients for a given work rate and dyspnea persisted more intense even when expressed as a function of ventilation ( $\dot{V}_E$ ). Exercise-induced reduction in IC predisposed patients to achieve earlier and at lower workloads a critical inspiratory reserve volume (IRV). At this point, there was a sudden raise in  $P_{0.1}$  (adjusted for  $V_T$ ) and dyspnea perception. Abnormal ventilatory mechanics add up to the excessive exercise ventilation to aggravate dyspnea perception in patients with PAH. Attainment of a critical IRV at premature workloads leads to neuromechanical dissociation with an inflection point increment in exercise dyspnea.

**Abstract word count:** 253

**Keywords:** Exercise Test; Respiratory Mechanics; Respiratory Muscles; Pulmonary Hypertension; Dyspnea

## INTRODUCTION

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a devastating disease characterized by increased remodeling of pulmonary vasculature leading to main complaints of exercise intolerance and dyspnea. The classic pathophysiological mechanism underlying exertional intolerance is the abnormal pulmonary vascular distention and recruitment to accommodate the increasing cardiac output demand of exercise (1). As corollary, reduced aerobic capacity (peak oxygen uptake;  $\dot{V}O_2$ ), ventilatory inefficiency (high minute ventilation/carbon dioxide output;  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ ) and variable degrees of  $O_2$  desaturation are the typical findings observed in clinical exercise testing with variable combinations of leg effort and dyspnea as the limiting symptoms (2).

On average, increased dyspnea perception at relatively low levels of exercise are commensurate with the exaggerated increases in ventilation, indicating increased neural drive due to increased chemostimulation as the main explanation for the higher dyspnea perception (2). Although the relatively preserved resting lung function is presumptive of unaltered ventilatory mechanics during exercise, it has been increasingly reported that a significant proportion of patients with PAH present abnormal dynamic ventilatory mechanics that may contribute to exercise dyspnea (3-5). Recent advances in our current understanding of respiratory pathophysiology highlight the relevance of operational lung volumes measurements to assess ventilatory mechanics during exercise (2,6). The combination of rising tidal volume ( $V_T$ ) as exercise intensity increases without contemporaneously increment in inspiratory capacity (IC), or even its decrement, brings the end-inspiratory lung volume (EILV)

close to total lung capacity (TLC), i.e., the maximum lung volume that can be inhaled. When the difference between TLC and EILV shrinks to a critical value, in the face of increasing exercise respiratory drive, dyspnea rises. Independently of disease pathophysiology, the intensity of dyspnea during standardized progressive exercise enhances in association with increasing inspiratory effort when the mechanical response to  $V_T$  expansion is blunted due to inspiratory constraint (7).

Our main objective, therefore, was to investigate the relevance of critical IRV achievement on the magnitude of dyspnea perception during exercise in PAH patients compared to matched controls. Serial measurements of operational lung volumes and initial tidal breathing inspiratory muscle pressure generated were performed to track respiratory mechanics and inspiratory effort. Considering inspiratory muscle weakness as a common finding in PAH (8, 9), and potentially related to dyspnea perception (10), maximal inspiratory strength were also measured before and immediately post exercise. We anticipate that dyspnea ratings will be higher as a function of both work rate and ventilation if dynamic mechanical constraints actually play an important role in these patients (25).

## **METHODS**

### *Study design*

This cross-sectional study was conducted in accordance with the last amendment of the Declaration of Helsinki for medical research involving human subjects and approved by our institutional Ethics Committee (N° 13-0505).

Clinical information and diagnostic tests to fulfill inclusion criteria were obtained from medical records. Echocardiography and right heart catheterization was performed within 6 months from study inclusion. The experimental part of the study was

conducted in a single visit. Participants initially carried out resting spirometry, lung volume measurements by whole-body plethysmography and lung diffusion capacity for carbon monoxide ( $DL_{CO}$ ). Thereafter, an individually tailored symptom-limited incremental cycling cardiopulmonary exercise test (CPET) with serial measurements of IC and airway occlusion pressure during the first 100 milliseconds of a preceding  $V_T$  (P0.1) was performed. Mouth occlusion maximal inspiratory pressures (MIP) were measured before and immediately post exercise cessation. Subjects were asked to avoid caffeine-containing beverages and alcohol and heavy meals at least 4–6 h prior to testing, as well as strenuous physical exertion for at least 12 h before the experimental visit schedule. Chronic medications in use were not interrupted.

### *Subjects*

We prospectively enrolled 20 patients with PAH according currently accepted international guideline (1) and 10 healthy matched controls. Mean pulmonary arterial pressure  $\geq 25$ mmHg and pulmonary occlusion arterial pressure  $\leq 15$ mmHg by heart catheterization were key inclusion criteria for patients. Before entering into the study, patients were required to be clinically stable (no hospitalization, clinical worsening, history of syncope and/or generalized edema) without any change in prescribed medications for PAH treatment in the last 3 months before enrolment.

Resting hypoxemia by pulse oximetry ( $SpO_2$ )  $< 90\%$ , other cardiac, neurologic or orthopedic disorder that can potentially affect exercise performance, asthma, heavy current or former smoking habit ( $> 10$  pack-years) or non-reversible airflow obstruction (forced expiratory volume in the first ( $FEV_1$ )/forced vital capacity (FVC)  $< 0.7$  post-bronchodilator) were exclusion criteria.

## *Procedures*

Pulmonary function tests were performed with an automated system (Jaeger®, Wüerzburg, Germany) in accordance with international standards. MIP was measured in sitting position from residual volume using a pressure transducer (MVD-300®, Globalmed, Porto Alegre, Brazil). At least 3 measurements were performed and the highest values (peak values) were recorded with a difference lower than 10% between the three highest values. Maximum voluntary ventilation was estimated (eMVV) as  $FEV1 \times 37.5$ .

