

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

TESE DE DOUTORADO

**EFEITO AGUDO DE BRONCODILATADOR SOBRE AS ANORMALIDADES DA  
MECÂNICA VENTILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM  
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

**Elisa Schroeder**

Porto Alegre

2023

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

**EFEITO AGUDO DE BRONCODILATADOR SOBRE AS ANORMALIDADES DA  
MECÂNICA VENTILATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM  
HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

**Elisa Schroeder**

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

Orientador: Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Schroeder, Elisa  
EFEITO AGUDO DE BRONCODILATADOR SOBRE AS  
ANORMALIDADES DA MECÂNICA VENTILATÓRIA DURANTE O  
EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL  
PULMONAR / Elisa Schroeder. -- 2023.  
76 f.  
Orientador: Danilo Cortozi Berton.

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

1. Hipertensão Arterial Pulmonar. 2. Exercício  
Físico. 3. Teste de Exercício Cardiopulmonar. 4.  
Broncodilatador. 5. Dispneia. I. Cortozi Berton,  
Danilo, orient. II. Título.

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

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, ao *Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton* por me orientar e com generosidade, compartilhar seus conhecimentos, dispor de tempo e energia que permitiram a criação dessa tese, como também me permitiu um grande crescimento pessoal e profissional. Espero um dia poder inspirar profissionais a contribuir cientificamente, assim como me inspirou.

Ao *Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas* e ao *Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, que me permitiu a realização dessa pesquisa.

Aos colegas e amigos *do grupo de pesquisa*, cada um contribuiu com essa tese de forma diferente, mas de igual importância,

À minha bolsista de iniciação científica, *Suélen Di Domenico Melati*, pelo trabalho em conjunto e sua dedicação.

Às minhas irmãs, *Liliam e Gilmara*, pelo carinho, apoio incondicional mesmo distante, sei que de alguma forma vocês estão sempre presentes vibrando com todas as minhas conquistas.

À minha mãe, *Lourdes*, que me apoiou e incentivou ao estudo, mesmo não tendo as mesmas oportunidades na sua juventude. Que me inspirou a ser alguém melhor a cada dia e buscar chegar a uma etapa tão importante, como primeira na minha família.

Ao meu noivo, *Guilherme Brittes Benitez*, pelo apoio diário, por ser o meu aconchego nos dias de luta e principalmente pelo exemplo acadêmico que me fez querer ir mais longe.

“Ninguém nasce feito, é experimentando-nos  
no mundo que nós nos fazemos.”

Paulo Freire

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	6
LISTA DE QUADROS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	12
2.2 CLASSIFICAÇÃO .....	15
2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	16
2.4 MECANISMOS DE INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO.....	17
2.5 BRONCODILATAÇÃO EM HAP.....	24
3 JUSTIFICATIVA.....	26
4 OBJETIVOS.....	27
4.1 OBJETIVO GERAL.....	27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
5 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	28
6 ARTIGO.....	32
7 CONCLUSÕES.....	58
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
9 ANEXOS.....	61
9.1 PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	61
9.2 ESCALA DE BORG MODIFICADA.....	67
9.3 CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL NEW YORK HEART ASSOCIATION.....	68
10 APÊNDICES.....	71
10.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	71
10.2 FICHA DE COLETA DE DADOS.....	72
10.3 ARTIGOS PUBLICADOS.....	74
10.3.1 ARTIGO I.....	74
10.3.2 ARTIGO II.....	76
10.4 RESUMO APRESENTADO NO ERS 2022.....	77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**CI** – Capacidade inspiratória

**CO<sub>2</sub>** – Dióxido de carbono

**CPT** – Capacidade pulmonar total

**CRF** – Capacidade residual funcional

**CV** – Capacidade vital

**DC** – Débito cardíaco

$\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$  – Inclinação ventilação-minuto / liberação de gás carbônico

**DLCO** – Capacidade de difusão pulmonar para monóxido de carbono

**FC** – Frequência cardíaca

**HAP** – Hipertensão arterial pulmonar

**HD** – Hiperinsuflação pulmonar dinâmica

**HP** – Hipertensão pulmonar

**IMC** – Índice de massa corporal

**O<sub>2</sub>** – Oxigênio

**PaCO<sub>2</sub>** – Pressão parcial arterial de dióxido de carbono

**PAD** – Pressão do átrio direito

**PAO<sub>2</sub>** – Pressão alveolar de oxigênio

**PaO<sub>2</sub>** – Pressão parcial arterial de oxigênio

**P(A-a)O<sub>2</sub>** – Diferença alvéolo-arterial de oxigênio

**PAPm** – Pressão média da artéria pulmonar

**PETCO<sub>2</sub>** – Pressão parcial expirada de dióxido de carbono

**PMAP** – Pressão média da artéria pulmonar

**POAP** – Pressão de oclusão da artéria pulmonar

**PSAP** – Pressão sistólica da artéria pulmonar

**RVP** – Resistência vascular pulmonar

**SpO<sub>2</sub>** – Saturação periférica da oxiemoglobina

**TECP** – Teste de exercício cardiopulmonar

**ṽA** – Ventilação alveolar

**ṽCO<sub>2</sub>** – Liberação de dióxido de carbono

**VD** – Ventrículo direito

**ṽE** – Volume minuto expirado

**VEF<sub>1</sub>** – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

**ṽE/ṽCO<sub>2</sub>** – Equivalente ventilatório para dióxido de carbono

**ṽO<sub>2</sub>** – Consumo de oxigênio

**ṽ/Q̇** – Relação ventilação-perfusão

**VR** – Volume residual

**VRI** – Volume de reserva inspiratório

**VS** – Volume sistólico

**VT** – Volume corrente

**W** – Carga



## LISTA DE QUADROS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1. Classificação clínica da Hipertensão Pulmonar

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

## LISTA DE TABELAS

ARTIGO

**Table 1.** Clinical and physiological characteristics of participants

**Table 2.** Physiologic and sensory responses at peak exercise

## LISTA DE FIGURAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1. Fisiopatologia da HAP.

Figura 2. Esquema sobre a fisiopatologia que leva à dispneia e intolerância ao exercício em pacientes com hipertensão pulmonar.

Figura 3. Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) e sensação de dispneia expressa em função do incremento da taxa de trabalho em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e controles pareados.

Figura 4. Representação esquemática de algumas causas iniciais da sensação de dispneia.

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é caracterizada por anomalias nas artérias pulmonares (proliferação anormal do músculo liso e células endoteliais), que resulta em aumento da resistência vascular pulmonar e, finalmente, por insuficiência ventricular direita<sup>1</sup>. É definida por pressão média na arterial pulmonar (mPAP)  $\geq 20$  mmHg em repouso, associado à pressão de oclusão da artéria pulmonar ( $\leq 15$ mmHg) e aumento na resistência vascular pulmonar (RVP) ( $\geq 2$  UW) por meio de avaliação hemodinâmica invasiva, conforme atualização das Diretrizes para tratamento e diagnóstico da HP de 2022<sup>2,4</sup>.

A HAP pode apresentar sintomas inespecíficos, como fadiga generalizada, dispneia, limitação nas atividades diárias e no exercício<sup>1</sup>. A origem da intolerância ao exercício e a ocorrência de dispneia são classicamente atribuídas a anormalidades no transporte de oxigênio pela incapacidade de aumentar o débito cardíaco, com alterações nas trocas gasosas e ventilatórias em consequência<sup>8</sup>. As alterações na mecânica ventilatória são descritas recentemente, mas a importância relativa delas ainda é motivo de debate<sup>3</sup>.

Os broncodilatadores inalatórios são a base da terapia em pacientes com limitação crônica ao fluxo aéreo<sup>23</sup>. Considerando que a mecânica ventilatória alterada observada durante o exercício na HAP pode estar relacionada com algum grau de limitação expiratória, os broncodilatadores poderiam demonstrar algum benefício no manejo da dispneia nesses pacientes.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 – Definição e epidemiologia

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição hemodinâmica com acometimento da vasculatura pulmonar e como consequência, das câmaras cardíacas direitas<sup>1</sup>.

