GLAUCIA ITAMARO HEIDEN

**Avaliação dos mecanismos determinantes de
limitação ao esforço e da capacidade de exercício
em pacientes com histiocitose pulmonar de
células de Langerhans**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Bruno Guedes Baldi

Coorientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Heiden, Glaucia Itamaro

Avaliação dos mecanismos determinantes de
limitação ao esforço e da capacidade de exercício em
pacientes com histiocitose pulmonar de células de
Langerhans / Glaucia Itamaro Heiden. -- São Paulo,
2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientador: Bruno Guedes Baldi.

Coorientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Histiocitose de células de
Langerhans 2.Doenças pulmonares intersticiais
3.Testes de função respiratória 4.Teste de esforço
5.Hipertensão pulmonar 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-301/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Chico, Teresa, Greice e Antoninho.

Agradecimentos

Aos meus pais, Francisco Carlos Heiden e Teresinha Itamaro Heiden, por absolutamente tudo: do sopro da vida ao amor incondicional. Ao meu pai, pela prioridade à educação colocada na rotina desde que me conheço por gente, e por nunca ter deixado de acreditar na minha capacidade e de apoiar meus sonhos, ensinando-me resiliência e coragem. À minha mãe, sempre presente e disposta, por me ensinar força, honestidade, caráter e espiritualidade.

À minha irmã, Greice Itamaro Heiden, alma gêmea, parceira incontestável de vida e a razão que equilibra minha emoção. Este "trabalho de medicina" também é teu.

Às crianças amadas da minha vida: meu sobrinho Antonio e minha afilhada Laura, por encherem meu coração de orgulho com muita doçura.

Às famílias Itamaro e Heiden, em especial aos saudosos tia Hilda, Vó Noca e Vô Pedro - que sonhou em ter uma neta médica, muito antes de eu nascer.

Às minhas amigas(os) de vida, que felizmente não são poucos, cada um único e incrível do seu jeito, em especial: Alessandra, Aline, Eduardo, Fernanda, Jana, Juliana Antonioli, Livia Mileo, Luana, Marcela, Mariana Itamaro, Mariana Martins, Monique e Nádia.

Às amigas que me acolheram em São Paulo como irmãos e dividiram comigo seus sonhos e suas famílias: Francisca, Juliana Pinaffi, Priscila e Samia.

Às novas amigades, cuja sintonia independe do tempo: Ana Elisa, Carolina, Denise, Flávia Froio, Flávia Ricci, Ivanna, Janaína, Livia Melo, Maria Eugênia, Milena, Nayara, Paula, Sheila, Viviane e Yuri.

À turma de medicina da UFSC 2004.1 e da residência em clínica médica HU-UFSC 2010-12 em especial: Adriana, Aline Lino, Ana Laura, Bruno, Camila Witeck, Carla, Caroline, Daniela, Elizabeth Buss, Evandro, Luiza, Maria Cecília, Maria Fernanda, Rodrigo, Simone Alves e Simone Bertoldi.

Todos vocês foram importantes e construíram um pouco da Glaucia que iniciou este projeto. Para concluí-lo, entretanto, contei com a ajuda de muitas pessoas incríveis.

Por isso, agradeço:

Aos Pneuminhos, os primeiros amigos que a pneumologia deu a mim, pelos 2 anos intensos que passamos juntos: Alexandre, Bianca, Celso, Felipe Nominando, Felipe Xavier, Guilherme, Manuela, Osmar e Thiago. Aos amigos trazidos pela especialidade como Caroline Nappi, Evelise, Silvia e Susana em especial aqueles com os quais tenho o prazer de trabalhar até hoje: Blenda, Felipe Nominando, Livia Bissoli, Marcela, Melissa, Ozeas e Ulisses.

Ao melhor orientador que eu poderia ter, Dr. Bruno Guedes Baldi, exemplo de excelência, paciência e resiliência, para sempre minha referência acadêmica e pneumológica, e que atuou como parceiro, dividindo tarefas em todos os momentos.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Rogério Souza, exemplo de oratória e liderança, pelos ensinamentos e brilhantismo como especialista e professor.

A todos os funcionários do departamento de Pneumologia do Incor/HC-FMUSP, em especial Dra. Teresa, as técnicas de função pulmonar Maria de Jesus, Fabiane e Edilene, as secretárias Solange e Lúcia e os preceptores Andréia, Ellen, Felipe e Rafael, pela disponibilidade e gentileza na realização de seus trabalhos.