CPET was conducted on an electronically-braked cycle ergometer (Corival®, Lode, Groningen, Netherlands) using a ramp incremental protocol. After 2 minutes of rest and 2 minutes of freewheel, the load was increased 5-10W/min for patients and 15-20W/min for controls until exhaustion. Standard metabolic and ventilatory variables were obtained breath-by-breath and summarized each 20s (Vmax Encore®, CareFusion, Yorba Linda, USA). Dynamic operating lung volumes were calculated from TLC at rest and IC maneuvers obtained each 2 minutes (11).

Before each IC maneuver, P0.1 was obtained with an in-house developed system that occluded the mouth during the first 100 milliseconds during tidal breathing (12) and digitized the measured pressure at 100 Hz using a 10 bits analog-to-digital converter. P0.1 was expressed in absolute value and as percentage of MIP ( $P0.1/MIP$ ) in order to normalize for individual differences in inspiratory muscle strength (13). Dyspnea intensity was assessed with the modified 10-point Borg scale (14). Immediately after exercise interruption, the participant was moved from the ergometer to a nearby chair for measurement of post exercise MIP.

## *Statistical analysis*



Independent t-Test, Mann–Whitney U or  $\chi^2$  tests were used to compare groups, as appropriate. Association between selected continuous variables was investigated by Pearson's product-moment correlation test. Generalizing estimating equations were used to compare operating lung volumes, dyspnea intensity and ventilatory parameters at rest and during iso-work rates. A  $P < 0.05$  level of significance was considered for all analyses. Data were analyzed using a statistical software package (SPSS®; V20.0, Chicago, IL).

## RESULTS

### *General Characteristics*

PAH and control groups showed similar gender frequency, age, and body mass index. Albeit mean values inside the predicted normal range, FEV1, FVC, mid-expiratory flows, FEV1/FVC ratio were significantly lower in patients (Table 1). PAH patients also had lower MIP (Table 1), but there was no significant decrement immediately post-exercise (from  $-92 \pm 23$  to  $-94 \pm 21$  mmHg;  $P = 0.548$ ). There was no relationship between MIP and exercise dyspnea. Exercise-induced changes in MIP was also not related to exercise dyspnea. ( $P > 0.05$ ).

The distribution according PAH etiology, PAH-specific pharmacotherapy and baseline pulmonary hemodynamics by right heart catheterization are described in Table 1.

### *Peak Exercise Responses*

As expected, patients presented a mixed pattern of oxygen delivery/utilization plus pulmonary gas exchange impairment response to exercise (25) (Table 2). Of note, 10/20 patients presented a significant reduction in IC ( $> 150$  mL) during exercise while

just one in controls. The proportion of patients stopping due to dyspnea  $\geq$  leg effort was higher in the PAH group (12/20 (60%) vs 3/10 (30%);  $P=0.121$ ).

### *Dynamic Responses to Exercise*

Dyspnea intensity was significantly higher in patients for a given work rate (Figure 1-Panel A). Considering a consistent higher submaximal  $\dot{V}_E$  and  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  in PAH (Figure 1-Panels B-C), dyspnea persisted more intense in patients even when expressed as function of  $\dot{V}_E$  (Figure 1-Panel D). An exercise-induced reduction in IC, starting from a tendency to lower values at rest (Figure 2-Panel A), predispose patients to achieve earlier and at lower workloads a critical IRV (Figure 2-Panel B). Consequently, higher  $V_T/IC$  relationships (Figure 2-Panel C), a more tachypneic breathing pattern (Figure 2-Panel D), and higher indices of inspiratory effort (Figure 2-Panels E-F) were observed in patients during exercise. When IRV reaches around 1L, a noticeable inflexion response is observed in inspiratory effort (adjusted to  $V_T$  expansion) and dyspnea perception in both groups (Figure 3).

## **DISCUSSION**

The present study substantiates the role of abnormal “qualitative” ventilatory responses (abnormal respiratory mechanics) in addition to the expected abnormal “quantitative” ventilatory responses (excessive exercise ventilation:  $\uparrow \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  relationship) contributing to higher exercise dyspnea in PAH subjects. The main finding of the present study lies in the observation that achievement of a critical IRV during exercise is a key physiological mechanism leading to an abrupt rise in inspiratory effort and dyspnea perception in these patients. The observed decline in IC and IRV during exercise in patients with PAH happens independently of dynamic inspiratory strength

decrement during IC maneuvers (5), confirming the reliability of this approach to assess exercise respiratory mechanics in this population.

Our patients had resting pulmonary function within the normal range (Table 1). Notwithstanding, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC and mid-expiratory flows were lower compared to controls, corroborating previous findings of mild restrictive (16) and obstructive (15) ventilatory patterns. Right ventricle hypertrophy and main pulmonary arteries dilation associated with loss of compliance of the smaller arteries, may be important factors causing lung restriction (16). Signs of obstructive pattern may be noted as a function of the intimate contact of the airway with the pulmonary vasculature, by either direct compression or a mediator (15). It is known, for example, that endothelin-1 has the potential to cause bronchospasm and mucous secretion (18). Regardless of the precise cause(s), starting exercise from lower IC in the presence of relatively mild airflow obstruction may explain the impaired exercise ventilatory mechanics observed.

In PAH group,  $\dot{V}_E$  was increased at any given submaximal exercise intensity (Figure 1-Panel B) and obvious ventilatory inefficiency was noted (Figure 1-Panel C). These findings are in accordance with published literature (2) reflecting the increased dead space ( $V_D/V_T$ ) ventilation due to the reduced perfusion of well-ventilated alveoli ( $\dot{V}/\dot{Q}$  mismatch) and a rapid shallow breathing pattern (Figure 2-Panel D) plus enhanced chemostimulation (22). Excessive  $\dot{V}_E$  for a given work rate represents an important cause for increased dyspnea per se. The observation of higher dyspnea even adjusted for a same level of  $\dot{V}_E$  (Figure 1-Panel D) reinforces the presence of additional mechanism(s) underlying the increased exercise dyspnea complaint of these patients.