A HAP é definida por pressão média na arterial pulmonar (mPAP)  $\geq 20$  mmHg em repouso, como já citado anteriormente, isso é corroborado com estudos que avaliam o limite superior da pressão da artéria pulmonar (PAP) normal em indivíduos saudáveis<sup>1</sup>. É essencial associar à pressão de oclusão da artéria pulmonar e aumento na resistência vascular pulmonar (RVP) na definição de hipertensão pulmonar (HP) pré-capilar, a fim de diferenciar a PAP elevada causada por doença cardíaca esquerda. As diretrizes recomendam o limiar para HP pré-capilar da pressão de oclusão da artéria pulmonar ( $\leq 15$  mmHg) e com base nos dados disponíveis, o limite superior da resistência vascular pulmonar (RVP) normal e o limiar mais baixo de relevância prognóstica é de 2 unidades Wood (UW)<sup>4</sup>.

Embora as definições da HAP sejam baseadas na avaliação hemodinâmica, por cateterismo cardíaco direito, o diagnóstico final e a classificação devem refletir todo o contexto clínico do indivíduo e considerar os resultados de todas as investigações. Pacientes com HAP são caracterizados hemodinamicamente por HP pré-capilar na ausência de outras causas de HP pré-capilar, como hipertensão tromboembólica crônica (HPTEC) e HP associada a outras doenças pulmonares<sup>4</sup>.

A HAP apresenta uma baixa prevalência sendo considerada uma doença rara, embora a média de idade dos pacientes com HAP idiopática no primeiro registro criado em 1981 (*US NIH Registry*) tenha sido de  $36 \pm 15$  anos, houve um aumento da idade nos Registros Americano e Europeu atuais, resultando em uma média de idade no diagnóstico entre  $50 \pm 14$  e  $65 \pm 15$  anos respectivamente. No Brasil, conforme registro InCor-USP, que

estudou características de pacientes com HP em centros de referência de São Paulo<sup>5</sup>, mostrou ser semelhante ao registo do NIH.<sup>3</sup> Uma possível explicação para a mudança de perfil nos países desenvolvidos pode ser o aumento da conscientização sobre HAP e a disponibilidade de terapias mais eficazes.<sup>3</sup> Acredita-se que afeta predominantemente indivíduos do sexo feminino, isso é atualmente verdade para hipertensão arterial pulmonar hereditária (HAPH), que afeta duas vezes mais mulheres comparadas aos homens<sup>4</sup>.

Na maioria dos registros de HAP, a HAP idiopática (HAPI) foi o subtipo mais comum (50–60% de todos os casos), seguida pela HAP associada à doença do tecido conjuntivo, doença cardíaca congênita e hipertensão portal<sup>4</sup>.

Em geral, a sobrevida melhora conforme mais opções de tratamentos são oferecidas. Dados do REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management*) dos EUA, sugerem que a sobrevida média atual é de 7 anos para pacientes com HAP comparado com mediana de 2,8 anos para pacientes com HAP idiopática/hereditária avaliados pelo Registro do NIH, 1991.<sup>3</sup>

## 2.2 – Classificação

A classificação clínica da HP conforme as Diretrizes da *European Society of Cardiology (ESC) /European Respiratory Society (ERS) 2022*, categoriza as condições clínicas associadas à HP, com base em mecanismos fisiopatológicos semelhantes, apresentação clínica, características hemodinâmicas e manejo terapêutico (**Quadro 1**)<sup>4</sup>. Embora a nossa amostra tenha sido incluída com a classificação antiga, os critérios de inclusão não teriam sido diferentes utilizando a nova classificação.

**Quadro 1.** Classificação clínica da Hipertensão Pulmonar. Adaptado de Humbert et al., 2022<sup>4</sup>.

**Grupo 1** Hipertensão arterial pulmonar

- 1.1 Idiopática
  - 1.1.1 Não respondedores ao teste de vasorreatividade
  - 1.1.2 Respondedores agudos ao teste de vasorreatividade
- 1.2 Hereditária
- 1.3 Associada a drogas e toxinas
- 1.4 Associada a :
  - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo
  - 1.4.2 Infecção pelo HIV
  - 1.4.3 Hipertensão portal
  - 1.4.4 Doença cardíaca congênita
  - 1.4.5 Esquistossomose
- 1.5 HAP com características de envolvimento venosocapilar
- 1.6 HP persistente do recém nascido

**Grupo 2** Associada a cardiopatia esquerda

- 2.1 Insuficiência cardíaca:
  - 2.1.1 Com fração de ejeção preservada
  - 2.1.2 Com fração de ejeção reduzida ou levemente reduzidas
- 2.2 Doença cardíaca valvar
- 2.3 Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas levando a HP pós-capilar

**Grupo 3** HP associada a doenças pulmonares e/ou hipóxia

- 3.1 Doença pulmonar obstrutiva ou enfisema
- 3.2 Doença pulmonar restritiva
- 3.3 Doença pulmonar com padrão misto restritivo/obstrutivo
- 3.4 Síndromes de hipoventilação
- 3.5 Hipóxia sem doença pulmonar (por exemplo, altitude elevada)
- 3.6 Distúrbios pulmonares do desenvolvimento

**Grupo 4** HP associada a obstrução da artéria pulmonar

- 4.1 HP tromboembólica crônica
- 4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar

**Grupo 5** HP com mecanismos pouco claros e/ou multifatoriais

- 5.1 Distúrbios hematológicos
- 5.2 Distúrbios sistêmicos
- 5.3 Distúrbios metabólicos
- 5.4 Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
- 5.5 Tumor pulmonar trombótico
- 5.6 Mediastinite fibrosante

Abreviaturas: HP = hipertensão pulmonar, HIV = vírus da imunodeficiência humana.

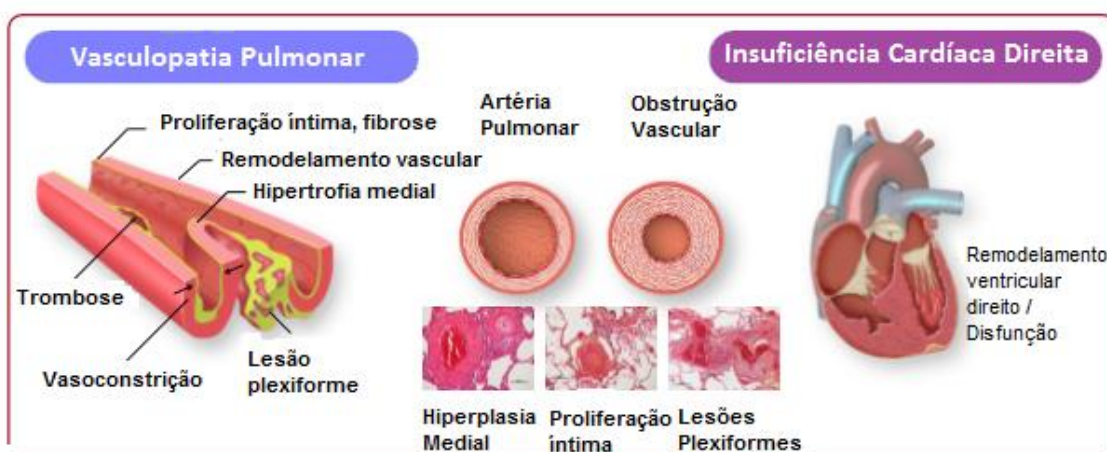
## 2.3 Características clínicas

Os sintomas da HAP são inespecíficos e estão relacionados à disfunção progressiva do VD (ventrículo direito) como consequência da vasculopatia pulmonar progressiva (Figura

1). Os sintomas apresentados pelos indivíduos com HAP podem ser modificados por doenças associadas à doença, bem como por outras comorbidades<sup>4</sup>.

Os sintomas clínicos principais são a dispneia e a intolerância ao exercício, que são e progressivos, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes com HP. Apesar dos grandes avanços terapêuticos dos últimos anos, esses sintomas continuam sendo limitantes atualmente. Outros sintomas comuns estão relacionados aos estágios e à gravidade da doença, como dispneia ao inclinar-se para frente, palpitações, hemoptise, distensão abdominal induzida por exercício e náuseas. Nos estágios mais avançados, sintomas podem acontecer devido à dilatação da artéria pulmonar, como dor torácica ao esforço, disfonia, tosse e infecções do sistema respiratório inferior<sup>4</sup>.

