Viviane Moreira de Camargo

Validação de um protocolo em esteira para pacientes com hipertensão arterial pulmonar

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

Área de concentração: Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo

2008

Viviane Moreira de Camargo

**Validação de um protocolo em esteira para
pacientes com hipertensão arterial pulmonar**

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

Área de concentração: Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo

2008

Dedicatória

*Dedico este trabalho a meus pais, Isaac e Vanderli, pelo dom da vida, por
me guiarem e incentivarem.*

A meu irmão, André, por todo apoio.

Ao meu marido, Rodrigo, companheiro e confidente.

Agradecimentos

Acredito que esta seja uma das partes mais difíceis deste trabalho, pela lembrança das pessoas que dele participaram e por ser a sua finalização... ou melhor, por ser a abertura de novos horizontes.

Agradeço a Deus por me mostrar o caminho da evolução interior e permitir que sejamos responsáveis por nossas próprias escolhas.

Ao Prof. Dr. Rogério pela iniciativa, dedicação, orientação e por acreditar em mim desde a idealização do projeto até a sua finalização.

Ao meu pai, Isaac, por acreditar que conhecimento é algo que forma o caráter e a personalidade do ser humano.

À minha mãe, Deli, que me proporcionou a cada dia um novo olhar e um novo recomeço.

Ao meu irmão, André, pelo auxílio incondicional para que este trabalho tomasse forma.

À enfermeira Valquíria e sua equipe da UTI pneumo pela vontade e disposição constante em ajudar.

À enfermeira Suely responsável pela gasoterapia do Incor e aos técnicos que tanto me atenderam com o NO.

À toda equipe de médicos, enfermeiros e técnicos do setor de hemodinâmica do Incor por todo auxílio e atenção.

À Leila que permitiu a efetiva execução deste protocolo.

À secretária Solange que sempre possibilitou o agendamento e o meu atendimento aos pacientes.

Às meninas da prova de função pulmonar do Incor e do protocolo sempre prontas para criar meios para viabilizar a execução dos testes.

À Babi com quem dividi o estresse das aulas e das provas, minha companheira e amiga durante estes anos.

À todos os meus amigos que participaram de alguma forma para que este trabalho pudesse ser realizado: Alessandra Gasparello, Daniela “Pimenta”, Juliana Maia Garcia, Márcio Tubladini e Líria Tigusa.

Ao Dr. Carlos Jardim pelo apoio durante todo este trabalho, em especial nas minhas divagações sobre os resultados.

A todos do grupo de Circulação Pulmonar pelo auxílio essencial para que este trabalho pudesse ser concluído.

Ao Prof. Dr. Mario Terra Filho por criar meios que me possibilitaram crescer profissionalmente.

E aos pacientes de hipertensão pulmonar que me ensinaram que mesmo na situação mais difícil não se deve desistir de lutar pela vida.

A todos que, com sua amizade, sua compreensão e seu olhar, permitiram que mais esta etapa fosse cumprida.

Àqueles que conviveram comigo e com sua amizade, sua compreensão e apoio permitiram que mais esta etapa fosse cumprida.

E por fim ao meu marido Rodrigo, que acompanhou os três últimos anos deste trabalho, com muita paciência, mas muita mesmo!!!!

Muito obrigada!!

Sumário

Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Hipertensão Pulmonar	2
1.2. Fisiopatologia	4
1.3. Quadro Clínico e diagnóstico	6
1.4. Tratamento	8
1.5. Marcadores prognósticos	10
1.5.1. Marcadores hemodinâmicos	10
1.5.2. Marcadores bioquímicos	10
1.5.3. Avaliação da qualidade de vida	11
1.5.4. Marcadores funcionais	11
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo Primário	16
2.2. Objetivo Secundário	16
3. MÉTODOS	17
3.1. População	18
3.2. Critérios de inclusão	18
3.3. Critérios de exclusão	20
3.4. Desenho do estudo	20
3.5. Dados obtidos da avaliação inicial	22
3.5.1. Avaliação hemodinâmica invasiva	22
3.5.2. Avaliação da capacidade funcional	23
3.6. Rotina do Estudo	24
3.6.1. Teste de caminhada de seis minutos na esteira	24
3.6.2. Etapa Preliminar (estudo piloto)	26
3.6.3. Teste com óxido nítrico inalatório	26
3.7. Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	46
6. CONCLUSÕES	54
7. REFERÊNCIAS	56

Resumo

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença que acomete o território vascular pulmonar, gerando incapacidade funcional e falência cardíaca progressiva. Diversos marcadores de resposta têm sido desenvolvidos para a avaliação dos pacientes com HAP frente às novas modalidades terapêuticas desenvolvidas nos últimos anos, entre os quais o teste de caminhada de seis minutos é o mais utilizado. Embora seja simples, possui algumas limitações inerentes à técnica padrão, como por exemplo a necessidade de espaço físico adequado para sua realização. O objetivo deste trabalho foi elaborar e validar um protocolo de caminhada na esteira para a avaliação de pacientes com HAP. Os resultados mostraram correlação da distância caminhada em esteira com os dados hemodinâmicos, assim como com a classificação funcional e com a distância caminhada no solo. Além disso, a distância percorrida no teste em esteira apresentou correlação significativa com a sobrevida, confirmando portanto, sua correlação com a gravidade da doença. A inalação de óxido nítrico(NO) durante o teste de caminhada levou a variações compatíveis com as variações hemodinâmicas frente à mesma dose de NO, sugerindo que o protocolo em questão possa refletir intervenções terapêuticas. Conclui-se que o protocolo de caminhada na esteira é um marcador funcional e prognóstico para pacientes com HAP, constituindo-se em um instrumento útil na avaliação de rotina de pacientes com HAP.

Descritores: hipertensão pulmonar, óxido nítrico, teste de exercício, caminhada, hemodinâmica, sobrevida.

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease affecting the pulmonary arterial territory leading to progressive functional impairment and heart failure. Many different surrogate markers have been studied to evaluate PAH patients under the different treatment strategies that have been developed during the last decade. Among these markers, the six-minute walk test is the most used one. Although simple, many limitations exist mainly related to the need of appropriate physical area to perform the test properly. The aim of this study was to develop and validate a treadmill six-minute walk test for PAH patients' evaluation. The developed protocol well correlated with other markers of disease severity as invasive hemodynamic data, functional class and even the distance walk at the hallway six minute walk test. Furthermore, the treadmill walked distance was associated to survival thus strengthening its ability to reflect disease severity. Nitric oxide (NO) inhalation during the treadmill walk test led to a variation in the walked distance proportional to the hemodynamic changes induced by the same dose of inhaled NO, suggesting that the developed protocol may be able to reflect at least acute therapeutical interventions. We conclude that the treadmill six minute walk test is a useful prognostic and functional marker for the routine evaluation of PAH patients.

Descriptors: pulmonary hypertension, nitric oxide, exercise, walking test, hemodynamics, survivorship (Public health).

Introdução

1.1. Hipertensão Pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma manifestação comum a várias doenças que acometem tanto o sistema cardiovascular, quanto o sistema respiratório e se caracteriza pela presença de pressão média de artéria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg em repouso ou ≥ 30 mmHg no exercício.¹

Essas associações com diferentes doenças são diretamente relacionadas ao componente multifatorial da fisiopatologia da HP. Os múltiplos mecanismos envolvidos vão desde a presença de grandes distúrbios ventilação-perfusão, como na HP associada a doenças do parênquima pulmonar, passando pela disfunção ventricular esquerda ou até mesmo, a disfunção vascular pulmonar isolada. No final do século 19, Romberg² foi o primeiro a descrever o acometimento vascular pulmonar isolado, tendo Dresdale³, em 1952, utilizado o termo hipertensão pulmonar primária para a descrição desses quadros nos quais um fator causal relacionado à gênese da HP não fora identificado.⁴

Uma primeira tentativa de classificar adequadamente a HP e suas condições associadas foi publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1973. A classificação da HP foi revisada em 1998, na França, mas foi em 2003 durante a Terceira Conferência Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizada em Veneza (Itália), que a classificação dos quadros de HP adquiriu seu formato atual. Esta nova classificação se tornou mais conveniente por melhor subdividir os pacientes em função dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, do prognóstico e também da resposta terapêutica. (Quadro. 1)^{5 6}