Previous works linked increased dyspnea perception with the presence of

dynamic hyperinflation (DH) in a substantial proportion of patients (3-5). Data from COPD population (19, 21) taught us that resting IC is as or more important than DH to explain exercise dyspnea due to altered respiratory mechanics. Actually, critical dynamic constraint to  $V_T$  expansion as indicated by premature encroachment of end-inspiratory lung volume (EILV) on total lung capacity (TLC), i.e. the attainment of a critically reduced IRV, seems to represent a paramount mechanism of exercise dyspnea. When  $V_T$  during exercise reaches approximately 75% of the prevailing IC (or IRV reaches 5–10% of the TLC or <0.5-1L), there is a plateau in the  $V_T$ /minute-ventilation relationship, which marks the onset of a rising disparity between increasing central neural drive and the mechanical constrain of the respiratory system, where dyspnea rises steeply to intolerable levels (11, 24). Interestingly, it seems that, regardless of the underlying pathophysiology, exercise dyspnea fundamentally reflects an imbalance between the increased demand to breathe and the inability to meet that demand (7). Albeit previous works (3-5) investigating exercise respiratory mechanics in PAH indeed showed DH influencing exercise dyspnea, the present study advance the knowledge specifically demonstrating the above-mentioned common mechanism of exercise dyspnea (7) also in patients with PAH. At the work rate where IRV reached approximately 1L in patients (Figure 2-Panel B),  $V_T$  attained a high proportion of the prevailing IC (Figure 2-Panel C) and there was an abrupt rise in the inspiratory effort adjusted for the  $V_T$  expansion (neuromechanical dissociation) (Figure 2-Panel F). Accordingly, dyspnea starts to rise steeply to intense levels at this work load (Figure 1-Panel A). We speculate that lower resting IC and mid-expiratory flows seem to predispose PAH patients to abnormal ventilatory mechanics during exercise.

The present study has some methodological limitations, particularly the heterogeneous etiology of PAH, the small sample size and the use of P0.1 as a

surrogate for respiratory neural drive estimation. Future studies concomitantly measuring esophageal pressure and diaphragm electromyography during exercise would be ideal to confirm our findings and interpretation. In addition, interventional studies (enhancing negative hydric balance, pulmonary vasodilation and/or bronchodilation) linking improved respiratory mechanics with better clinical outcomes are decisive for translational application of the current findings.

Concluding, on the top of excessive exercise ventilation, typical of patients with abnormal O<sub>2</sub> delivery/utilization, earlier achievement of a critical IRV during exercise leads to neuromechanical dissociation with an inflexion rise in dyspnea perception toward intolerable levels. Inspiratory muscle weakness or reduction in MIP were not related to exercise dyspnea.

## REFERENCES

1. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. O'Donnell D, Elbehairy A, Berton D, Domnik N, Neder J. Advances in the evaluation of respiratory pathophysiology during exercise in chronic lung diseases. *Front Physiol* 2017;8:82.
3. Laveneziana P, Garcia G, Joureau B, et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):578-87.
4. Richter M, Voswinkel R, Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation in pulmonary arterial hypertension: "hyperinflator" and "non-hyperinflator". *Pneumologie* 2013;67(5):280-7.

5. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L, et al. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45(5):1495-8.
6. Casaburi R, Rennard S. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(8):873-75.
7. Faisal A, Alghamdi B, Ciavaglia C, et al. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3):299-309.
8. Meyer F, Lossnitzer D, Kristen A, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(1):125-30.
9. Marra A, Arcopinto M, Bossone E, Ehlken N, Cittadini A, Grünig E. Pulmonary arterial hypertension-related myopathy: an overview of current data and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(2):131-9.
10. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518-624.
11. Guenette J, Chin R, Cory J, Webb K, O'Donnell D. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulm Med* 2013;2013:956081.
12. Whitelaw W, Derenne J, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975;23(2):181-99.
13. Peterson D, Pack A, Silage D, Fishman A. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1981;124(4):387-91.
14. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-381.

15. Meyer F, Ewert R, Hoeper M, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57(6):473-6.
16. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1028-35.
17. Meyer F, Lossnitzer D, Kristen A, et al. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25(1):125-30.
18. Martin C, Held H, Uhlig S. Differential effects of the mixed ET(A)/ET(B)-receptor antagonist bosentan on endothelin-induced bronchoconstriction, vasoconstriction and prostacyclin release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;362(2):128-36.
19. O'Donnell D, Guenette J, Maltais F, Webb K. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest* 2012;141(3):753-62.
20. Richter M, Tiede H, Morty R, et al. The prognostic significance of inspiratory capacity in pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2014;88(1):24-30.
21. Guenette J, Webb K, O'Donnell D. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 2012;40(2):322-9.
22. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(1 Suppl):S84-92.
23. Gazzana M. Relationships between Inspiratory Capacity and Respiratory muscle strength before and after Maximal Exercise in Pulmonary Arterial Hypertension [thesis]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
24. Langer D, Ciavaglia C, Neder J, Webb K, O'Donnell D. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med* 2014;8(6):731-49.

25. Neder J. (in press). Abnormal patterns of response to incremental cardiopulmonary exercise testing. Eur Respir Monogr 2018.

## FIGURE LEGENDS

*Figure 1.* Dyspnea, minute-ventilation and ventilatory equivalent for carbon dioxide output expressed as function of work rate increment in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls (panels A-C). Panel D displays dyspnea for a given ventilation in each group.

Data are presented as mean  $\pm$  SE values.

\* $p < 0,05$  for PAH versus controls in a given moment.

Definition of abbreviations: VE = minute ventilation; VE/VCO<sub>2</sub> = ventilatory equivalent for carbon dioxide.

*Figure 2.* Operating lung volumes (Panels A-B), breathing pattern (Panels C-D) and inspiratory effort (Panels E-F) in response to progressive incremental work rate in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls.