**Figura 1.** Fisiopatologia da HAP. Adaptado de Humbert *et al.*, 2022<sup>4</sup>.



## 2.4 – Mecanismos de intolerância ao exercício

A HAP é caracterizada pela destruição e obstrução das arteríolas pulmonares, inflamação e remodelamento vascular, incluindo disfunção endotelial, que levam ao



aumento da resistência arterial pulmonar e elevação da pressão arterial pulmonar<sup>4</sup>. Como consequência, a maioria dos pacientes apresenta redução na tolerância ao exercício, sendo dispneia e fadiga os sintomas principais<sup>4</sup>. Pacientes com HAP apresentam sintomas precocemente durante o exercício, os quais podem surgir durante atividades leves. Além da dispneia durante o exercício, outras manifestações como pré-síncope, síncope e dor torácica podem ocorrer, o que muitas vezes pode restringir o exercício e a atividade física<sup>6</sup>.

No entanto, a distensibilidade comprometida da vasculatura pulmonar resulta em um aumento da pós-carga, pois prejudica o fluxo de saída do ventrículo direito. Esse efeito é ainda mais acentuado pela sobrecarga do ventrículo direito, que causa um desvio para a esquerda no septo interventricular, prejudicando o enchimento ventricular esquerdo. A morfologia cardíaca descompensada, limitação do débito cardíaco e do volume sistólico têm implicações funcionais e prognósticas na HP, já que a insuficiência do volume sistólico se torna mais um mecanismo de intolerância ao exercício. As demandas metabólicas dos músculos periféricos ativos requerem aumentos proporcionais do débito cardíaco, que, por sua vez, depende diretamente de mudanças na frequência cardíaca em um grau muito maior. Uma resposta atenuada do débito cardíaco durante o exercício, que depende fortemente do aumento da frequência cardíaca, tem várias consequências, incluindo uma capacidade aeróbica reduzida ( $\dot{V}O_2$  de pico baixo) e mudança precoce para metabolismo anaeróbico<sup>31</sup>. Em indivíduos saudáveis durante o exercício, a ventilação aumenta, enquanto a relação entre o espaço morto funcional e o volume corrente ( $V_T$ ) diminui, levando a um pareamento  $\dot{V}/\dot{Q}$  mais eficiente. Na HAP, o aumento da ventilação é acompanhado por uma incapacidade de dilatar e recrutar os leitos capilares pulmonares. Essa perfusão ineficiente leva a um aumento da relação  $\dot{V}/\dot{Q}$  e aumento funcional da fração espaço morto funcional/volume corrente, que compromete a eficiência das trocas gasosas. O padrão respiratório durante o exercício geralmente é mais rápido e superficial em

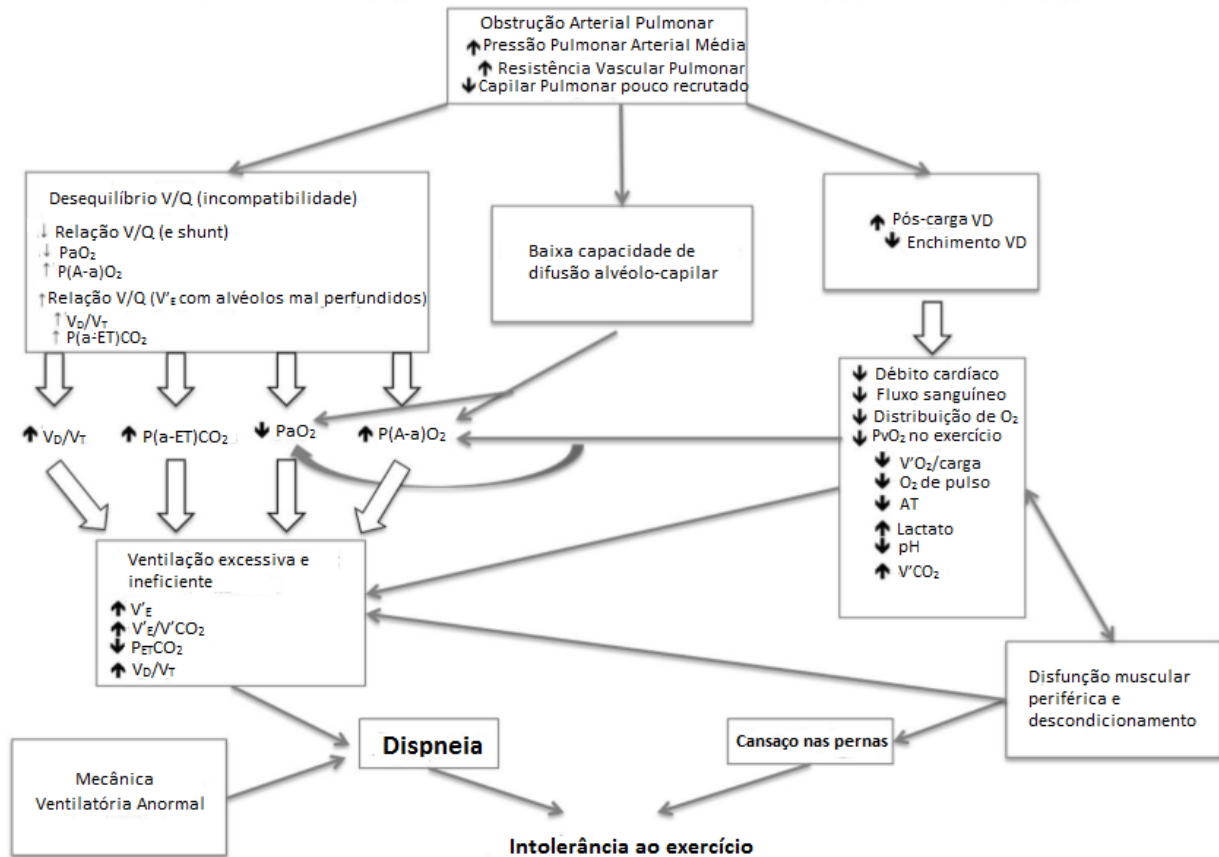
pacientes com HAP, além de aumento da quimiossensibilidade também contribui para a hiperventilação na HAP<sup>3</sup>.

A hipoxemia ao esforço também é um achado comum durante o exercício, que pode estar relacionada à heterogeneidade ventilação-perfusão ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ). A resposta ventilatória à atividade física é aumentada, em parte resultante de uma perfusão reduzida de unidades alveolares adequadamente ventiladas<sup>8</sup>.

Classicamente, intolerância ao exercício ocorre em consequência de algumas anomalias fisiopatológicas na HP, como a obstrução vascular pulmonar em conjunto com o aumento da PAP média e RVP, com redução do leito capilar pulmonar e recrutamento dão origem a três anomalias fisiopatológicas: desequilíbrio da relação ventilação/perfusão, anomalias das trocas gasosas pulmonares e aumento da pós-carga do ventrículo direito com redução do enchimento do ventrículo esquerdo<sup>19</sup>. Essas anomalias podem ser observadas durante o teste de exercício cardiopulmonar em paciente com HP (Figura 2).

Figura 2. Esquema sobre a Fisiopatologia que leva à dispneia e intolerância ao exercício em pacientes com hipertensão pulmonar. Adaptado de Vallerand, J. R.; Weatherald, J.; Laveneziana, P. Clinics in Chest Medicine, 2019<sup>32</sup>.

## Intolerância ao exercício na Doença Vascular Pulmonar



Resumidamente, a obstrução vascular pulmonar prejudica o débito cardíaco e aumenta a relação ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ), podendo resultar em hipoxemia devido a um shunt da direita para a esquerda por meio de um forame oval patente. Isso pode levar a uma ventilação ineficiente, com um padrão ventilatório rápido e superficial, altos valores de  $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$  e baixo  $P_{ET}CO_2$ . Além disso, as limitações cardíacas e as anormalidades musculares periféricas podem causar acidose láctica precoce e aumento do  $\dot{V}_{CO_2}$ , que estimulam ainda mais a ventilação excessiva<sup>33</sup>.