Quadro. 1 – Classificação da hipertensão pulmonar, Veneza, 2003

1. Hipertensão arterial pulmonar
 - 1.1– Idiopática
 - 1.2– Familiar
 - 1.3– Associada a:
 - 1.3-1. Doenças vasculares do colágeno
 - 1.3-2. Shunts sistêmico-pulmonares congênitos
 - 1.3-3. Hipertensão portal
 - 1.3-4. Infecção pelo HIV
 - 1.3-5. Drogas/toxinas
 - 1.3-6. Outras (tireodopias, telangectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
 - 1.4 – Associada a acometimento capilar/venoso significativo
 - 1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva
 - 1.4-2. Hemangiomatose capilar pulmonar
 - 1.5 – Hipertensão persistente do recém-nascido
2. Hipertensão venosa pulmonar
 - 2.1 – Cardiopatia de câmaras esquerdas
 - 2.2 – Valvopatias à esquerda
3. Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemias
 - 3.1 – DPOC
 - 3.2 – Pneumopatia intersticial
 - 3.3 – Doenças respiratórias relacionadas ao sono
 - 3.4 – Hipoventilação alveolar
 - 3.5 – Exposição crônica a altas altitudes
 - 3.6 – Anormalidades do desenvolvimento
4. Hipertensão pulmonar devido à doença embólica e/ou trombótica crônica
 - 4.1 – Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
 - 4.2 – Obstrução das artérias pulmonares distais
 - 4.3 – Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
5. Miscelânea
Sarcoidose, hitiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Dentre todas as situações clínicas caracterizadas pela presença de HP, aquelas relacionadas ao acometimento do território arterial pulmonar (hipertensão arterial pulmonar (HAP) foram as que despertaram maior interesse científico nas últimas décadas, principalmente em virtude de seu prognóstico reservado, permitindo significativo avanço no conhecimento dos

mecanismos fisiopatológicos a elas relacionados. Caracteriza-se como HAP a presença de elevação dos níveis pressóricos da circulação pulmonar (PAPm > 25 mmHg) com nível normal da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP < 15mmHg), evidenciando assim, o acometimento pré-capilar.⁷

Dentro dessa classe, definiu-se também a denominação hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), para descrever os casos onde causas ou condições associadas não pudessem ser identificadas e o acometimento vascular fosse encontrado de forma isolada (substituindo, portanto, a denominação anterior, hipertensão pulmonar primária).⁵

A HAPI é uma doença rara, com etiologia desconhecida e incidência estimada de 1 a 2 casos por milhão por ano e prevalência de cerca de 15 casos por milhão de habitantes⁸, sendo mais comum em mulheres (aproximadamente 2:1), com idade média ao diagnóstico em torno de 30 a 35 anos e tempo médio de sobrevida de menos de 2,8 anos desde o diagnóstico, se não tratada adequadamente.^{9 10}

1.2. Fisiopatologia

A perda de complacência e o aumento de resistência do sistema vascular pulmonar são os principais componentes da fisiopatologia da hipertensão pulmonar. A circulação pulmonar apresenta menor espessura muscular em sua camada média, caracterizando-se, assim, como uma circulação do tipo alto fluxo com baixa pressão, ou seja, de alta complacência e baixa resistência. É justamente a alteração nesses

componentes que irá proporcionar um aumento da pós-carga e conseqüente insuficiência do ventrículo direito.¹¹

Do ponto de vista anatomopatológico a presença de hiperplasia e hipertrofia das células endoteliais e das células musculares lisas correspondem aos principais achados, responsáveis pela obstrução crônica das pequenas artérias pulmonares.¹² Mais recentemente, a disfunção das células endoteliais e das células musculares lisas dos vasos pulmonares passou a ser reconhecida como de extrema relevância dentre os múltiplos mecanismos que contribuem na fisiopatologia da hipertensão pulmonar.¹³

Caracteriza essa disfunção o desbalanço entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, assim como o desbalanço entre estímulos que contrapõem ou estimulam a proliferação celular.¹⁴ Como exemplos, temos a diminuição dos níveis séricos de óxido nítrico (NO) sintase¹⁵ e de prostaciclina¹⁶, aumento dos níveis séricos de tromboxano¹⁷ e de endotelina 1¹⁸, assim como o aumento de substâncias que promovem a proliferação celular, como a serotonina¹⁹ ou a fractalkina²⁰; sempre proporcionando um ambiente de constrição e obstrução do leito vascular pulmonar. Desta condição, há a subsequente sobrecarga do ventrículo direito, responsável pela maior parte dos sintomas relacionados à HAP.

1.3. Quadro clínico e diagnóstico

A dispnéia aos esforços é o sintoma mais freqüente da HAP e, por ser extremamente inespecífico, dificulta o diagnóstico precoce. Estima-se um tempo médio de 2 anos entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico de HAP.^{9 10} Além da dispnéia aos esforços, outros sintomas relacionados à insuficiência progressiva da função ventricular direita podem estar associados à HAP, tais como síncope ou pré-síncope, dor precordial e edema periférico.²¹

Já os sinais, no início do quadro, variam de forma significativa, desde um exame físico praticamente normal, até os achados característicos de insuficiência cardíaca direita, como: hepatomegalia, edema de membros inferiores, estase jugular e ainda, hiperfonese de B2 e presença de B3 e B4.²²

O processo diagnóstico é, portanto, complexo, exigindo a investigação ativa de todas as condições potencialmente associadas, como por exemplo: doenças do tecido conectivo, hipertensão portal, defeitos cardíacos congênitos ou ainda doenças do parênquima pulmonar.

Existem diversos fluxogramas para a investigação da hipertensão pulmonar, como o apresentado na Figura 1, sugerido pelas diretrizes brasileiras para o manejo da hipertensão pulmonar.¹⁰

Figura 1. – Algoritmo diagnóstico nos pacientes com suspeita de Hipertensão Pulmonar. ¹⁰

Após essa extensa investigação, tem-se ainda a necessidade de realizar um cateterismo cardíaco direito, única forma de assegurar a presença de hipertensão pulmonar, permitindo ainda a localização do território mais acometido com maior precisão (arterial ou venoso, de acordo com a mensuração da pressão de oclusão da artéria pulmonar) e a realização de testes agudos para avaliar a vaso-reatividade vascular pulmonar.^{10 23}

1.4. Tratamento

Estabelecido o diagnóstico de HAP, o tratamento pode ser dividido em duas etapas distintas: tratamento dos fenômenos associados e tratamento específico do sistema vascular pulmonar.

O tratamento dos fenômenos associados visa amenizar situações associadas aos quadros de HAP como, por exemplo, o ambiente de hipercoagulabilidade, a insuficiência do ventrículo direito ou ainda a hipoxemia; para tal, utilizam-se medicações não específicas como os anticoagulantes orais, agentes inotrópicos como a digoxina, diuréticos e o oxigênio.^{7 24 25}

Já para o início do tratamento específico existe a necessidade de se realizar o teste agudo com vasodilatador. Este teste, realizado durante o cateterismo cardíaco direito, permite avaliar o comportamento das pressões da artéria pulmonar e do débito cardíaco frente à intervenção aguda com o vasodilatador.^{23 26, 27} Existe uma diversidade de substâncias que podem ser usadas, como o epoprostenol ou adenosina endovenosos, ou ainda o Óxido

Nítrico Inalatório (NO).⁶ O NO é um vasodilatador endotelial endógeno que promove o relaxamento das células musculares e é a mais segura dentre as substâncias utilizadas durante o teste agudo.²⁸

A resposta hemodinâmica aguda frente ao NO é utilizada como preditora de eficácia terapêutica de outras drogas^{29 30}, além de servir de parâmetro de comparação para determinar os efeitos agudos de outras substâncias, inalatórias ou não.^{28 30 31}

O teste agudo com vasodilatador classifica o paciente portador de HAP como respondedor ou não-respondedor, de acordo com o comportamento hemodinâmico frente à inalação de NO. Os pacientes que apresentam queda da PAPm de pelo menos 10 mmHg para valores abaixo de 40 mmHg, com manutenção ou aumento do débito cardíaco são classificados como respondedores e, comprovadamente, beneficiam-se do tratamento com altas doses de bloqueadores de canais de cálcio³⁰.