Data are presented as mean  $\pm$  SE values.

\* $p < 0,05$  for PAH versus controls in a given moment.

Definition of abbreviations:  $f_b$  = breathing frequency; IC = inspiratory capacity; IRV = inspiratory reserve volume; MIP = maximal inspiratory pressure; P0.1 = airway occlusion pressure during the first 0.1s of tidal volume; VT = tidal volume.

*Figure 3.* P0.1 adjusted for tidal volume displacement (Panel A) and dyspnea perception (Panel B) expressed as function of IRV during incremental exercise in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls. Observe



that after a critical IRV (shaded area) there is an inflexion in dyspnea perception and inspiratory effort in both groups.

Data are presented as mean  $\pm$  SE values.

$p > 0,05$  for all comparisons.

Definition of abbreviations: IRV = inspiratory reserve volume; MIP = maximal inspiratory pressure; P0.1 = airway occlusion pressure during the first 0.1s of tidal volume; TLC = total lung capacity; VC = vital capacity; VT = tidal volume.

**Table 1.** Characteristics of studied participants.

	PAH (n=20)	Control (n = 10)
<b>Gender, M/F</b>	3/17	2/8
<b>Age, yrs</b>	37.5 ± 12.1	37.2 ± 12.9
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	24.6 (18.5-32.0)	22.9 (20.3-33.7)
<b>NYHA Functional Class, n (%)</b>		
I	10 (50)	10 (100)*
II	9 (45)	0 (0)*
III	1 (5)	0 (0)
IV	0 (0)	0 (0)
<b>Modified MRC dyspnea scale, n (%)</b>		
0	1 (5)	10 (100)*
1	12 (60)	0 (0)*
2	6 (30)	0 (0)
3	1 (5)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)
<b>Medication, n (%)</b>		
Calcium channel blocker	3 (15)	0 (0)
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	17 (85)	0 (0)*
Endothelin receptor antagonists	7 (35)	0 (0)*
Diuretics	10 (50)	0 (0)*
Digoxin	4 (20)	0 (0)
<b>Pulmonary Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L (% pred)	2.52 ± 0.55 (85 ± 10)	3.24 ± 0.78* (101 ± 7)*
FVC, L (%)	3.28 ± 0.76 (92 ± 9)	3.92 ± 0.90 (101 ± 6)*
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	77.0 ± 4.4	82.6 ± 5.5*
FEF <sub>25-75%</sub> , L/s (%)	2.77 ± 1.12 (69 ± 21)	2.36 ± 0.69 (102 ± 24)*
TLC, L (%)	5.20 ± 0.99 (105 ± 10)	5.96 ± 1.18 (109 ± 6)
FRC, L (%)	2.71 ± 0.60 (101 ± 17)	3.01 ± 0.66 (104 ± 17)
RV, L (%)	1.82 ± 0.39 (126 ± 25)	1.90 ± 0.46 (119 ± 22)
RV/TLC, (%)	35 ± 5	32 ± 6
DL <sub>CO</sub> , % pred	63 ± 17	-
MIP, cmH <sub>2</sub> O	- 92 ± 23	- 112 ± 26*
MEP, cmH <sub>2</sub> O	98 (69 – 210)	128 (95 – 170)*
<b>Pulmonary Haemodynamics</b>		
PASP, mmHg	78.9 ± 29.0	-
PADP, mmHg	35.2 ± 14.8	-
MPAP, mmHg	50.6 ± 18.1	-
PAOP, mmHg	7.8 ± 2.3	-
CO, L/min	5.0 ± 1.5	-
CI, L/min/m <sup>2</sup>	3.1 ± 0.9	-
PVR, dyn·s·cm <sup>-5</sup>	748.4 ± 360.3	-
PVR, Wood units	9.36 ± 4.5	-
RAP, mmHg	7.58 ± 5.7	-

Values are presented as mean ± SD or median (range).

Definition of abbreviations: BMI = body mass index; CI = cardiac index; CO = cardiac output; DL<sub>CO</sub> = diffusing capacity for carbon monoxide; FEF<sub>25-75%</sub> = forced expiratory flow between 25 and 75 percent of FVC; FEV<sub>1</sub> = forced expired volume in first second; FRC = functional residual capacity; FVC = forced vital capacity; IC = inspiratory capacity; MEP = maximal expiratory pressure; MIP = maximal inspiratory pressure; mMRC = modified Medical Research Council; MPAP = mean pulmonary artery pressure; NYHA = New York Heart Association; PADP = pulmonary artery diastolic pressure; PAH = pulmonary arterial hypertension; PAOP = pulmonary artery occlusion pressure; PASP = pulmonary artery systolic

pressure; % pred = percent of predicted; PVR = pulmonary vascular resistance; RAP = right atrial pressure; RV = reserve volume; TLC = total lung capacity.