Entretanto, o débito cardíaco prejudicado, a troca gasosa anormal e o a ventilação excessiva para a demanda metabólica não parecem ser as únicas explicações para o complexo sintoma neurofisiológico e neuropsicológico da dispneia, havendo contribuições significativas resultantes de anormalidades da mecânica respiratória<sup>17</sup>.

Além dos determinantes cardiovasculares limitantes do exercício físico, anormalidades da mecânica ventilatória podem contribuir e agravar a dispneia durante o exercício nesses pacientes<sup>31</sup>. Embora a ventilação de pico e a reserva ventilatória geralmente sejam normais em pacientes com doenças vasculares pulmonares, a demanda ventilatória para uma determinada carga de trabalho é significativamente maior em pacientes com HAP (Figura 3, painel A) contribuindo para o aumento da percepção de dispneia para uma mesma carga de trabalho (componente quantitativo) (Figura 3, painel B). No entanto, está cada vez mais claro que muitos pacientes apresentam anormalidades na mecânica ventilatória que podem contribuir para a dispneia durante o exercício<sup>10,11,12</sup>, o que fica manifesto pela ainda excessiva dispneia observada em pacientes com HAP em relação a controles saudáveis mesmo em isoventilação (componente qualitativo) (Figura 3, painel C)

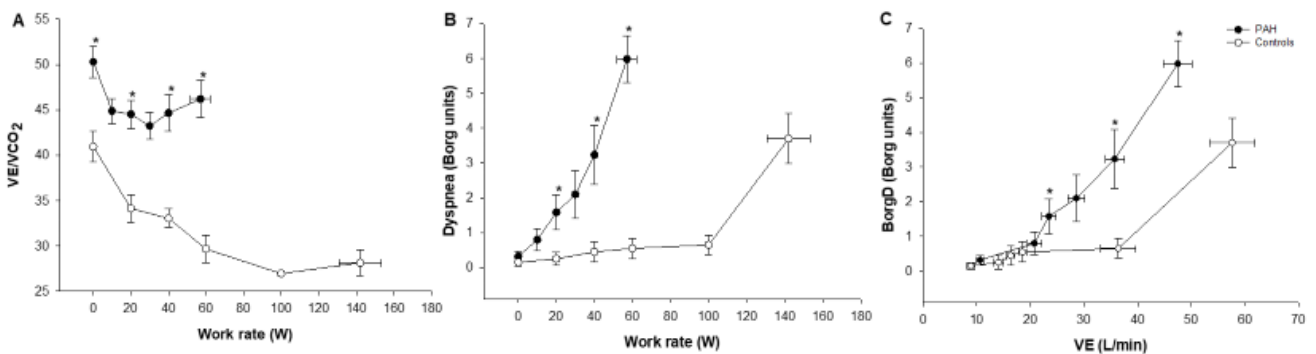


Figura 3. Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono ( $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ ) e sensação de dispneia expressa em função do incremento da taxa de trabalho em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e controles pareados (painéis A-B). O painel C exibe dispneia para uma dada ventilação em cada grupo. Adaptado Dorneles, R. G. et al., *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2019<sup>12</sup>.

Dados são apresentados como valores médios  $\pm$  SE.  
\* $p < 0,05$  para HAP versus controles em cada momento.

Alguns estudos descreveram padrão ventilatório restritivo na HAP<sup>12</sup>, enquanto outros observaram limitação do fluxo aéreo periférico e hiperinsuflação pulmonar em repouso

quando comparados a indivíduos controle, evidenciados por reduções no fluxo expiratório máximo e aumento no volume residual, contribuindo para uma maior capacidade pulmonar total<sup>9,10</sup>. Como consequência, tem sido demonstrado que uma proporção substancial de pacientes com HAP (em torno de 50-60%) apresentam reduções progressivas na capacidade inspiratória durante o exercício, indicativas de hiperinsuflação dinâmica, atingindo o volume de reserva crítico com restrições ventilatórias mecânicas ao aumento do volume corrente<sup>10,13,14</sup>. É importante observar que a redução observada na capacidade inspiratória e no volume de reserva inspiratório não está relacionado à fraqueza ou fadiga muscular respiratória conforme estudo prévio com medida de força muscular por meio de cateter esofágico durante o exercício<sup>15</sup>.

O desencadeamento de anormalidades ventilatórias na HAP não está totalmente claro, mas algumas hipóteses que foram levantadas podem estar relacionadas, como a limitação ao fluxo aéreo periférico pela compressão bronquiolar de artérias pulmonares dilatadas, decorrente da ativação da musculatura lisa das vias aéreas pelo óxido nítrico ou endotelina-1 ou à inflamação linfocítica das vias aéreas<sup>11,16</sup>. Por outro lado, a hipertrofia e a dilatação do ventrículo direito podem ser responsáveis por algum grau de redução no volume pulmonar. Além disso, como a expansão pulmonar depende da complacência dos tecidos pulmonares, incluindo a vasculatura pulmonar, a perda da distensibilidade normal das arteríolas na periferia pulmonar pode ser um fator importante de restrição nesse tipo de pacientes<sup>12</sup>.

A dispneia ao exercício na HAP pode ser considerada uma interação entre demanda e padrão ventilatórios, função da bomba ventilatória, e estímulos indiretos como o desacoplamento neuromecânico e emoções<sup>17</sup>. Estes mecanismos estão resumidos na figura 4.

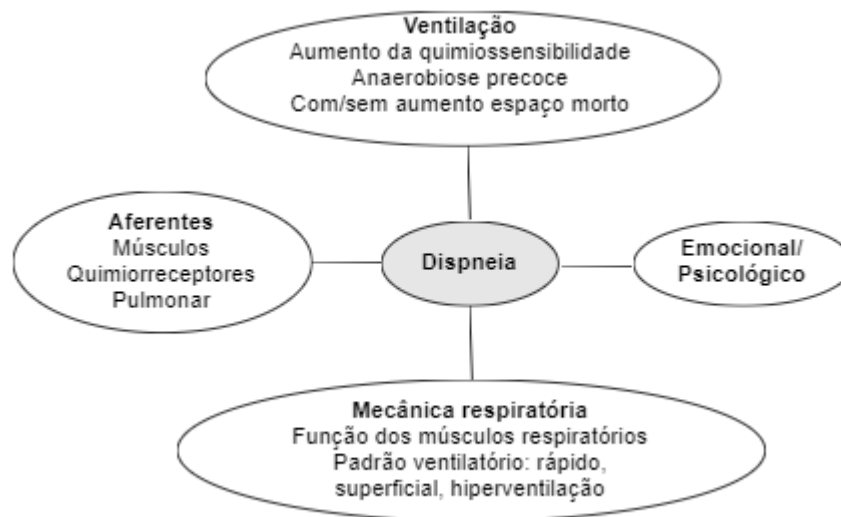


Figura 4. Representação esquemática de algumas causas iniciais da sensação de dispneia.

Adaptado de: Dumitrescu D, et al. Eur Respir Rev 2017<sup>17</sup>.

Finalmente, é provável que haja interação significativa entre *status* psicológico e dispneia. Embora o padrão respiratório tenha se mostrado rápido e superficial<sup>15</sup>, transtornos do padrão ventilatório, como a hiperventilação primária, podem coexistir com a HAP. De forma interessante, a dispneia mostra associações mais fortes com escores de depressão e ansiedade em comparação com a classe funcional e a distância obtida no teste de caminhada de 6 minutos<sup>18</sup>, destacando a natureza complexa desse sintoma e como a dispneia pode ser influenciada por aspectos de saúde emocional e psicológico.

## 2.5 Broncodilatação como potencial intervenção para reduzir a dispneia ao exercício na HP

Conforme já mencionado, a dispneia aos esforços é multifatorial na HAP. Avanços recentes no entendimento das limitações fisiopatológicas ao exercício demonstraram que o comprometimento dinâmico da mecânica ventilatória<sup>20</sup> poderia ser modulado por fármacos.

Conceitos atuais a respeito da neurofisiologia da dispneia ao esforço enfatizam a importância da dissociação neuromecânica do sistema respiratório como mecanismo

central. A intensidade da dispneia correlaciona-se bem com a crescente disparidade entre o aumento do *drive* neural central (ou esforço muscular inspiratório) em relação ao deslocamento do volume torácico à medida que a ventilação aumenta durante o exercício<sup>21</sup>. Em consequência, para aliviar efetivamente a dispneia, as intervenções devem diminuir o *drive* neural central e/ou aliviar a carga dos músculos respiratórios. Para melhores resultados, esses componentes devem ser abordados concomitantemente.