Para os pacientes que não apresentam resposta aguda (cerca de 90% dos pacientes), o uso de bloqueadores de canal de cálcio em altas doses é contra-indicado, sendo necessária a utilização de substâncias que tenham ação mais seletiva no território vascular pulmonar, tais como: os antagonistas dos receptores de endotelina²², os prostanóides^{31 32} e os inibidores da fosfodiesterase-V.³³ O uso dessas medicações, de forma isolada ou combinada, modificou de forma considerável o prognóstico dos pacientes portadores de HAP, assim como a capacidade funcional e a qualidade de vida.

1.5. Marcadores prognósticos

O avanço terapêutico da HAP traz consigo a necessidade de medidas objetivas que permitam avaliar a eficácia das diferentes classes medicamentosas existentes e em desenvolvimento. Os marcadores mais utilizados nos estudos clínicos até então, podem ser agrupados da seguinte forma: marcadores funcionais (classe funcional, teste de caminhada de seis minutos, teste cardiorrespiratório), marcadores hemodinâmicos e marcadores bioquímicos (ácido úrico, troponina, peptídeos natriuréticos), além da avaliação da qualidade de vida.³⁴

1.5.1. Marcadores hemodinâmicos

As variáveis hemodinâmicas invasivas estão entre os marcadores prognósticos mais reconhecidos em HAP. Pacientes que apresentam diminuição acentuada do débito cardíaco e aumento das pressões de átrio direito têm pior prognóstico, uma vez que apresentam disfunção ventricular direita mais grave.³⁵ Embora o cateterismo cardíaco ainda seja indispensável na avaliação de pacientes com HAP, não deixa de ser um procedimento invasivo e caro.

1.5.2. Marcadores bioquímicos

Vários marcadores bioquímicos como a endotelina-1¹⁴, os peptídeos natriuréticos (BNP e proBNP)^{27 36}, a troponina³⁷ e o ácido úrico³⁸ foram estudados tanto para avaliar o prognóstico quanto a resposta terapêutica em pacientes com hipertensão pulmonar.

O ácido úrico em níveis aumentados tem correlação com algumas variáveis hemodinâmicas e denotam pior prognóstico. Entretanto, o grande número de interferentes no nível sérico de ácido úrico limita sua utilização de forma confiável no seguimento de pacientes.³⁸

Os níveis séricos de troponina T também mostraram correlação com o prognóstico de pacientes com HAP, mas sua sensibilidade parece ser baixa quando a doença não se encontra em estágio avançado.³⁷

Os níveis dos peptídeos natriuréticos correlacionaram-se com classe funcional, com a resposta ao tratamento e são preditores independentes de sobrevida.^{36 39 36 40 41}

1.5.3. Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida é uma das medidas mais importantes de sucesso ou insucesso de um tratamento específico, principalmente da perspectiva do paciente e do órgão regulador. Vários estudos evidenciaram melhora na qualidade de vida com o tratamento específico da HAP.^{39 42}

1.5.4. Marcadores funcionais

Os marcadores funcionais são os mais utilizados na avaliação de pacientes com HAP tanto por sua simplicidade, quanto por seu baixo custo. Um dos marcadores funcionais mais utilizado em HAP é a classificação funcional de acordo com a New York Heart Association modificada para hipertensão pulmonar, descrita no Quadro 2.^{5 10} É de fácil utilização e tem correlação com sobrevida e com dados hemodinâmicos.⁴³

Quadro. 2 – Classificação funcional da *New York Heart Association* modificada para HP/ Organização Mundial de Saúde

CLASSE I: pacientes com HP mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou síncope.

CLASSE II: pacientes com HP resultado em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III: pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV: pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

A limitação da classe funcional está na interpretação que, tanto o paciente quanto o médico, fazem dos sintomas para a estratificação; com isso, há diminuição da reprodutibilidade inter-observador. Ainda assim, a variação da classe funcional foi representativa de melhora de sobrevida em vários estudos, devendo ser utilizada na avaliação de rotina dos pacientes com HAP.¹⁰

O teste de caminhada de 6 minutos, o marcador funcional mais utilizado em ensaios clínicos, é um teste simples que se correlaciona com as variáveis hemodinâmicas e com os resultados obtidos no teste cardiopulmonar de esforço e ainda possui capacidade prognóstica em pacientes com HAP.^{44, 45}

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) avalia a capacidade física e funcional através das respostas globais e integradas dos sistemas envolvidos durante o exercício (sistema pulmonar e cardiovascular, circulatório, e muscular), mas não fornece informações específicas da função de cada diferente sistema ou órgão envolvido. Ele deve refletir o nível

de exercício relacionado às atividades físicas diárias, já que a maior parte dessas atividades é realizada em um nível submáximo de esforço. Além da HAP, o TC6M é indicado para medir a resposta dos pacientes com outras doenças cardíacas ou pulmonares submetidos a intervenções medicamentosas, ou ainda como fator prognóstico.^{22 28 44 46 47 48 49}

Apesar disso, é um teste que foi estudado principalmente em pacientes apresentando classe funcional III ou IV, ainda não sendo validado como um marcador em pacientes com uma doença menos avançada, com classe funcional I ou II.⁵⁰

O TC6M necessita ser realizado em um corredor de aproximadamente 30 metros de extensão, plano e livre de tráfego de pessoas, o que acaba por limitar seu uso rotineiro em vários serviços. O uso de distâncias menores diminui a reprodutibilidade do teste, entre outros motivos, pelo aumento no número de curvas a que o paciente é submetido.⁴⁶ Além disso, como o paciente caminha sozinho por todo o percurso, é bastante dificultado o estudo de intervenções concomitantes ao teste ou mesmo a suplementação de oxigênio, quando necessária.

Uma variação do TC6M é a sua realização na esteira, permitindo que a avaliação física possa continuar sendo simples, através do ato de caminhar, sem a limitação imposta pela necessidade de um corredor amplo e livre e/ou quando houver a necessidade de uma intervenção aguda.

A comparação do teste de caminhada em esteira por 6 minutos com o teste realizado no solo, por pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, evidenciou que o teste em esteira, embora não

comparável em termos de distância percorrida ao teste realizado em solo, é uma alternativa satisfatória na avaliação funcional dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Vários fatores, porém, devem ser considerados para a realização do teste em esteira, tais como: desenvolver ou não um protocolo de aumento de velocidade, a inclinação da esteira ou ainda deixar o ajuste da velocidade a critério do paciente ou do técnico responsável pelo exame.⁵¹

Em pacientes portadores de HAP, o uso de protocolos em esteira nunca foi estudado. O uso de um protocolo validado para a avaliação de intervenções agudas tem grande potencial de aplicabilidade clínica, principalmente no momento atual, quando novas modalidades terapêuticas, de diferentes classes farmacológicas têm sido desenvolvidas.

Objetivos

2.1. Objetivo Primário:

Validar um protocolo de caminhada de seis minutos em esteira, para avaliação de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

2.2. Objetivo Secundário:

Avaliar o efeito do óxido nítrico inalatório no teste de caminhada de seis minutos em esteira.

Métodos

3.1. População

Foram incluídos pacientes portadores de HAP acompanhados pelo ambulatório de Hipertensão Pulmonar do InCor, no período de abril de 2003 a janeiro de 2007.

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, de acordo com os critérios estabelecidos pela Terceira Conferência Mundial de Hipertensão Pulmonar^{5, 6}, que não estivessem em uso de qualquer medicação específica para hipertensão arterial pulmonar.