Aos médicos do grupo de doenças pulmonares intersticiais, em especial Prof. Dr. Carlos Carvalho, Prof. Dr. Ronaldo Kairalla, Dr. Bruno Baldi, Daniel, Fabio, Martina e as amigas queridas Dra. Carolina Salim e Dra. Mariana Araújo, pelos ensinamentos, convívio agradável durante a complementação e ajuda prática na coleta de dados.

Aos médicos do grupo de circulação pulmonar, em especial Dr. Caio Fernandes e os amigos queridos: Dra. Francisca Gavilanes pela consultoria em hipertensão pulmonar; José Leonidas pelos cateterismos e Juliana Sobral, pelos ecocardiogramas e consultoria em cardiologia.

Aos médicos do grupo de função pulmonar, em especial Dr. João Marcos, Dr. André Albuquerque, Fernando e Ana Luiza e aos mais dispostos e gentis consultores em fisiologia pulmonar: os amigos Alexandre, Osmar e Thiago.

Aos pacientes, que foram fundamentais e o objetivo final de todo o projeto, pela disponibilidade.

Muitíssimo obrigada!

Normatização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	Introdução	1
1.1	Histiocitose pulmonar de células de Langerhans	2
1.1.1	Considerações iniciais	2
1.1.2	Epidemiologia	2
1.1.3	Fisiopatologia.....	3
1.1.4	Quadro clínico.....	4
1.1.5	Radiologia.....	5
1.1.6	Função pulmonar.....	6
1.1.7	Diagnóstico	7
1.1.8	Tratamento.....	8
1.1.9	História natural e prognóstico	9
1.1.10	Hipertensão pulmonar.....	9
1.1.11	Exercício	13
1.1.11.1	Teste de caminhada de seis minutos.....	13
1.1.11.2	Teste cardiopulmonar de exercício	13
1.1.12	Racional do estudo.....	18
2	Hipótese do estudo.....	19
3	Objetivos	21
3.1	Primário	22
3.2	Secundários	22
4	Métodos	23
4.1	População	24
4.2	Amostra	24
4.3	Aprovação, financiamento e registro da pesquisa	24

4.4	Crêterios de inclusão	25
4.5	Crêterios de exclusão	25
4.6	Delineamento do estudo.....	25
4.7	Avaliações	25
4.8	Análise Estatística	31
5	Resultados.....	33
6	Discussão	58
7	Conclusões.....	69
8	Referências.....	71
9	Anexos	86
Anexo 1 -	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	87
Anexo 2 -	<i>Modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>	90
Anexo 3 -	�ndice de dispneia basal de Mahler (BDI)	91
Anexo 4 -	<i>Short-Form Health Survey-36 (SF-36)</i>	93
Anexo 5 -	Escala de Borg modificada	98
Anexo 6 -	Protocolo de incremento de velocidade no TCPE	99
Anexo 7 -	Características gerais e TC6M por paciente.....	100
Anexo 8 -	Dados do TCPE por paciente	101
Anexo 9 -	Dados da prova de função pulmonar por paciente	103
Anexo 10 -	Dados de ecocardiograma transtorácico e CCD por paciente (quando presente)	104

Listas

SIGLAS E SÍMBOLOS

AUC:	área sob a curva
BDI:	índice de dispneia basal
BNP:	peptídeo natriurético do tipo B
bpm:	batimentos por minuto
CAPPesq:	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCD:	cateterismo cardíaco direito
CI:	capacidade inspiratória
CL:	células de Langerhans
CPT:	capacidade pulmonar total
CRF:	capacidade residual funcional
CVF:	capacidade vital forçada
DC:	débito cardíaco
DLCO:	capacidade de difusão do monóxido de carbono
DP:	desvio padrão
DPI:	doenças pulmonares intersticiais
DPOC:	doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG:	eletrocardiograma
FAC	fração de alteração da área do VD
FAPESP:	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FC:	frequência cardíaca
FDG-PET/CT:	tomografia por emissão de pósitron com fluordeoxiglicose
FEVE:	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FPI:	fibrose pulmonar idiopática
FR:	frequência respiratória
HAP:	hipertensão arterial pulmonar
HCFMUSP:	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCL:	histiocitose de células de Langerhans