Melhorias sustentadas na patência das vias aéreas e deflação do volume pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), protótipo da limitação crônica ao fluxo aéreo, foram associadas à restauração parcial do acoplamento neuromecânico do sistema respiratório e à redução da dispneia durante o exercício<sup>23</sup>. Durante o exercício, tanto pacientes com HP estável quanto aqueles com asma ou DPOC podem apresentar variações nos volumes pulmonares, podendo ocorrer desinsuflação (diminuição do volume pulmonar expiratório final – EELV) ou hiperinsuflação progressiva (com aumento do EELV). Embora pacientes com HP que hiperinsuflam não apresentam evidente limitação do fluxo expiratório durante a respiração em repouso, eles chegam a sua reserva máxima de fluxo expiratório relativamente cedo no exercício, isso resulta em uma dificuldade em aumentar o VT e a capacidade inspiratória diminui substancialmente, sob condição de aumento da demanda ventilatória<sup>33</sup>.

O efeito broncodilatador após a administração inalatória de brometo de ipratrópio é localizado, sem manifestações sistêmicas. Esse fármaco atua como simpaticomimético de ação direta, estimulando os beta<sub>2</sub> em doses terapêuticas. Por sua vez, o bromidrato de fenoterol promove o relaxamento da musculatura lisa brônquica e vascular. Além disso, exerce um efeito protetor contra estímulos broncoconstritores, tais como histamina, metacolina, ar frio e alérgeno<sup>34</sup>.

Portanto, acredita-se que uma intervenção terapêutica que efetivamente reduza a hiperinsuflação dinâmica, como os broncodilatadores inalatórios, deveria teoricamente

retardar o aparecimento da restrição mecânica da expansão do VT e consequente dispneia durante o exercício em pacientes com HAP estável<sup>33</sup>. A terapia inalatória oferece benefícios em termos de segurança, eficácia e aderência do paciente em comparação com a terapia intravenosa. A via de inalação leva a uma redução sistêmica da droga, minimiza efeitos colaterais relacionados à dose. No caso de vasodilatadores inalatórios para tratamento de HAP, resulta em vasodilatação específica em regiões ventiladas e redução da diferença na ventilação-perfusão<sup>22</sup>.

### **3 JUSTIFICATIVA**

O diagnóstico e manejo da HAP avançaram de forma importante ao longo dos últimos 30 anos<sup>24</sup>. À medida que a sobrevivência dos pacientes tem aumentado, tem se tornado cada vez mais evidente a importância de reduzir os sintomas que ainda limitam significativamente sua qualidade de vida e capacidade para realizar atividades cotidianas. Com o maior entendimento dos mecanismos subjacentes relacionados aos sintomas é possível identificar maneiras diversas de intervenção.

A elucidação dos efeitos da farmacoterapia tópica inalatória sobre mecânica respiratória e a dispneia durante o exercício, além de contribuir para o maior entendimento fisiopatológico da doença, poderá identificar mecanismo(s) alvo(s) de futuras intervenções com potencial de causar repercussão positiva em desfechos clinicamente relevantes.



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar os efeitos do uso agudo de broncodilatador sobre mecânica ventilatória, dispneia e tolerância ao exercício em pacientes com HAP.

### **4.2 Objetivos específicos**

Avaliar os efeitos do uso agudo de broncodilatador vs placebo sobre:

Mecânica respiratória e padrão respiratório (CI, FR,  $V_T$ ,  $\dot{V}_E$ , VRI/CPT), dispneia (Borg) e tolerância ao exercício ( $T_{lim}$ ).

Realizar as mesmas comparações acima em uma análise estatística post-hoc de sensibilidade considerando somente os pacientes classificados como respondedores ao broncodilatador.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Laveneziana P, Weatherald J. Pulmonary vascular disease and cardiopulmonary exercise testing. *Front Physiol.* 2020;11:964.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1573-1619.
3. Naeije R, Richter MJ, Rubin LJ. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022;59(6).
4. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731.
5. Lapa S, Ferreira M, Jardim C, et al. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(5):328-333.
6. Callou M, Ramos P. Hipertensão arterial pulmonar. *Arq Bras Cardiol.* 2009;90(Suppl 1):156-159.
7. ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29(1):185-209.
8. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al. End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;127(5):1637-1646.
9. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J.* 2004;23(5):747-751.
10. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, et al; German PPH Study Group. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax.* 2002;57:473-76.
11. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028-35.

12. Dorneles RG, et al. Sensory consequences of critical inspiratory constraints during exercise in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v. 261, p. 40-47, 2019.
13. Richter MJ, Voswinckel R, Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation during exercise in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Respir Med* 2012;106:308-13.
14. Richter MJ, Voswinckel R., Tiede H, et al. Dynamic hyperinflation in pulmonary arterial hypertension: "hyperinflator" and "non-hyperinflator". *Pneumologie*. 2013; 67:280-7.
15. Laveneziana P, Humbert M, Godinas L, et al. Inspiratory muscle function, dynamic hyperinflation and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1495.
16. Fernandez-Bonetti P, Lupi-Herrera E, Martinez-Guerra ML, et al. Peripheral airways obstruction in idiopathic pulmonary artery hypertension (primary). *Chest* 1983;83:732-38.
17. Dumitrescu D, Sitbon O, Weatherald J, et al. Exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:170039.
18. Yorke J, Armstrong I. The assessment of breathlessness in pulmonary arterial hypertension: reliability and validity of the Dyspnoea-12. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;13:506-14.
19. Weatherald J, et al. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14(Suppl 1):S84-S92.
20. O'Donnell E, Elbehairy F, Berton D, et al. Advances in the evaluation of respiratory pathophysiology during exercise in chronic lung diseases. *Front Physiol* 2017;8:82.
21. Mahler D, O'Donnell E. Recent advances in dyspnea. *Chest* 2015;147(1):232-41.
22. Baradia D, Khatri N, Trehan S, et al. Inhalation therapy to treat pulmonary arterial hypertension. *Pharm Pat Anal* 2012;1(5):577-588.
23. Vogelmeier C, Criner G, Martinez F, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(5):557-82.
24. Thenappan T, Ormiston L, Ryan J, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492.
25. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34-41.

26. Miller R, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
27. Pereira A, Sato T, Rodrigues C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33:397-406.
28. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377-381.
29. Degani-Costa L, O'Donnell E, Webb K, et al. A Simplified Approach to Select Exercise Endurance Intensity for Interventional. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018.
30. Puente-Maestu L, Palange P., Casaburi R. et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J*. 2016;47(2):429–460.
31. Weatherald J., Laveneziana P. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in pulmonary vascular diseases. *Clinical Exercise Testing, European Respiratory Society*, pp.160-174, 2018.
32. Vallerand, J. R.; Weatherald, J.; Laveneziana, P. Pulmonary hypertension and exercise. *Clinics in Chest Medicine*, v. 40, n. 2, p. 459-469, 2019.
33. Boucly, A. et al. Intensity and quality of exertional dyspnoea in patients with stable pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, v. 55, n. 2, 2020.
34. Mccrory, Douglas C.; Brown, Cynthia D.; Cochrane Airways Group. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2010, n. 1, 1996.

## **6 ARTIGO**

### **Efeito agudo do broncodilatador sobre as anormalidades da mecânica ventilatória durante o exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar**

Elisa Schroeder<sup>1</sup>, Lúcia R. Diello<sup>2</sup>, Eloara V. Machado<sup>2</sup>, Danilo C. Berton<sup>1</sup>

#### **Afiliações**

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

2 Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

#### **Financiamento e suporte:**

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

#### **Autor correspondente:**

Danilo C Berton

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

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** As características clínicas principais dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) é a dispneia e intolerância ao exercício. Tem sido recentemente demonstrado que anormalidades mecânicas ventilatórias podem ocorrer em alguns desses pacientes, acarretando maior dispneia e redução da capacidade de exercício.

**Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar o uso agudo de broncodilatador (BD) inalatório na mecânica ventilatória, dispneia e tolerância ao exercício em pacientes com HAP.

## **7 CONCLUSÕES**

O uso de broncodilatador agudo não reduziu as anormalidades da mecânica ventilatória nem a percepção da dispneia durante o exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Embora o tratamento tenha aumentado o tempo de tolerância ao exercício em 40 segundos, não podemos afirmar se esse aumento é clinicamente relevante.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intolerância ao exercício é um dos sintomas marcantes em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). A avaliação da intolerância ao exercício pode ser uma ferramenta útil para monitorar a progressão da doença e a eficácia no tratamento. Através da avaliação do TECP podemos detectar precocemente a progressão da doença e ajustar a terapia conforme necessário.

Há tendências de que a administração de broncodilatação aguda não se mostrou eficaz na melhora do padrão ventilatório e no tempo de tolerância ao exercício, através dos efeitos na musculatura lisa. No entanto, estudos que avaliem os efeitos crônicos da broncodilatação podem trazer benefícios mais duradouros e significativos na melhora da dispneia e da mecânica ventilatória.

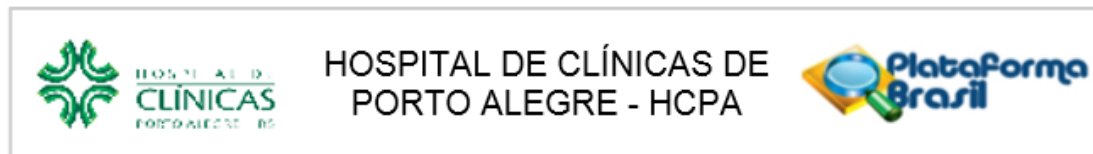
Devem-se testar novas possibilidades terapêuticas que possam aliviar sintomas, aumentar tempo de exercício e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Além disso, outras abordagens terapêuticas como reabilitação cardiopulmonar, também devem ser consideradas.





## 9 ANEXOS

### 9.1 ANEXO I: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DE INTERVENÇÕES INALATÓRIAS PARA ATENUAR AS ANORMALIDADES DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.

**Pesquisador:** Danilo Cortozi Berton

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 07035419.8.1001.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.800.019

##### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo do projeto e das Informações Básicas da Pesquisa "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_\_DO\_PROJETO\_1923094\_E1, de 17/11/2022.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição hemodinâmica com acometimento da vasculatura pulmonar e como consequência, das câmaras cardíacas direitas, resultando em dispneia e intolerância progressiva aos esforços. Recentes avanços no entendimento fisiopatológico durante o exercício demonstram significativas anormalidades dinâmicas na mecânica respiratória desses pacientes, além das alterações já descritas de comprometimento da capacidade aeróbica, disfunção cardiocirculatória e alteração de trocas gasosas. Nesse contexto, intervenções que possam aliviar o comprometimento da mecânica ventilatória e conseqüentemente, reduzir a dispneia, poderiam ter o potencial de interferir na morbidade destes pacientes, ainda inexploradas na prática clínica. Dessa forma, objetivamos investigar os efeitos agudos de intervenções medicamentosas inalatórias sobre mecânica respiratória, dispneia e tolerância ao exercício em pacientes sintomáticos estáveis (classe funcional II e III) com HAP. Delineamento do estudo: estudo clínico bicêntrico (Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital São Paulo/Universidade Federal de

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.800.019

São Paulo), randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Serão incluídos 38 pacientes com diagnóstico de HAP confirmado por cateterismo cardíaco direito em repouso. Os pacientes farão 4 visitas: i) Visita 1: avaliação clínica e de elegibilidade para o estudo e, caso seja confirmada inclusão, teste de exercício cardiopulmonar (TECP; Vmax 29®, CareFusion, Yorba Linda, USA) incremental máximo em rampa, limitado por sintomas, em bicicleta eletromagnética (Corival®, Lode, Groningen, Netherlands). Deste grupo, planeja-se realizar a mensuração simultânea de hemodinâmica central invasiva (cateter inserido em artéria pulmonar e artéria radial) durante TECP incremental num total de 14 pacientes para avaliação da relação entre parâmetros de mecânica respiratória e hemodinâmica central durante o exercício; ii) Visitas 2-4: nas 3 visitas subsequentes, de forma randomizada, todos os participantes realizarão um TECP de alta intensidade com carga constante (75% ( $\pm$  5W) da carga do TECP incremental) após a inalação aguda de broncodilatador (ipratrópio e fenoterol por spray dosimetrado), furosemida ou placebo. Mensurações metabólicas, cardiocirculórias, ventilatórias não invasivas e sensoriais (escala de Borg) serão realizadas do repouso ao pico do exercício.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos agudos de intervenções medicamentosas inalatórias sobre mecânica respiratória, dispneia e tolerância ao exercício em pacientes com HAP.

Objetivo Secundário:

1) Avaliar os efeitos da broncodilatação aguda sobre mecânica respiratória, dispneia e tolerância ao exercício. 2) Avaliar os efeitos agudos de furosemida inalatória sobre mecânica respiratória, dispneia e tolerância ao exercício. 3) Investigar a relação entre mecânica respiratória e hemodinâmica central durante o exercício; 4) Avaliar a relação entre mecânica respiratória durante o exercício com função respiratória e parâmetros hemodinâmicos em repouso. 5. Analisar os mesmos desfechos comparando intervenção com dose menor (100mcg de fenoterol/20mcg de ipratrópio) vs dose maior de broncodilatador (300mcg de fenoterol/120mcg de ipratrópio) vs placebo. 6. Analisar os mesmos desfechos comparando todas as doses de broncodilatação numa mesma categoria versus placebo. 7. Realizar a análise de sensibilidade considerando somente os pacientes com evidências de limitação ventilatória ao exercício conforme os critérios acima.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O teste de exercício é um exame de baixo risco, mas teoricamente, pode apresentar algum risco

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
Bairro: Rio Branco CEP: 90.410-000  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-6246 Fax: (51)3359-6246 E-mail: cep@hcpa.edu.br



Continuação do Parecer: 5.800.019

potencial: arritmias, hipertensão, síncope ou pré síncope, vômitos. Entretanto, os os pacientes serão monitorizados o tempo todo e acompanhados por uma equipe treinada e equipada para atender qualquer intercorrência.

**Benefícios:**

O diagnóstico e manejo da HAP avançaram de forma importante ao longo dos últimos 30 anos.<sup>28</sup> Com o aumento da sobrevida, tem ficado cada vez mais evidente a necessidade de atuarmos na redução dos sintomas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Com o maior o entendimento dos mecanismos subjacentes relacionados aos sintomas é possível identificar maneiras diversas de intervenção. A elucidação dos efeitos da farmacoterapia tópica inalatória sobre mecânica respiratória e a dispneia durante o exercício, além de contribuir para o maior entendimento fisiopatológico da doença, poderá identificar mecanismo(s) alvo(s) de futuras intervenções com potencial de causar repercussão positiva em desfechos clinicamente relevantes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda 01 submetida na PB em 17/11/2022.

**Justificativa:**

O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da broncodilatação aguda sobre a dispneia, mecânica ventilatória e magnitude da ventilação durante teste de exercício submáximo de alta intensidade em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Inicialmente em um estudo piloto que incluiu 8 pacientes com diagnóstico de HAP, percebemos uma tendência a melhora da mecânica e eficiência ventilatória com redução da percepção de dispneia<sup>1</sup>.