De acordo com o algoritmo proposto, todos os pacientes realizaram os seguintes exames para o diagnóstico de HAP:

- Radiografia de tórax – sem alteração no parênquima pulmonar;
- Angiotomografia de tórax – sem presença de trombos (a angiografia convencional foi reservada aos casos em que houve dúvida na interpretação da angiotomografia);
- Prova de função pulmonar – com capacidade vital forçada >65% e relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada > 70%.
- Ecocardiografia – evidenciando aumento da pressão sistólica do ventrículo direito (maior ou igual a 40 mmHg), sem sinais de disfunção esquerda ou de cardiopatia congênita;

- Ausência de sintomas compatíveis com apnéia obstrutiva do sono. Na presença de qualquer sinal clínico sugestivo, era solicitada uma polissonografia para confirmação diagnóstica;
- Determinação de fator anti-núcleo e fator reumatóide. No caso de positividade de qualquer um desses marcadores, a investigação reumatológica era estendida a fim de se identificar a associação com doenças do tecido conectivo;
- Sorologias negativas para hepatites B e C e HIV;
- Ultrassonografia de abdome e exame protoparasitológico para identificar o diagnóstico de esquistossomose.

Após a realização dessa abrangente investigação, todos os pacientes foram submetidos à avaliação hemodinâmica invasiva, como parte da rotina do Grupo de Hipertensão Pulmonar do Serviço de Pneumologia do InCor/HCFMUSP. Essa avaliação visava confirmar o caráter arterial do acometimento vascular pulmonar, confirmando assim a presença de HAP e, na ausência de quaisquer outras condições associadas, permitindo o diagnóstico de HAPI.

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com qualquer uma das seguintes condições:

- Uso de terapia específica para HAP, incluindo-se bloqueadores de canal de cálcio em altas doses, antagonistas dos receptores de endotelina, inibidores de fosfodiesterase-V ou ainda, análogos de prostaciclina;
- Incapacidade de deambular adequadamente para a realização de testes de caminhada de seis minutos;
- Não compreensão das instruções para a realização do teste de caminhada em esteira;
- Não aceitação dos termos do consentimento livre e esclarecido apresentado previamente ao início do estudo.

3.4. Desenho do estudo

O protocolo foi realizado em duas etapas:

- etapa preliminar (estudo piloto), na qual foi determinada a curva de aprendizado do protocolo de caminhada em esteira. Nesta etapa foram incluídos 14 pacientes;
- etapa de estudo, quando os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a realização, ou não, do teste agudo com óxido nítrico durante o cateterismo cardíaco direito, realizado durante a investigação inicial. Foram incluídos 59 pacientes nesta etapa, sendo 39 pacientes no

subgrupo que realizou teste agudo com óxido nítrico (grupo com NO) e 20 pacientes no subgrupo sem teste agudo (grupo sem NO).

Para a análise global do estudo, os pacientes que participaram da etapa preliminar foram incluídos no Grupo sem NO; desta forma, a amostra total do estudo foi de 73 pacientes, 39 no Grupo com NO e 34 no Grupo sem NO, conforme apresentado no algoritmo (Figura 2).

Figura 2: Desenho do estudo

*** Foram adicionados a este grupo, os pacientes que fizeram parte do estudo piloto, perfazendo assim o total de 34 pacientes neste grupo.**

3.5. Dados obtidos da avaliação inicial

3.5.1. Avaliação hemodinâmica invasiva

A avaliação hemodinâmica foi realizada com todos os pacientes respirando uma concentração de oxigênio de 24%, através de um sistema de máscara de Venturi (Hudson, Durham, North Caroline, USA) na posição supina. Um cateter de artéria pulmonar de 7F (Baxter Health Corporation, Irvine, CA, USA) foi introduzido em todos os pacientes. O débito cardíaco (DC) foi medido através da técnica de termodiluição; o índice cardíaco e a resistência vascular pulmonar indexada foram calculados dividindo o débito cardíaco e a resistência vascular pulmonar pela superfície corpórea respectivamente. Foi considerado como critério mínimo para o diagnóstico de HAP a presença de pressão média da artéria pulmonar (PAPm) superior a 25mmHg com pressão de oclusão da artéria pulmonar inferior a 15 mmHg, caracterizando assim o acometimento pré-capilar.

O teste agudo com vasodilatador foi realizado através da inalação de NO na concentração de 40 partes por milhão (ppm), acrescido ao oxigênio do sistema de Venturi por um período de 10 minutos; após estabilização, novas medidas hemodinâmicas eram realizadas para a avaliação da resposta.²³

Definiu-se como respondedores os pacientes que apresentaram, durante a inalação com NO, redução da pressão média da artéria pulmonar de pelo menos 10 mmHg, atingindo valores inferiores a 40 mmHg, com manutenção ou aumento do débito cardíaco.^{23 52}

Os pacientes que não foram submetidos ao teste agudo com vasodilatador apenas realizavam as medidas hemodinâmicas com a inalação de 24% de oxigênio no sistema de Venturi.

3.5.2. Avaliação da capacidade funcional

- Teste de caminhada de seis minutos no solo

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) no solo foi realizado seguindo as recomendações da American Thoracic Society ⁴⁶; sendo que a distância caminhada foi anotada mesmo que tenha ocorrido qualquer parada durante o teste.

- Avaliação da Classe Funcional:

A estratificação funcional dos pacientes foi realizada através da classificação da *New York Heart Association (NYHA)* ^{5, 10} modificada para hipertensão pulmonar, que se baseia na percepção do paciente e do médico em relação aos sintomas, podendo o paciente ser classificado em quatro categorias, conforme apresentado no abaixo (Quadro 3).

Quadro 3 – Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i> modificada para HP/ Organização Mundial de Saúde
<p>CLASSE I: pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou síncope.</p> <p>CLASSE II: pacientes com HP resultado em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.</p> <p>CLASSE III: pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.</p> <p>CLASSE IV: pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso e o desconforto aumenta em qualquer esforço.</p>

3.6. Rotina do Estudo

A coleta dos dados iniciou-se após a realização do cateterismo cardíaco direito e a realização do TC6M no solo. Após o esclarecimento ao paciente em relação ao estudo e sua assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, ele foi incluído no estudo.

3.6.1. Teste de caminhada de seis minutos na esteira:

Para realização deste teste, o paciente teve que caminhar durante seis minutos na esteira (Medtrack ST – Quinton, Seattle, Washington, USA), sem que houvesse alteração de inclinação.

Partia-se de uma velocidade de 2 km/h e, a cada 30 segundos, o paciente era questionado quanto à possibilidade de aumentar, manter ou diminuir a velocidade. Com a permissão do paciente, a velocidade era acrescida em 1km/h, não se permitindo que a velocidade máxima ultrapassasse 8km/h; caso o paciente desejasse, a velocidade era mantida ou diminuída em 0,5 km/h.

Antes do início e após o final do teste, foram verificados os valores de frequência respiratória (FR), saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SatO₂), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Ao longo do teste manteve-se a monitoração da FC e SatO₂. Ao término do teste, a distância percorrida era anotada.

Durante todo o período do teste os pacientes eram mantidos com um sistema de Venturi assegurando uma fração inspirada de oxigênio de 24% (Figura 3). Após um período de descanso de 15 minutos, proporcionando o

retorno dos parâmetros fisiológicos à condição basal (FC, FR, PAS, PAD e SatO_2), os pacientes eram submetidos a um segundo teste nas mesmas condições. Durante o período de descanso, os pacientes eram mantidos com o sistema de Venturi.

Figura 3 – Sistema de Venturi

Exemplo do sistema de Venturi acoplado a um paciente, durante o teste de caminhada de seis minutos em esteira. Seta preta: entrada do NO_i ; seta branca: entrada do oxigênio.

3.6.2. Etapa preliminar (estudo piloto)

Durante a etapa preliminar do protocolo, após um segundo período de descanso de 15 minutos, sob fração inspirada de oxigênio de 24% através do sistema de Venturi já mencionado, os pacientes foram submetidos a um terceiro teste de caminhada na esteira, partindo das mesmas condições basais. Esse terceiro teste foi realizado para a determinação da curva de aprendizado.

3.6.3. Teste com óxido nítrico inalatório

Os pacientes que haviam sido submetidos ao teste com NO durante o teste hemodinâmico invasivo (Grupo com NO), após a realização dos dois testes de caminhada na esteira apenas com oxigênio, realizaram um terceiro teste de caminhada, com a adição de NO inalatório ao sistema de Venturi, também na proporção de 40 ppm, como durante o teste hemodinâmico invasivo.

Após o segundo teste, seguia-se um segundo período de descanso de 15 minutos no qual o paciente permanecia com o sistema de Venturi a 24% adicionando-se, porém, inalação com NO na concentração de 40 ppm. Após esse período, o teste na esteira era repetido em vigência da inalação do NO pelo mesmo sistema, com a mesma concentração.