\*  $P < 0.05$

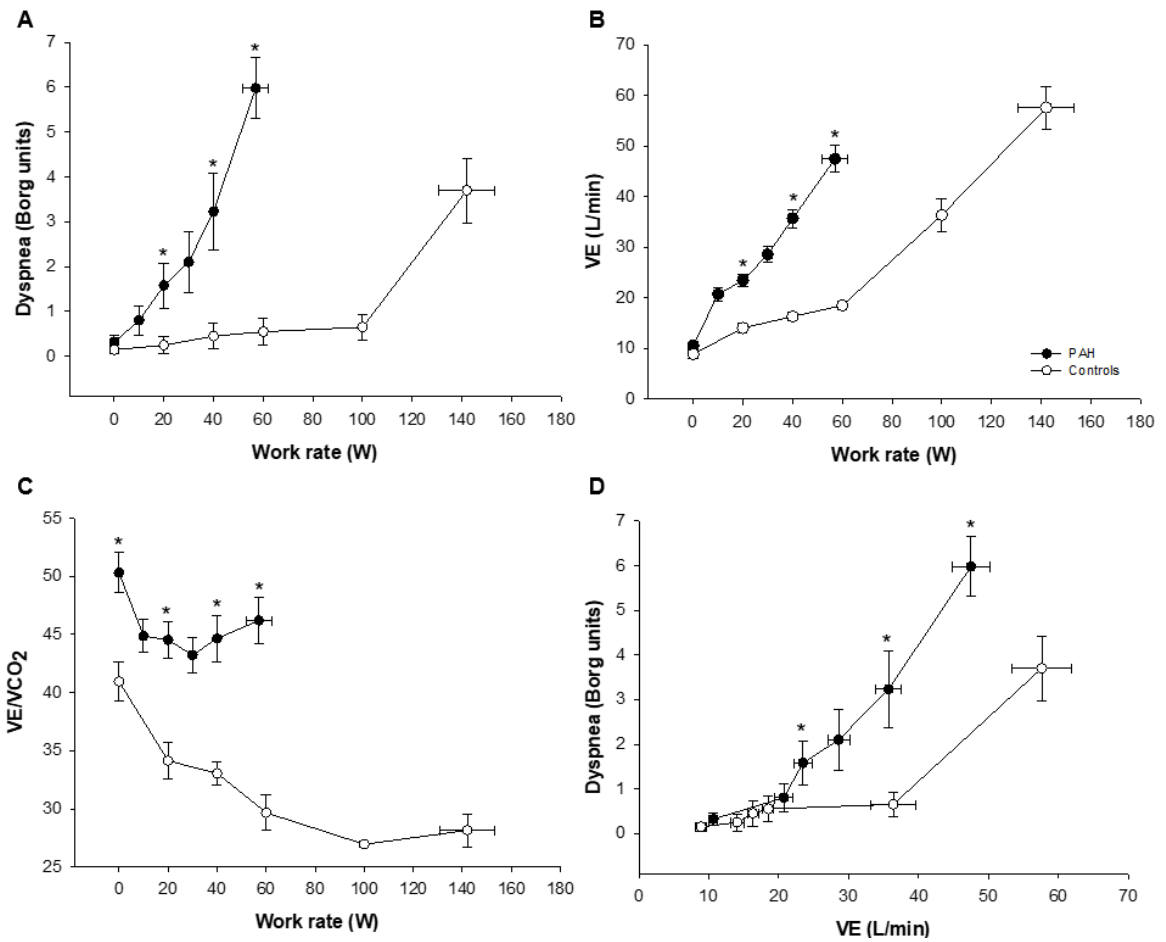
**Table 2.** Physiologic and sensory responses to ramp, progressive incremental cardiopulmonary exercise testing.

	PAH (n=20)	Controls (n =10)
<b>Peak exercise</b>		
Work rate, watts (% pred)	55 (35 – 110)	135 (105 – 230)*
$\dot{V}O_2$ , L/min (% pred)	0.96 (0.66 – 1.92) (63 (31 – 121)	1.82 (1.11 – 3.18)* (106 (89 – 134)*
$\dot{V}O_2$ , mL/kg,min	15.3 (11.2 – 24.7)	26.9 (17.2 – 38.3)*
Heart rate, beats/min (% pred)	143 ± 24 (78 ± 12)	160 ± 18 (88 ± 9)*
O <sub>2</sub> pulse, mL/beat	6.8 (4.6 – 13.4)	10.9 (6.8 – 19.4)*
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$	9.6 ± 3.0	10.3 ± 1.4
$\dot{V}_E$ , L/min	47.5 ± 12.2	57.6 ± 13.9
$\dot{V}_E/eMVV$ , %	52 ± 13	48 ± 10
$f_b$ , breaths/min	31 ± 6	28 ± 5
$V_T$ , L	1.54 (0.97 – 2.89)	1.90 (1.30 – 3.31)*
$V_T/IC$ , %	70 ± 12	73 ± 7
IC, L	2.20 (1.50 – 3.43)	2.90 (2.00 – 4.53)*
IRV, L	0.64 ± 0.28	0.76 ± 0.25
EILV, L	4.57 ± 1.02	5.19 ± 1.02
EILV/TLC, %	88 ± 5	87 ± 3
EELV, L	3.01 ± 0.71	3.08 ± 0.5
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	46.0 ± 9.0	28.2 ± 4.7*
$\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$ slope	42.5 ± 11.6	23.6 ± 3.8*
$P_{ET}CO_2$ , mmHG	25.6 ± 5.5	39.7 ± 6.7*
SpO <sub>2</sub> , %	95 (71-99)	98 (96-100)
Dyspnea, Borg units	5 (1 – 10)	3 (1-7)*
Leg discomfort, Borg units	4 (2 – 10)	8 (2 – 10)
<b>Anaerobic Threshold</b>		
$\dot{V}O_2$ , L/min (%)	0.69 ± 0.29 (41 ±13)	1.20 ± 0.46* (71 ± 19)*
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	42.2 ± 7.3	26.4 ± 4.9*
$\dot{V}_E/\dot{V}O_2$	39.4 ± 6.9	23.4 ± 4.7*

Values are mean ± SD or median (range).

\* $P < 0.05$ .

Definition of abbreviations:  $\Delta$  = peak-rest change; EELV = end-expiratory lung volume; EILV = end-inspiratory lung volume; eMVV = estimated maximum voluntary ventilation;  $f_b$  = breathing frequency; IC = inspiratory capacity;  $\Delta IC$  = change in IC from rest to peak exercise; IRV = inspiratory reserve volume; O<sub>2</sub> pulse = oxygen pulse; % pred = percent of predicted;  $P_{ET}CO_2$  = partial pressure of end-tidal carbon dioxide; SpO<sub>2</sub> = O<sub>2</sub> saturation by pulse oximetry; TLC = total lung capacity;  $\dot{V}CO_2$  = carbon dioxide output;  $\dot{V}_E$  = minute ventilation;  $\dot{V}O_2$  = oxygen uptake;  $V_T$  = tidal volume.