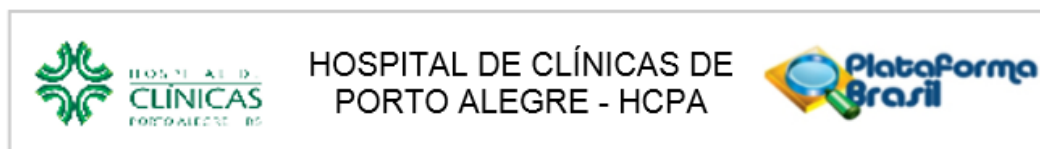
Em uma nova análise preliminar com inclusão total de 20 pacientes, concluímos que não houve mudança nos volumes operacionais (Capacidade inspiratória (CI), Volume corrente/capacidade inspiratória (Vt/CI)). Reconsiderando que não houve melhora da dispneia, iremos propor a seguinte emenda no protocolo:

1) No protocolo inicial utilizamos 2 doses (2 puffs) por nebulímetro dosimetrado de brometo de fenoterol 50mcg + brometo de ipratrópio 20mcg (DUOVENT® N, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Ingelheim am Rhein, Alemanha). Conforme a bula da medicação, o dosagem máxima da medicação diária é de 8 doses (brometo de fenoterol 400mcg + brometo de ipratrópio 160mcg). Como forma de potencializar o efeito da broncodilatação aguda, de uma forma segura para o indivíduo da pesquisa, iremos aumentar a dose para 6 doses (6 puffs) por nebulímetro dosimetrado de brometo de fenoterol 300mcg + brometo de ipratrópio 120mcg (DUOVENT® N, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Ingelheim am Rhein, Alemanha), realizando menos

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
Bairro: Rio Branco CEP: 90.410-000  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-6246 Fax: (51)3359-6246 E-mail: cep@hcpa.edu.br

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda 01 submetida na PB em 17/11/2022.



Continuação do Parecer: 5.800.019

que a dose diária máxima recomendada. Como previsto no início da pesquisa, pretendemos incluir mais 18 pacientes com essa nova dosagem para a intervenção broncodilatadora (mantendo as demais intervenções inalteradas) para atingir a amostra de 38 pacientes.

Comparando a dose utilizada por WONGWAREE & DAENGSUWAN, 2019, em uma pesquisa com crianças com quadro de asma exacerbada, o protocolo para pacientes com peso corporal inferior a 20 kg foi de três doses de brometo de ipratrópio/fenoterol inalado 0,5 ml (brometo de ipratrópio 250 mcg, fenoterol 125 mcg), mostrando que não houve reação adversa grave no tratamento.

2) Finalmente, iremos avaliar a espirometria antes e 50 minutos após a intervenção. Após uma hora de repouso pós intervenção, iremos realizar o teste de exercício cardiopulmonar conforme protocolo inicial.

3) Fazer uma análise de sensibilidade somente nos pacientes que tenham critérios de restrição ventilatória mecânica no exercício, que se qualifica em volume minuto (E)/ventilação voluntária máxima (VVM) > 0.80; relação Vt/CI aproximadamente 0,7; volume de reserva inspiratório (VRI) calculado por  $VRI = CI - Vt$ , <0,5-1, todos considerados no pico do exercício<sup>2</sup>. Observamos que devemos incluir pacientes que tenham limitação ventilatória ao exercício já que restrições mecânicas críticas quando presentes, geralmente marcam o ponto em que a dispneia sobe abruptamente para níveis intoleráveis em indivíduos com diferentes doenças respiratórias<sup>2</sup>.

ventilatória ao exercício já que restrições mecânicas críticas quando presentes, geralmente marcam o ponto em que a dispneia sobe abruptamente para níveis intoleráveis em indivíduos com diferentes doenças respiratórias<sup>2</sup>.

Mudanças esperadas nos objetivos do estudo:

- 1) Analisar os mesmos desfechos comparando intervenção com dose menor (100mcg de fenoterol/20mcg de ipratrópio) vs dose maior de broncodilatador (300mcg de fenoterol/120mcg de ipratrópio) vs placebo;
- 2) Analisar os mesmos desfechos comparando todas as doses de broncodilatação numa mesma categoria versus placebo;
- 3) Realizar a análise de sensibilidade considerando somente os pacientes com evidências de limitação ventilatória ao exercício conforme os critérios acima.

Uma versão revisada do projeto de pesquisa foi elaborada considerando essas modificações e anexada na Plataforma Brasil (Projeto de Pesquisa E1).

**REFERÊNCIAS DA EMENDA**

1 – SCHROEDER, E.; et. al. Avaliação de broncodilatação aguda para atenuar as anormalidades da mecânica respiratória durante o exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.46,2020.

2- BERTON, Danilo Cortozi et al. Pulmonology approach in the investigation of chronic

**Endereço:** Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
**Bairro:** Rio Branco **CEP:** 90.410-000  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-6246 **Fax:** (51)3359-6246 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 5.800.019

unexplained dyspnea. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, 2021.

3- WONGWAREE, Siriporn; DAENG SUWAN, Tassalapa. Comparison efficacy of randomized nebulized magnesium sulfate and ipratropium bromide/fenoterol in children with moderate to severe asthma exacerbation. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*, 2019.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta TCLE modificado

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda 01 submetida na PB em 17/11/2022 aprovada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1923094_E1.pdf	17/11/2022 20:22:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_emenda_V2.pdf	17/11/2022 20:21:48	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Outros	Carta_de_justificativa_para_emenda.docx	17/11/2022 20:21:29	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoV2_E1.pdf	17/11/2022 20:20:23	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Outros	plano_de_recrutamento.pdf	06/03/2019 22:14:06	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Outros	RespostaParecerConsustanciadodoCEP.pdf	06/03/2019 22:13:16	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Outros	TCLE_ATUALIZADO_PARECER.pdf	06/03/2019 22:11:57	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Outros	delegacao.pdf	11/01/2019 22:03:03	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	03/01/2019 16:02:56	Danilo Cortozi Berton	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: Av. Protásio Alves, 211 Portão 4 Bloco C 5º andar  
Bairro: Rio Branco CEP: 90.410-000  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-6246 Fax: (51)3359-6246 E-mail: cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA



Continuação do Parecer: 5.800.019

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Dezembro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Têmis Maria Félix**  
**(Coordenador(a))**

## 9.2 ANEXO II: 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



### 9.3 ANEXO III: 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.

---

## 10 APÊNDICES

### APÊNDICE I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº CAAE 07035419.8.1001.5327

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DE INTERVENÇÕES INALATÓRIAS PARA ATENUAR AS NORMALIDADES DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR ARTERIAL

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é investigar o uso de medicamentos inalatórios para amenizar os sintomas em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Os procedimentos serão realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Serviço de Pneumologia ou na Hemodinâmica e serão necessárias 4 visitas:

Na visita 1:

- Avaliação clínica que investiga os seus sintomas e medicações.
- Teste para avaliação da força muscular respiratória: neste teste será solicitado que você sopre algumas vezes em um tubo o máximo que puder. Logo em seguida será solicitado que puxe o ar com a maior força possível.
- Será aplicado o Teste de exercício cardiopulmonar que avalia sua capacidade de exercício através de uma bicicleta parada (ergométrica) que, após um período de aquecimento sem carga, ficará mais pesada de pedalar a cada minuto, até o limite máximo de sua tolerância.

Caso você possua indicação assistencial de realizar cateterismo cardíaco, você poderá ser convidado a realizar o Teste de exercício cardiopulmonar durante a realização do procedimento. O objetivo é medir durante o procedimento, através do mesmo cateter que será inserido na artéria, a pressão arterial enquanto você realiza o exercício.

As visitas 2, 3 e 4 acontecerão com um intervalo entre elas de 48 horas (2 dias) até 3 semanas. Todas estas próximas visitas acontecerão no Serviço de Pneumologia.

Em cada uma das vistas você irá realizar o mesmo teste de exercícios cardiopulmonar com uma carga constante (peso da pedalada será sempre igual) de alta intensidade até o máximo que você suportar. A diferença é que em cada uma das visitas você irá utilizar um medicamento diferente ou o placebo, que é uma substância que não possui nenhum efeito. Você será instruído a inalar uma solução por nebulização e também usará um spray oral (“bombinha”), sempre uma hora antes de realizar os exercícios. Embora você vá realizar sempre a bombinha mais a nebulização, apenas um deles poderá conter medicação, sendo que, no momento da administração, nem você, nem o médico da

pesquisa saberão qual a substância, sendo esta definida através de sorteio. As medicações utilizadas no estudo serão: broncodilatador (brometo de fenoterol + brometo de ipratrópio) ou furosemida inalatória. Todos medicamentos utilizados nesta pesquisa são medicamentos comercializados e já são utilizados usualmente para problemas respiratórios, sendo que o objetivo é testar se podem ajudar no alívio dos sintomas associados à hipertensão pulmonar.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são, durante o teste de exercício, alteração nos batimentos do coração (arritmia), pressão alta, tonturas, vômitos e, em raríssimas circunstâncias, parada cardiorrespiratória. No uso do broncodilatador os possíveis riscos ou efeitos adversos já encontrados são tosse, boca seca, dor de cabeça, tremor, faringite, náusea, tontura, vômito e nervosismo. No uso da furosemida inalatória, não existem registros de efeitos colaterais. Entretanto, seu coração estará monitorizado o tempo todo e os seus testes serão acompanhados por uma equipe treinada e equipada para atendê-lo, incluindo a presença de um médico, caso aconteça qualquer emergência. Caso você apresente alguma alteração inesperada, as intervenções serão imediatamente interrompidas. O teste de exercício é um exame de baixo risco, considerando que apenas são convidados para este estudo paciente que apresentam uma condição clínica favorável para a realização.