3.7. Análise Estatística

Os dados contínuos estão apresentados sob a forma de média $\pm$ desvio padrão, enquanto que os categóricos estão apresentados sob a forma de proporção. Para a análise de correlação entre as variáveis obtidas durante o teste de esteira e as demais variáveis de estudo (hemodinâmicas e teste de solo) foi utilizado o método de Pearson. Para a comparação entre os três testes realizados, foi utilizada análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. O teste de Bonferroni foi utilizado para a análise *post-hoc*. A descrição da sobrevida em função do tempo foi realizada através de curvas de Kaplan-Meyer. Após a estratificação da sobrevida em função da mediana da distância caminhada no teste de caminhada de seis minutos em esteira, as curvas foram comparadas através do teste de log-rank. Foram considerados como significativos, os valores de p menores que 0,05.

Resultados

As características clínicas dos 73 pacientes incluídos no estudo podem ser visualizadas na Tabela 1. A idade média, a predominância do sexo feminino e o grau de acometimento hemodinâmico estão de acordo com os dados previamente publicados sobre pacientes portadores de HAP.

Tabela 1 – Dados clínicos, funcionais e hemodinâmicos da amostra total.

	Amostra total n=73
Idade (anos)	40 ± 11
Sexo (F:M)	2,6 : 1
Classe funcional (I-II):(III-IV)	1 : 1,2
Pressão arterial sistêmica	
Sistólica (mmHg)	114 ± 12
Diastólica (mmHg)	81 ± 11
FR (rpm)	19 ± 6
FC (bpm)	88 ± 14
SatO ₂ (%)	95 ± 4
Distância no teste de caminhada de seis minutos	
Solo (m)	436 ± 127
Esteira (m)	372 ± 121
Dados Hemodinâmicos Invasivos	
PAD (mmHg)	10 ± 7
POAP (mmHg)	11 ± 4
PAP (mmHg)	60 ± 20
DC (l/min)	4,42 ± 1,64
RVP (woods)	13 ± 10
Diagnósticos	
HAPI	54% (39)
Esquistossomose	28% (20)
Doenças do tecido conectivo	11% (8)
Cardiopatias congênitas	7% (6)

F: feminino, M: Masculino, FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, SatO₂: Saturação arterial de oxigênio, PAD: pressão de átrio direito, POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar, PAP: pressão média da artéria pulmonar, DC: débito cardíaco, RVP: resistência vascular pulmonar, HAPI – Hipertensão arterial pulmonar idiopática.

Na tabela 2 é possível evidenciar os dados clínicos do grupo incluído na etapa preliminar (estudo piloto), que realizaram três testes na esteira, todos eles com oxigênio.

Tabela 2 – Dados clínicos, funcionais e hemodinâmicos - estudo piloto

	Estudo piloto n=14
Idade (anos)	36 ± 09
Sexo (F:M)	1 : 1
Classe funcional (I-II):(III-IV)	1,17 : 1
Pressão arterial sistêmica	
Sistólica (mmHg)	117 ± 9
Diastólica (mmHg)	81 ± 10
FR (rpm)	18 ± 3
FC (bpm)	88 ± 12
SatO ₂ (%)	96 ± 4
Distância no teste de caminhada de seis minutos	
Solo (m)	454 ± 106
Esteira (m)	338 ± 123
Dados Hemodinâmicos Invasivos	
PAD (mmHg)	8 ± 3
POAP (mmHg)	11 ± 4
PAP (mmHg)	48 ± 15
DC (l/min)	4,52 ± 1,27
RVP (woods)	8 ± 4

F: feminino, M: Masculino, FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, SatO₂: Saturação arterial de oxigênio, PAD: pressão de átrio direito, POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar, PAP: pressão média da artéria pulmonar, DC: débito cardíaco, RVP: resistência vascular pulmonar.

Para que fosse possível verificar a curva de aprendizado relacionada ao protocolo de caminhada proposto, foram realizadas três medidas em iguais condições, durante a etapa preliminar. A comparação das distâncias caminhadas em cada um dos testes de caminhada em esteira, apenas com a inalação de oxigênio a 24%, pode ser visualizada na Figura 4.

Figura 4 – Comparação das distâncias durante o estudo piloto.

Houve variação significativa da distância caminhada entre o teste 1 e o teste 2, o mesmo não se observando entre o teste 2 e o teste 3. Esse achado sugere que ocorra aprendizado do primeiro para o segundo teste; entretanto, não ocorre o mesmo entre o segundo e o terceiro testes (diferença não significativa). Em virtude desses resultados, na etapa de estudo, dois testes com oxigênio passaram a ser realizados para determinação da condição basal, sendo então escolhido o teste com a maior distância caminhada como referencial.

A Tabela 3 permite a visualização do comportamento das variáveis fisiológicas entre o início e o final do teste de caminhada de seis minutos em esteira, já considerando os 73 pacientes incluídos nas duas etapas do estudo.

Tabela 3 – Comportamento das variáveis fisiológicas entre o início e o fim do teste

Amostra total (n=73)	Inicial	Final
PAS (mmHg)	114 $\pm$ 12	123 $\pm$ 13
PAD (mmHg)	81 $\pm$ 11	88 $\pm$ 9
FR (rpm)	19 $\pm$ 4	30 $\pm$ 6
FC (bpm)	88 $\pm$ 14	108 $\pm$ 26
SatO ₂ (%)	95 $\pm$ 4	89 $\pm$ 8

PAS: pressão arterial sistólica sistêmica, PAD: pressão arterial diastólica sistêmica, FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, SatO₂: Saturação arterial de oxigênio.

Através dos dados obtidos, foi possível determinar se o protocolo de teste de caminhada de seis minutos desenvolvido na esteira caracterizou-se como um teste máximo ou submáximo. Considerando que a frequência cardíaca máxima de um indivíduo é determinada através da idade ⁵³ e utilizando os maiores valores de frequência cardíaca obtidos, verificou-se que, em média, atingiu-se 63 $\pm$ 13% da frequência cardíaca máxima esperada para a idade, concluindo-se, portanto, que o protocolo utilizado foi submáximo nessa amostra estudada.

A correlação entre a distância caminhada durante o teste de caminhada de seis minutos em esteira e os demais marcadores de gravidade utilizados na avaliação de pacientes com HAP evidenciou achados comparáveis aos previamente descritos para o teste de caminhada de seis minutos no solo. A correlação com a classe funcional pode ser visualizada na Figura 5.

Figura 5 – Correlação entre a distância na esteira e a classe funcional

Dentre as variáveis hemodinâmicas, a distância caminhada correlacionou-se apenas com o débito cardíaco (Figura 6); ainda assim, a correlação é tênue, não permitindo maiores interpretações.

Figura 6 – Correlação entre a distância na esteira e o débito cardíaco

Já a avaliação entre as distâncias caminhadas nos testes de seis minutos na esteira e no solo (Figura 7) evidenciou excelente correlação ($r=0,748$; $p<0,001$).

Figura 7 – Correlação entre as distâncias na esteira e no solo

A duração do estudo permitiu ainda a análise da sobrevida da amostra estudada. A sobrevida global dos 73 pacientes incluídos no estudo pode ser visualizada na Figura 8.

Figura 8 – Sobrevida global (73 pacientes)

A avaliação da sobrevida em função da distância caminhada foi realizada após a estratificação dos pacientes em função da mediana da distância caminhada no teste em esteira (377 m) e pode ser visualizada na Figura 9.

Figura 9 –Sobrevida dos pacientes em função da distância caminhada

Sobrevida global ao longo do período de estudo, de acordo com a distância caminhada no teste em esteira. ($p=0,049$, teste de log-rank)

Os pacientes que andaram mais de 377 metros apresentaram melhor sobrevida em relação aos que não atingiram tal valor de corte. A interpretação desse dado, entretanto, merece particular atenção. Ao longo do estudo, a disponibilidade terapêutica foi diferente em função da aprovação de diferentes medicamentos pelas agências reguladoras e pelos protocolos clínicos ou mesmo programas governamentais existentes no serviço. Além disso, por se tratar do primeiro estudo com tal protocolo, o valor de corte determinado necessita ainda de validação em um grupo diferente de indivíduos com HAP. De toda forma, a associação da distância caminhada com a sobrevida sugere que o protocolo utilizado permite avaliar a gravidade da HAP.