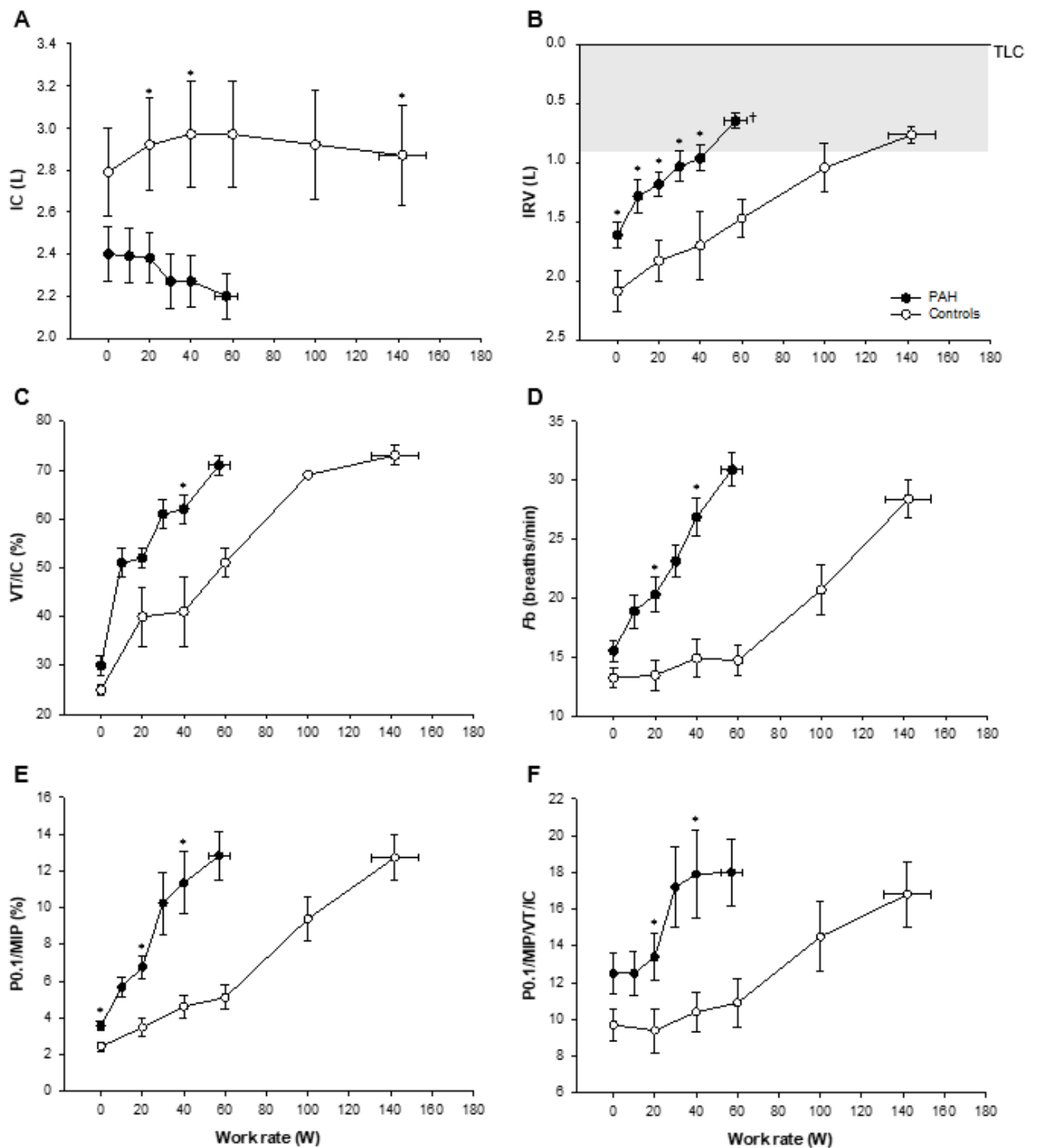


**Figure 1.** Dyspnea, minute-ventilation and ventilatory equivalent for carbon dioxide output expressed as function of work rate increment in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls (panels A-C). Panel D displays dyspnea for a given ventilation in each group.