Não são esperados benefícios diretos pela participação no estudo, os resultados desta pesquisa servirão para entender e tratar melhor pessoas com a mesma doença. No entanto, os resultados podem ajudar a melhorar a compreensão dos seus sintomas (falta de ar, cansaço ao realizar exercícios físicos) e poderão trazer informações para melhorar o seu tratamento.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal. Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Prof. Dr. Danilo Cortozi Berton ou com a pesquisadora Elisa Schroeder, pelo telefone 51 3359.8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa  
termo

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE II: Ficha de coleta de dados**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

SERVIÇO DE PNEUMOLOGIA

LABORATÓRIO DE FUNÇÃO PULMONAR E FISILOGIA CLÍNICA DO EXERCÍCIO

VEF <sub>1</sub> : __L ( %)
CVF: __L ( %)
IT:

**TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR**

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

Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Protocolo: \_\_\_\_\_

Tempo Min	Veloc/ inc	Carga W	PA mmHg	FC Bpm/%	SpO <sub>2</sub> %	BORG	
						D	Msls
REP							
REP							
REP							

Tabagismo: \_\_\_\_\_

Comorbidades: \_\_\_\_\_

Medicações: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE III: Artigos publicados durante o período de doutorado**

### Artigo 1

#### **Exertional dyspnoea–ventilation relationship to discriminate respiratory from cardiac impairment**

Franciele Plachi\*<sup>1</sup>; Fernanda Machado Balzan\*<sup>1</sup>; Luiz Felipe Fröhlich<sup>1</sup>; Ricardo Gass<sup>1</sup>; Nathalia Branco Mendes<sup>1</sup>; Elisa Schroeder<sup>1</sup>; Danilo C. Berton<sup>1</sup>; Denis E. O'Donnell<sup>2</sup>; J. Alberto Neder<sup>2</sup>

\*These authors contributed equally to the study

(1) Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil; (2) Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Kingston Health Science Center & Queen's University, ON, Canada.

#### **Take-home message**

An upward inflection in dyspnoea vs both  $\dot{V}E$  and WR exposes lung mechanical abnormalities. Conversely, sharp increases in dyspnoea as a function of WR but not  $\dot{V}E$  suggest that the underlying mechanism is rather proportional to the inspiratory neural drive.

Para leitura na íntegra acesse:

<https://erj.ersjournals.com/content/55/3/1901518>

## **Responses to progressive exercise in subjects with chronic dyspnea and inspiratory muscle weakness**

Danilo C Berton<sup>1</sup>, MD, PhD; Ricardo Gass<sup>1</sup>, MSc; Bianca Feldmann<sup>1</sup>, PT; Franciele Plachi<sup>1</sup>, MSc; Debora Rutten<sup>1</sup>; Nathalia Branco Schweitzer Mendes<sup>1</sup>, MD; Elisa Schroeder<sup>1</sup>, PT; Fernanda M Balzan<sup>1</sup>, PT, PhD; Leonardo A. Peyré-Tartaruga<sup>1,2</sup>, PhD; Marcelo B Gazzana<sup>1</sup>, MD, PhD.

Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), RS, Brazil; (2) Exercise Research Laboratory, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Institution where work was performed: Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), RS/Brazil.

Financial support/Funding/Sponsors/Competing interests: This work was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Brazil); Incentive Fund of Research of HCPA (FIPE; Brazil) [grant number: 20160125].

### **Abstract**

**Introduction:** Inspiratory muscle weakness (IMW) is a potential cause of exertional dyspnea frequently under-appreciated in clinical practice. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is usually requested as part of the work-up for unexplained breathlessness, but the specific pattern of exercise responses ascribed to IMW is insufficiently characterized. Objectives: To identify the physiological and sensorial responses to progressive exercise in dyspneic patients with IMW without concomitant cardiorespiratory or neuromuscular diseases.



**Methods:** Twenty-three subjects (18 females,  $55.2 \pm 16.9$  yrs) complaining of chronic daily-life dyspnea (mMRC= 3 [2-3]) plus maximal inspiratory pressure < the lower limit of normal and 12 matched controls performed incremental cycling CPET. FEV1/FVC<0.7, significant abnormalities in chest CT or echocardiography, and/or an established diagnosis of neuromuscular disease were among the exclusion criteria. Results and Conclusion: Patients presented with reduced exercise capacity (peak  $\dot{V}O_2$ :  $79 \pm 26$  vs  $116 \pm 21$  %predicted), a tachypneic breathing pattern (peak breathing frequency/tidal volume=  $38.4 \pm 22.7$  vs  $21.7 \pm 14.2$  breaths/min/L) and exercise induced-inspiratory capacity reduction ( $-0.17 \pm 0.33$  vs  $0.10 \pm 0.30$  L) (all  $p < 0.05$ ) compared to controls. In addition, higher ventilatory response ( $\square \dot{V}E / \square \dot{V}CO_2 = 34.1 \pm 6.7$  vs  $27.0 \pm 2.3$  L/L) and symptomatic burden (dyspnea and leg discomfort) to the imposed workload were observed in patients. Of note, pulse oximetry was similar between groups. Reduced aerobic capacity in the context of a tachypneic breathing pattern, inspiratory capacity reduction, and preserved oxygen exchange during progressive exercise should raise the suspicion of inspiratory muscle weakness in subjects with otherwise unexplained breathlessness.

### **Keywords**

Respiration Disorders, Respiratory Muscles, Maximal Respiratory Pressures, Muscle weakness, Exercise Test, Respiratory Function Tests.

Para acessar o artigo na íntegra acesse:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480479/>

**Effects of acute bronchodilators on ventilatory constraint and dyspnoea during exercise in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)**

**E Schroeder<sup>1</sup>, D C Berton<sup>1</sup>, L R Diello<sup>2</sup>, S D D Melati<sup>1</sup>, M B Gazzana<sup>1</sup>, E V Ferreira<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) (Brazil).

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (Brazil).

European Respiratory Journal 2022 60:1898; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1898

**Abstract**

**Background:** Ventilatory mechanical abnormalities may occur in some patients with PAH contributing to aggravate exertional dyspnoea.

**Aims:** Evaluate whether acute bronchodilation (BD) could alleviate markers of exertional ventilatory constraint in PAH patients with beneficial consequences on dyspnoea perception.

**Methods:** In a double-blind, randomized, single-dose and placebo-controlled study, 20 patients with PAH (18♀, 39.4 ± 12.3 yrs, FEV<sub>1</sub>/FVC= 0.80 ± 0.05, and mean pulmonary arterial pressure= 46.7 ± 15.8 mmHg) performed, at least 48hrs apart, high intensity (75% peak work rate) cycling exercise tests 1 hour after ipratropium+fenoterol MDI (BD) or placebo. Exertional ventilatory constraint was defined by peak V<sub>T</sub>/inspiratory capacity >0.7 and/or peak minute ventilation/maximum voluntary ventilation >0.85 in the presence of a reduced peak workload.

**Results:** 12 patients (60%) developed signs of ventilatory constraint during a baseline incremental exercise test. Acute BD, however, did not improve breathing pattern, operating lung volumes, dyspnea perception, and exercise tolerance (*Figure*). The results remained unchanged in sensitivity analyses including only participants with exertional ventilatory constraint.

**Conclusions:** The acute use of BD did not translate into improved ventilatory mechanics, dyspnoea perception, or exercise tolerance in patients with P