Da amostra total (n=73), trinta e nove pacientes foram incluídos no Grupo com NO, por terem realizado teste agudo com vasodilatador durante o cateterismo cardíaco direito. Neste grupo, o terceiro teste de caminhada foi realizado com a inalação concomitante de NO (40ppm). As características clínicas e hemodinâmicas do grupo com NO podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados clínicos e hemodinâmicos do grupo com NO.

	Grupo com NO (n=39)	
Idade (anos)	39 ± 13	
Sexo (F:M)	2,9 : 1	
Classe funcional (I-II):(III-IV)	1 : 1,3	
PAS (mmHg)	115 ± 13	
PAD (mmHg)	81 ± 12	
FR (rpm)	19 ± 5	
FC (bpm)	89 ± 14	
SatO ₂ (%)	95 ± 4	

Dados hemodinâmicos Invasivos	<i>Pré NO</i>	<i>Pós NO</i>
PAP (mmHg)	64 ± 21	52 ± 21
DC (l/min)	4,42 ± 1,64	4,77 ± 1,66
RVP (woods)	13 ± 10	9 ± 7

F: feminino, M: Masculino,

PAS: pressão arterial sistólica sistêmica, PAD: pressão arterial diastólica sistêmica,

FR: frequência respiratória, FC: frequência cardíaca, SatO₂: Saturação arterial de oxigênio,

PAP: pressão média da artéria pulmonar, DC: débito cardíaco, RVP: resistência vascular pulmonar.

Apesar da pressão média da artéria pulmonar, débito cardíaco e resistência vascular pulmonar terem sofrido alteração com a utilização do NO inalatório, as variações não têm significância estatística.

Já em relação ao teste de caminhada em esteira, a comparação entre as distâncias caminhadas e, portanto, o efeito do NO, está demonstrada na Figura 10.

Figura 10 – Comparação das distâncias no grupo com NO (n=39).

É possível verificar que do primeiro para o segundo teste há aumento significativo da distância caminhada, tal qual se havia observado no estudo piloto. A adição de NO inalatório, entretanto, não conferiu variação significativa da distância caminhada, de forma análoga ao que se observou nas variáveis hemodinâmicas durante o cateterismo.

Todavia, ao se correlacionar as variações hemodinâmicas decorrentes da inalação de NO durante o cateterismo, com a variação da distância caminhada no teste em esteira em decorrência também da inalação de NO, observam-se associações significativas. Na Figura 11, visualiza-se a correlação entre a variação da distância caminhada e a variação da pressão média da artéria pulmonar, em função da inalação de NO; achados análogos podem ser descritos para a variação da resistência vascular pulmonar ($r=-0,365$, $p<0,05$).

Figura 11 – Correlação entre variação da distância na esteira e variação da PAPm(%)

Apesar de tênue, a correlação positiva entre o efeito do NO na avaliação hemodinâmica e no teste de caminhada de seis minutos sugere o potencial do protocolo utilizado na avaliação de intervenções agudas.

Discussão

Esse foi o primeiro estudo a validar um protocolo de caminhada em esteira para a avaliação de pacientes com hipertensão arterial pulmonar e foi consequência da necessidade crescente de marcadores que permitam avaliar gravidade, prognóstico e resposta terapêutica de pacientes portadores de HAP.

Este estudo propõe um novo marcador funcional, o teste de caminhada de seis minutos na esteira. Uma alternativa de avaliação funcional através do ato de caminhar em situações em que haja pouco espaço e/ou necessidade de monitorização do paciente. Esta ferramenta foi capaz de se relacionar com os demais marcadores funcionais, com os hemodinâmicos e capaz de prever sobrevida de pacientes com HAP.

Uma característica importante deste estudo reside no fato que o diagnóstico de todos os pacientes se deu através de método invasivo, garantindo assim a acurácia diagnóstica.

Os valores demográficos e a gravidade hemodinâmica da população estudada é similar a de outras populações de pacientes com HAP descritas na literatura.^{22 23 44 49} Do total de setenta e três pacientes com HAP, 54% apresentava HAP idiopática, 7% associado a cardiopatias congênitas, 11% a doenças do tecido conectivo e 28% a esquistossomose. Essa proporção de pacientes com esquistossomose era esperada devido à prevalência desta doença em nosso país e pode justificar a proporção de pacientes classe funcional I/II encontrada em nossa amostra. Embora a esquistossomose não fizesse parte da classificação de pacientes com HAP, segundo o simpósio

internacional de hipertensão pulmonar,⁵ decidimos incluir os pacientes com esse diagnóstico porque era defendida pelo grupo de hipertensão pulmonar do HCFMUSP que tal deveria ser a classificação da hipertensão pulmonar associada à esquistossomose; tanto que no último simpósio mundial, realizado em 2008 em Dana Point, EUA, houve a alteração da classificação nesse sentido (dados não publicados), incluindo a esquistossomose dentre as causas de acometimento arterial do sistema vascular pulmonar.

Apesar desta característica peculiar da amostra, observou-se ainda maior proporção de pacientes estratificados como classe funcional III e IV, o que evidencia a demora no diagnóstico da HAP, mesmo em um momento com maior disponibilidade terapêutica. Estima-se ainda um período de 2 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico da HAP.¹⁰

O teste de caminhada de seis minutos é uma ferramenta útil e amplamente utilizada para avaliação da capacidade funcional de pacientes com disfunção pulmonar ou cardíaca, inclusive os com HAP, sendo capaz de prever a eficácia de intervenções terapêuticas, sobrevida e prognóstico destes pacientes.^{22 39 42}

Entretanto uma de suas maiores limitações deve-se ao fato da necessidade de um espaço físico adequado para sua realização, estando sua reprodutibilidade diretamente relacionada à área utilizada na sua execução.⁴⁶

Ao se desenvolver um protocolo de caminhada na esteira, pretendeu-se tornar o teste de caminhada ainda mais disponível, em especial em situações onde não houvesse disponibilidade de espaço, mas sem perder

uma de suas principais características que é a de refletir, em um ato simples, as atividades cotidianas dos pacientes, simulando assim suas limitações diárias. O caminhar em uma esteira aumenta ainda a capacidade de monitorização do paciente; ainda que se considere a existência de sistemas de telemetria, os mesmos ainda não são amplamente disponíveis o que dificulta qualquer procedimento de monitorização durante a realização de um teste de caminhada no solo.

Havia a necessidade inicial de determinar a existência ou não de aprendizado com a realização repetida do protocolo. Em estudo anterior, realizado com pacientes com DPOC⁵¹ caminhando também em esteira, evidenciou-se a necessidade de realizar o teste pelo menos duas vezes para que um valor reprodutível pudesse ser atingido. Achados semelhantes foram descritos para o teste de caminhada em solo, razão pela qual se considera necessária a realização de um primeiro teste em pacientes que nunca realizaram o teste anteriormente, para aumentar a reprodutibilidade do mesmo.⁴⁶ Para tal determinação, optamos por realizar a etapa preliminar de nosso estudo. Nessa etapa ficou claro o aprendizado entre o primeiro e o segundo teste, com tendência de estabilização no terceiro teste. Embora tenhamos incluído um número reduzido de pacientes nessa etapa, os resultados encontrados foram compatíveis com o padrão de aprendizado mencionado para outros testes de caminhada.^{46 51} Desta forma, passamos a utilizar a melhor medida entre os dois primeiros testes como valor de distância caminhada em esteira para as demais comparações e correlações.

A distância obtida no protocolo da esteira correlacionou-se com a classificação funcional para pacientes com HAP, um dos marcadores funcionais amplamente utilizados na literatura.^{10 46 54} Assim, os pacientes que apresentaram maior limitação funcional foram os que obtiveram um menor desempenho durante o protocolo na esteira, de forma semelhante aos estudos com o teste de caminhada em solo, nesta população.⁴⁴ Merece comentário a presença em nossa amostra, de um indivíduo em classe funcional IV que caminhou mais de 500 metros; esse indivíduo é classificado dessa forma porque refere múltiplos episódios de síncope e dor torácica tendo apresentado também um episódio de hemoptise; todos, sinais de gravidade da doença, independente da capacidade funcional para a caminhada.