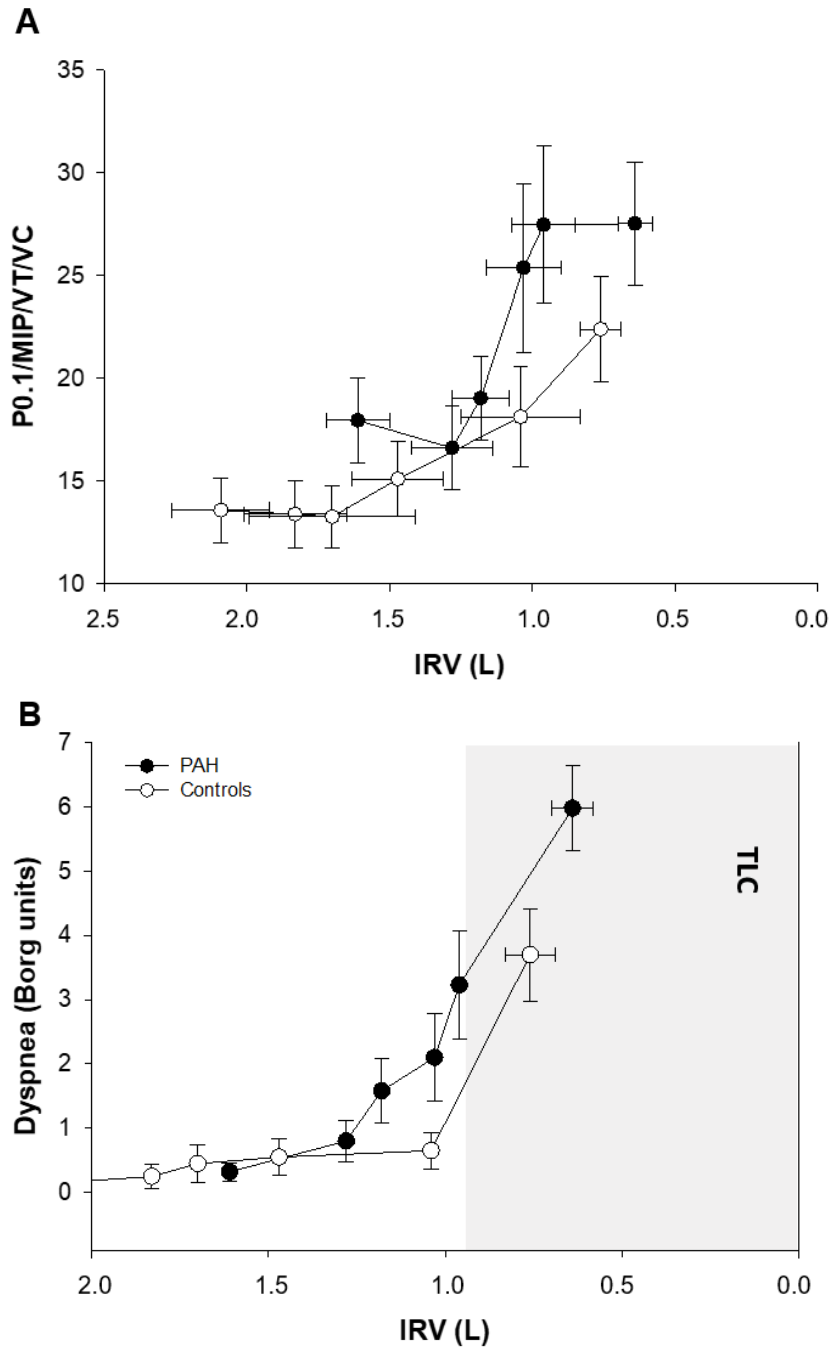
Data are presented as mean  $\pm$  SE values.

\* $p < 0,05$  for PAH versus controls in a given moment.

Definition of abbreviations: VE = minute ventilation; VE/VCO<sub>2</sub> = ventilatory equivalent for carbon dioxide.



**Figure 2.** Operating lung volumes (Panels A-B), breathing pattern (Panels C-D) and inspiratory effort (Panels E-F) in response to progressive incremental work rate in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls. Data are presented as mean  $\pm$  SE values. \* $p < 0,05$  for PAH versus controls in a given moment. Definition of abbreviations: *Fb* = breathing frequency; IC = inspiratory capacity; IRV = inspiratory reserve volume; MIP = maximal inspiratory pressure; P0.1 = airway occlusion pressure during the first 0.1s of tidal volume; VT = tidal volume.



**Figure 3.** P0.1 adjusted for tidal volume displacement (Panel A) and dyspnea perception (Panel B) expressed as function of IRV during incremental exercise in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and matched controls. Observe that after a critical IRV (shaded area) there is an inflexion in dyspnea perception and inspiratory effort in both groups.

Data are presented as mean  $\pm$  SE values.

$p > 0,05$  for all comparisons.

Definition of abbreviations: IRV = inspiratory reserve volume; MIP = maximal inspiratory pressure; P0.1 = airway occlusion pressure during the first 0.1s of tidal volume; TLC = total lung capacity; VC = vital capacity; VT = tidal volume.

## 7 CONCLUSÕES

- Pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) apresentam leves alterações funcionais pulmonares em repouso quando comparados a indivíduos saudáveis.
- Ao contrário do que ocorre nos indivíduos saudáveis, uma proporção significativa desses pacientes também apresenta redução de capacidade inspiratória ao longo do exercício, o que pode ser interpretada como hiperinsuflação pulmonar dinâmica (HD) verdadeira, já que não foi observada redução da pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>) imediatamente após o término do teste de exercício cardiopulmonar.
- Pacientes com HAP apresentam maior percepção de dispneia ao longo do exercício, mesmo quando corrigida para ventilação-minuto e carga de trabalho imposta.
- O atingimento de um volume de reserva inspiratório crítico, que ocorreu precocemente nos pacientes com HAP, promove um aumento abrupto na percepção de dispneia e no *drive* ventilatório.
- Não ocorreu redução significativa da P<sub>Imáx</sub> após o exercício. A intensidade da dispneia ao exercício não teve relação com valores de P<sub>Imáx</sub> em um dado momento ou com a mudança induzida pelo exercício.



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Intolerância ao esforço é um dos marcos da hipertensão arterial pulmonar (HAP) e tem etiologia multifatorial. Limitação cardiocirculatória, ineficiência ventilatória, acidose láctica precoce, alterações de trocas gasosas e disfunção muscular são os mecanismos mais implicados. Mais recentemente, alterações de mecânica ventilatória têm ganhado relevância como um fator contribuinte para a redução da capacidade de exercício.

Apesar de demonstrar que, de fato, ocorre hiperinsuflação pulmonar dinâmica nesses pacientes, foi observado que, mais importante para surgimento de dissociação neuromecânica e intensificação da dispneia, é o atingimento de um volume de reserva inspiratório crítico, no qual incremento do *drive* ventilatório não é acompanhado por correspondente expansão do volume corrente. Tal mecanismo se dá de maneira semelhante em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar intersticial, sugerindo que a dispneia possa ter origens fisiopatológicas semelhantes, mesmo em patologias tão heterogêneas.

Novas possibilidades terapêuticas atuando diretamente nesse mecanismo, que possam aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, devem ser testadas em um futuro próximo. Como exemplo, podemos investigar a ação de broncodilatadores e reabilitação pulmonar, abordagens consagradas para DPOC, na melhora da mecânica respiratória em pacientes com HAP.

Por fim, compreender os precisos mecanismos de dispneia e redução da capacidade de exercício na HAP é de suma importância para otimização terapêutica e manejo desses pacientes.