Os valores hemodinâmicos obtidos através do cateterismo cardíaco direito são medidas importantes por estratificarem a gravidade da doença, predizerem tratamento e sobrevida dos pacientes com HAP.^{5 10 50 54} A distância percorrida no protocolo de caminhada em esteira correlacionou-se com os valores hemodinâmicos, particularmente com o débito cardíaco e com a resistência vascular pulmonar. É interessante notar que o grau de correlação obtido é muito próximo do anteriormente descrito para o teste de caminhada de seis minutos em solo,⁴⁴ evidenciando que o padrão hemodinâmico, embora não explique totalmente os achados das avaliações com testes de caminhada, está diretamente ligado a eles no que diz respeito à gravidade da HAP.

Além da correlação com a classe funcional e com a hemodinâmica, a distância percorrida na esteira se correlacionou também com a distância percorrida no teste em solo. Isto demonstra que o teste da esteira, como o teste de solo é capaz de mensurar a capacidade funcional dos indivíduos pelo simples ato de caminhar; um teste, porém, não substitui o outro. No teste da esteira a distância caminhada foi menor que em solo; esta característica se deve a diversos fatores, dentre eles a necessidade de coordenação entre membros superiores e inferiores para caminhar sob um protocolo de velocidade não determinado pelo indivíduo; o próprio uso da esteira, que é um instrumento estranho à maior parte dos pacientes incluídos; e a limitação da velocidade máxima, para que o teste da esteira permanecesse como teste submáximo, tal qual o teste em solo. Ressalta-se, portanto, que a distância caminhada em esteira, de acordo com nosso protocolo, não pode ser comparada com a distância obtida no teste de caminhada de seis minutos em solo; ambos os testes avaliam a capacidade funcional de forma similar, mas não idêntica.

Nosso estudo permitiu ainda avaliar a capacidade prognóstica do protocolo de caminhada em esteira desenvolvido. Os pacientes que percorreram distâncias superiores à determinada pela mediana (377m) apresentaram melhor prognóstico que aqueles que andaram menos. Embora vários fatores possam ter tido potencial influência sobre esse valor de corte, como, por exemplo, a disponibilidade heterogênea de tratamento ao longo do tempo de estudo, essa associação com a sobrevida de pacientes com HAP reforça a capacidade do teste de caminhada em esteira de refletir a

gravidade da doença para essa população de pacientes. Um outro ponto que deve ser considerado é que o protocolo proposto apenas estudou pacientes com hipertensão arterial pulmonar e os dados e conclusões apresentados para este tipo de população, em especial para sobrevida, não podem ser extrapolados para outras situações clínicas até que avaliações específicas sejam realizadas com a utilização do mesmo protocolo.

A literatura é bastante rica no que diz respeito ao uso de vasodilatadores específicos para a circulação pulmonar e seus efeitos hemodinâmicos, mais especificamente quanto ao impacto sobre a pressão média da artéria pulmonar, sobre o débito cardíaco e sobre a resistência vascular pulmonar.^{26 28 29 55} Porém apenas um estudo comparou o desempenho físico pré e pós o uso agudo de vasodilatador⁵⁶ através do teste cardiorrespiratório, mostrando uma melhora do VO₂máx e do tempo de exercício com o uso do iloprost. No presente estudo, o NO, um gás seletivo para verificar a vasorreatividade pulmonar foi utilizado em um teste funcional simples e de fácil realização. Desta forma foi possível verificar que, embora não houvesse alteração significativa na distância percorrida com o uso do NO, houve uma correlação da variação da distância caminhada na esteira com a variação hemodinâmica decorrente do uso de NO, ou seja, a magnitude da variação na distância caminhada sob efeito do NO tem direta correlação com a magnitude da variação nas medidas hemodinâmicas induzidas pela mesma dose inalada de NO. Esse dado sugere que o teste de caminhada em esteira seja capaz de refletir intervenções terapêuticas, pelo menos no que diz respeito a seu efeito agudo. É necessário ainda

evidenciar que o protocolo descrito seja capaz de refletir mudanças relacionadas a intervenções terapêuticas de médio e longo prazo, como já foi demonstrado para o teste de caminhada de seis minutos no solo.^{39 42}

Conclusões

O teste de caminhada de seis minutos em esteira é útil, com o protocolo utilizado, na avaliação de pacientes com hipertensão arterial pulmonar uma vez que se correlaciona com os demais marcadores de gravidade clínicos e hemodinâmicos e é associado ao prognóstico.

As alterações relacionadas à adição do óxido nítrico inalatório, durante o teste de caminhada de seis minutos em esteira, embora não significativas em relação à condição basal, guardam correlação com as alterações hemodinâmicas aferidas durante o teste agudo com o óxido nítrico inalatório.

Referências

1. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, Primary pulmonary hypertension. *Lancet*, 1998. 352(9129): p. 719-25.
2. Coppola, E.D., The discovery of the pulmonary circulation: a new approach. *Bull Hist Med*, 1957. 31(1): p. 44-77.
3. Dresdale, D.T., M. Schultz, and R.J. Michtom, Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med*, 1951. 11(6): p. 686-705.
4. Rubin, L.J., Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1997. 336(2): p. 111-7.
5. Simonneau, G., N. Galie, L.J. Rubin, D. Langleben, W. Seeger, G. Domenighetti, S. Gibbs, D. Lebrec, R. Speich, M. Beghetti, S. Rich, and A. Fishman, Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 5S-12S.
6. McLaughlin, V.V. and M.D. McGoon, Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2006. 114(13): p. 1417-31.
7. Galie, N., A. Torbicki, R. Barst, P. Dartevelle, S. Haworth, T. Higenbottam, H. Olschewski, A. Peacock, G. Pietra, L.J. Rubin, G. Simonneau, S.G. Priori, M.A. Garcia, J.J. Blanc, A. Budaj, M. Cowie, V. Dean, J. Deckers, E.F. Burgos, J. Lekakis, B. Lindahl, G. Mazzotta, K. McGregor, J. Morais, A. Oto, O.A. Smiseth, J.A. Barbera, S. Gibbs, M. Hoeper, M. Humbert, R. Naeije, and J. Pepke-Zaba, Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

- of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004. 25(24): p. 2243-78.
8. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, M. Bertocchi, G. Habib, V. Gressin, A. Yaici, E. Weitzenblum, J.F. Cordier, F. Chabot, C. Dromer, C. Pison, M. Reynaud-Gaubert, A. Haloun, M. Laurent, E. Hachulla, and G. Simonneau, Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(9): p. 1023-30.
 9. Barst, R.J., M. McGoon, A. Torbicki, O. Sitbon, M.J. Krowka, H. Olschewski, and S. Gaine, Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 40S-47S.
 10. Souza R, C.A., Pedra CA, Jardim C, Watge D, Campos FT, Meyer G, Arakaki JSO, Andrade LEC, Terra Filho M, Sampaio-Barros P, Maciel R, Menna-Barreto SS, Amado V, Gomes WJ,, Ditretrizes Brasileiras para o Manejo da Hipertensão Pulmonar. *J Bras Pneumol*, 2005. 31: p. p. S1-S31.
 11. Humbert, M., O. Sitbon, and G. Simonneau, Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2004. 351(14): p. 1425-36.
 12. Pietra, G.G., F. Capron, S. Stewart, O. Leone, M. Humbert, I.M. Robbins, L.M. Reid, and R.M. Tuder, Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 25S-32S.

13. Humbert, M., N.W. Morrell, S.L. Archer, K.R. Stenmark, M.R. MacLean, I.M. Lang, B.W. Christman, E.K. Weir, O. Eickelberg, N.F. Voelkel, and M. Rabinovitch, Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 13S-24S.
14. Montani, D., R. Souza, C. Binkert, W. Fischli, G. Simonneau, M. Clozel, and M. Humbert, Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2007. 131(1): p. 101-8.
15. Giaid, A. and D. Saleh, Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1995. 333(4): p. 214-21.
16. Christman, B.W., C.D. McPherson, J.H. Newman, G.A. King, G.R. Bernard, B.M. Groves, and J.E. Loyd, An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992. 327(2): p. 70-5.
17. Loscalzo, J., Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992. 327(2): p. 117-9.
18. Giaid, A., M. Yanagisawa, D. Langleben, R.P. Michel, R. Levy, H. Shennib, S. Kimura, T. Masaki, W.P. Duguid, and D.J. Stewart, Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1993. 328(24): p. 1732-9.
19. Eddahibi, S., C. Guignabert, A.M. Barlier-Mur, L. Dewachter, E. Fadel, P. Darteville, M. Humbert, G. Simonneau, N. Hanoun, F. Saurini, M.

- Hamon, and S. Adnot, Cross talk between endothelial and smooth muscle cells in pulmonary hypertension: critical role for serotonin-induced smooth muscle hyperplasia. *Circulation*, 2006. 113(15): p. 1857-64.
20. Perros, F., P. Dorfmüller, R. Souza, I. Durand-Gasselin, V. Godot, F. Capel, S. Adnot, S. Eddahibi, M. Mazmanian, E. Fadel, P. Herve, G. Simonneau, D. Emilie, and M. Humbert, Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007. 29(5): p. 937-43.
 21. Peacock, A.J., Primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 1999. 54(12): p. 1107-18.
 22. Rubin, L.J., D.B. Badesch, R.J. Barst, N. Galie, C.M. Black, A. Keogh, T. Pulido, A. Frost, S. Roux, I. Leconte, M. Landzberg, and G. Simonneau, Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002. 346(12): p. 896-903.
 23. Costa, E.L., C. Jardim, H.B. Bogossian, M.B. Amato, C.R. Carvalho, and R. Souza, Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: evaluation of two response criteria. *Vascul Pharmacol*, 2005. 43(3): p. 143-7.
 24. Galie, N., W. Seeger, R. Naeije, G. Simonneau, and L.J. Rubin, Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 81S-88S.

25. Rich, S., M. Seidlitz, E. Dodin, D. Osimani, D. Judd, D. Genthner, V. McLaughlin, and G. Francis, The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*, 1998. 114(3): p. 787-92.
26. Sitbon, O., M. Humbert, J.L. Jagot, O. Taravella, M. Fartoukh, F. Parent, P. Herve, and G. Simonneau, Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 1998. 12(2): p. 265-70.
27. Souza, R., H.B. Bogossian, M. Humbert, C. Jardim, R. Rabelo, M.B. Amato, and C.R. Carvalho, N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2005. 25(3): p. 509-13.
28. Channick, R.N., J.W. Newhart, F.W. Johnson, P.J. Williams, W.R. Auger, P.F. Fedullo, and K.M. Moser, Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest*, 1996. 109(6): p. 1545-9.
29. Ricciardi, M.J., B.P. Knight, F.J. Martinez, and M. Rubenfire, Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(4): p. 1068-73.
30. Sitbon, O., F. Brenot, A. Denjean, A. Bergeron, F. Parent, R. Azarian, P. Herve, B. Raffestin, and G. Simonneau, Inhaled nitric oxide as a

screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151(2 Pt 1): p. 384-9.

31. Hoeper, M.M., M. Schwarze, S. Ehlerding, A. Adler-Schuermeyer, E. Spiekerkoetter, J. Niedermeyer, M. Hamm, and H. Fabel, Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med*, 2000. 342(25): p. 1866-70.
32. Barst, R.J., L.J. Rubin, W.A. Long, M.D. McGoon, S. Rich, D.B. Badesch, B.M. Groves, V.F. Tapson, R.C. Bourge, B.H. Brundage, and et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): p. 296-302.
33. Galie, N., H.A. Ghofrani, A. Torbicki, R.J. Barst, L.J. Rubin, D. Badesch, T. Fleming, T. Parpia, G. Burgess, A. Branzi, F. Grimminger, M. Kurzyna, and G. Simonneau, Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005. 353(20): p. 2148-57.
34. Souza, R., C. Jardim, C. Julio Cesar Fernandes, M. Silveira Lapa, R. Rabelo, and M. Humbert, NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*, 2007. 101(1): p. 69-75.
35. D'Alonzo, G.E., R.J. Barst, S.M. Ayres, E.H. Bergofsky, B.H. Brundage, K.M. Detre, A.P. Fishman, R.M. Goldring, B.M. Groves,

- J.T. Kernis, and et al., Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991. 115(5): p. 343-9.
36. Leuchte, H.H., M. Holzapfel, R.A. Baumgartner, C. Neurohr, M. Vogeser, and J. Behr, Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2005. 128(4): p. 2368-74.
 37. Torbicki, A., M. Kurzyna, P. Kuca, A. Fijalkowska, J. Sikora, M. Florczyk, P. Pruszczyk, J. Burakowski, and L. Wawrzynska, Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2003. 108(7): p. 844-8.
 38. Nagaya, N., M. Uematsu, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, N. Nakanishi, M. Yamagishi, T. Kunieda, and K. Miyatake, Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(2): p. 487-92.
 39. Souza, R., C. Jardim, B. Martins, F. Cortopassi, M. Yaksic, R. Rabelo, and H. Bogossian, Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin*, 2005. 21(6): p. 907-11.
 40. Leuchte, H.H., M. Holzapfel, R.A. Baumgartner, I. Ding, C. Neurohr, M. Vogeser, T. Kolbe, M. Schwaiblmair, and J. Behr, Clinical

significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(5): p. 764-70.

41. Nagaya, N., T. Nishikimi, M. Uematsu, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Kakishita, K. Fukushima, Y. Okano, N. Nakanishi, K. Miyatake, and K. Kangawa, Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000. 102(8): p. 865-70.
42. Souza, R., B.C. Martins, C. Jardim, F. Cortopassi, C.J. Fernandes, T. Pulido, and J. Sandoval, Effect of sitaxsentan treatment on quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract*, 2007. 61(1): p. 153-6.
43. Sitbon, O., V. Gressin, R. Speich, P.S. Macdonald, M. Opravil, D.A. Cooper, T. Fourme, M. Humbert, J.F. Delfraissy, and G. Simonneau, Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(11): p. 1212-7.
44. Miyamoto, S., N. Nagaya, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Fujita, N. Nakanishi, and K. Miyatake, Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(2 Pt 1): p. 487-92.
45. Paciocco, G., F.J. Martinez, E. Bossone, E. Pielsticker, B. Gillespie, and M. Rubenfire, Oxygen desaturation on the six-minute walk test

- and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2001. 17(4): p. 647-52.
46. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 111-7.
 47. Marin, J.M., S.J. Carrizo, M. Gascon, A. Sanchez, B. Gallego, and B.R. Celli, Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(6): p. 1395-9.
 48. Sciurba, F., G.J. Criner, S.M. Lee, Z. Mohsenifar, D. Shade, W. Slivka, and R.A. Wise, Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(11): p. 1522-7.
 49. Barst, R.J., S. Rich, A. Widlitz, E.M. Horn, V. McLaughlin, and J. McFarlin, Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest*, 2002. 121(6): p. 1860-8.
 50. Hoeper, M.M., R.J. Oudiz, A. Peacock, V.F. Tapson, S.G. Haworth, A.E. Frost, and A. Torbicki, End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 48S-55S.
 51. Stevens, D., E. Elpern, K. Sharma, P. Szidon, M. Ankin, and S. Kesten, Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(5 Pt 1): p. 1540-3.

52. Sitbon, O., M. Humbert, X. Jais, V. Loos, A.M. Hamid, S. Provencher, G. Garcia, F. Parent, P. Herve, and G. Simonneau, Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005. 111(23): p. 3105-11.
53. Tanaka, H., K.D. Monahan, and D.R. Seals, Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(1): p. 153-6.
54. Rubin, L.J., Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004. 126(1 Suppl): p. 4S-6S.
55. Michelakis, E.D., W. Tymchak, M. Noga, L. Webster, X.C. Wu, D. Lien, S.H. Wang, D. Modry, and S.L. Archer, Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2003. 108(17): p. 2066-9.
56. Wensel, R., C.F. Opitz, R. Ewert, L. Bruch, and F.X. Kleber, Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000. 101(20): p. 2388-92.