## 9 ANEXOS

### 9.1 Escala de Borg modificada

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

## 10 APÊNDICES

### 10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **AVALIAÇÃO DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA E SUA REPERCUSSÃO NA DISPNEIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**. A finalidade desse estudo é investigar possíveis mecanismos que podem contribuir para limitar a capacidade de realização de exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Os procedimentos do estudo serão realizados no Serviço de Pneumologia (2º andar):

1 – Teste de exercício cardiopulmonar: avalia sua capacidade de exercício através de uma bicicleta que, após um período de aquecimento sem carga, ficará mais pesada de pedalar a cada minuto, até o limite máximo de sua tolerância.

2 - Dois testes para avaliação da força da musculatura respiratória (antes e depois do teste de exercício): neste teste será solicitado que o senhor(a) sopre algumas vezes em um tubo o máximo que puder. Logo em seguida será solicitado que puxe o ar com a maior força possível.

3 – Dois testes (antes e depois do teste de exercício) para medir a quantidade de ar que está dentro de seu tórax, chamados pletismografia de corpo inteiro. Nesse teste o senhor(a) ficará sentado dentro de uma cabine totalmente fechada (cabine pletismográfica) mas com as paredes de vidro transparente. Nessa cabine pletismográfica, o senhor(a) vai respirar através de um bocal e será solicitada a

realização de várias manobras respiratórias, de esforço variável, que provocam alterações de pressão na cabine.

O teste de exercício é um exame de baixo risco, ainda mais se considerarmos que o senhor(a) não será incluído no estudo caso julgarmos que exista qualquer risco aumentado para o senhor(a). Entretanto, pelo menos teoricamente, qualquer teste de exercício tem algum risco potencial: batimentos errados do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória e morte. Entretanto, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe altamente treinada e equipada para atendê-lo, caso aconteça qualquer emergência.

Os demais procedimentos que comentamos acima são virtualmente livres de qualquer risco significativo. Podem, entretanto, causar alguma sensação de desconforto no momento de sua realização, como tonturas ou aperto no peito na avaliação da força muscular respiratória, ou sensação de claustrofobia (medo de ficar em lugares fechados) durante a pletismografia de corpo inteiro.

A sua participação vai lhe trazer benefícios na medida em que essas avaliações vão auxiliar no seu tratamento médico, pois eles indicarão a necessidade ou não de outro(s) exame(s), nos cuidados que o senhor deve ter em casa e no acréscimo ou diminuição de medicamentos.

A sua participação nesse projeto é totalmente voluntária. O senhor(a) não terá gasto com os exames e não receberá nenhum pagamento pela participação. Caso aceite participar, seus dados serão utilizados de forma agrupada e você não será identificado – preservando sua identidade – e, a qualquer momento, pode decidir sobre sua saída do projeto sem qualquer prejuízo.

Caso tenha alguma dúvida, o senhor(a) pode entrar em contato com o médico pesquisador responsável, Dr. Rui Gustavo Dorneles, no Serviço de Pneumologia (fone 51-3359-8241); ou entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone 51-3359-7640, em dias úteis, das 8h às 17h.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

10.2 Instrumento de coleta

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA

LABORATÓRIO DE FUNÇÃO PULMONAR E FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

**TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR**

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Protocolo: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_ DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ ( \_\_\_\_ anos) A: \_\_\_\_ m P: \_\_\_\_ kg

Diagnósticos: \_\_\_\_\_ NYHA: \_\_\_\_\_

Medicações: \_\_\_\_\_

VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_ L ( \_\_\_\_ %) CVF: \_\_\_\_ L ( \_\_\_\_ %) T: \_\_\_\_ ( \_\_\_\_ %)

FEF<sub>25-75%</sub>: \_\_\_\_ L/s ( \_\_\_\_ %) VVMe: \_\_\_\_ L/min

HORA	TEMPO min	CARGA W	PA mmHg	FC bpm / %	SpO2 %	BORG		Cl ℓ	P <sub>0,1</sub> cmH <sub>2</sub> O
						D	MI		

PRÉ – HORA: \_\_\_\_\_

PI Máx cmH <sub>2</sub> O								
PE Máx cmH <sub>2</sub> O								

PRÉ – HORA: \_\_\_\_\_

CPT: \_\_\_\_\_ ℓ ( \_\_\_\_\_ %) CRF: \_\_\_\_\_ ℓ ( \_\_\_\_\_ %) VR: \_\_\_\_\_ ℓ ( \_\_\_\_\_ %)

VR/CPT: \_\_\_\_\_

PÓS – HORA: \_\_\_\_\_

PI Máx cmH <sub>2</sub> O								
PE Máx cmH <sub>2</sub> O								

PÓS – HORA: \_\_\_\_\_

CPT: \_\_\_\_\_ ℓ ( \_\_\_\_\_ %) CRF: \_\_\_\_\_ ℓ ( \_\_\_\_\_ %) VR: \_\_\_\_\_ ℓ ( \_\_\_\_\_ %)

VR/CPT: \_\_\_\_\_

$\dot{V}O_2$  pico = \_\_\_\_\_ mℓ/min ( \_\_\_\_\_ % do previsto) – \_\_\_\_\_ mℓ/kg.min

RER no pico do exercício = \_\_\_\_\_

$\dot{V}O_2$  no limiar aneróbio = \_\_\_\_\_ mℓ/min ( \_\_\_\_\_ % do  $\dot{V}O_2$  máximo previsto)

$\dot{V}_E / V_{VME}$  = \_\_\_\_\_ % no pico do exercício

$\Delta \dot{V}_E / \Delta \dot{V}CO_2$  = \_\_\_\_\_

Intercepto = \_\_\_\_\_

FC máxima = \_\_\_\_\_ bpm ( \_\_\_\_\_ % da FC máxima prevista)

PA máxima = \_\_\_\_\_ mmHg

$\Delta \dot{V}O_2 / \Delta W$  = \_\_\_\_\_

Intercepto = \_\_\_\_\_