HD:	hiperinsuflação dinâmica
HIV:	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HP:	hipertensão pulmonar
HPCL:	histiocitose pulmonar de células de Langerhans
IC:	Intervalo de confiança
IMC:	índice de massa corpórea
irpm:	incursões respiratórias por minuto
Kg:	kilograma
LA:	limiar anaeróbio
LAM:	linfangioleiomiomatose
LBA:	lavado broncoalveolar
mg/dL:	miligramas por decilitros
min:	minuto
ml:	mililitros
mmHg:	milímetros de mercúrio
mmii:	membros inferiores
mMRC:	<i>Modified Medical Research Council Dyspnea Scale</i>
m ² :	metro quadrado
m/a:	maços-ano
m/s:	metros por segundo
PA:	pressão arterial
PaO ₂ :	pressão arterial de oxigênio
P _{ET} CO ₂ :	pressão expirada de dióxido de carbono
PAP:	pressão de artéria pulmonar
PAPm:	pressão de artéria pulmonar média
POAP:	pressão de oclusão da artéria pulmonar
PSAP:	pressão sistólica da artéria pulmonar
r:	coeficiente de correlação de Pearson
RER:	quociente respiratório
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
RVP:	resistência vascular pulmonar
SF-36:	<i>Short-Form Health Survey-36</i>
SpO ₂ :	saturação periférica de oxigênio
TAPSE:	excursão sistólica plana do anel tricuspídeo

TCAR:	tomografia computadorizada de tórax de alta resolução
TC6M:	teste de caminhada de seis minutos
TCLE:	termo de consentimento livre e esclarecido
TCPE:	teste cardiopulmonar de exercício
VD:	ventrículo direito
VS:	volume sistólico
VEF ₁ :	volume expiratório forçado no primeiro segundo
V _E :	ventilação-minuto
$\dot{V}O_2$:	consumo de oxigênio
$\dot{V}O_2$ pico:	consumo de oxigênio no pico do exercício
$\dot{V}CO_2$ pico:	produção de dióxido de carbono no pico do exercício
V _E / $\dot{V}CO_2$:	Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono
<i>Slope</i> V _E / $\dot{V}CO_2$:	inclinação da relação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono
VPFE:	volume pulmonar ao final da expiração
VR:	volume residual
VRE:	volume de reserva expiratório
VRT:	velocidade de regurgitação tricúspide
VVM:	ventilação voluntária máxima
V _T :	volume corrente
$\dot{V}O_2/FC$:	pulso de oxigênio
V _D /V _T :	relação espaço morto e volume corrente
%VVM:	reserva ventilatória

FIGURAS

Figura 1 -	Avaliação histopatológica de HPCL à microscopia óptica.....	4
Figura 2 -	Cortes axiais de TCAR em HPCL	6
Figura 3 -	Disposição de pacientes no estudo.....	34
Figura 4 -	Distribuição dos mecanismos de limitação no TCPE	37
Figura 5 -	Gráfico de Pulso de O ₂ versus tempo durante TCPE	38
Figura 6 -	Gráficos de correlação de $\dot{V}O_2$ pico (% do predito) no TCPE com dados de função pulmonar, BDI e TC6M.....	46
Figura 7 -	Gráficos de correlação de queda de CI (% em relação ao repouso) no TCPE com dados de função pulmonar e TCPE	48
Figura 8 -	Gráficos de correlação de PAPm no CCD com dados de função pulmonar, ecocardiograma e TCPE	50
Figura 9 -	Curva ROC com os valores de VEF ₁ (% do predito) e de DLCO (% do predito)	57

TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos, clínicos e laboratoriais.....	35
Tabela 2 -	Alterações encontradas no TCPE	37
Tabela 3 -	Dados do TCPE	39
Tabela 4 -	Teste de caminhada de seis minutos.....	40
Tabela 5 -	Questionário de qualidade de vida (SF-36).....	40
Tabela 6 -	Prevalência dos padrões funcionais	41
Tabela 7 -	Dados de função pulmonar	42
Tabela 8 -	Dados do ecocardiograma transtorácico.....	42
Tabela 9 -	Dados do CCD	44
Tabela 10 -	Correlações de $\dot{V}O_2$ pico (% do predito) no TCPE com dados de função pulmonar, BDI e TC6M.....	45
Tabela 11 -	Correlações de queda de CI (% em relação ao repouso) no TCPE com dados de função pulmonar, TCPE, ecocardiograma transtorácico e CCD	47
Tabela 12 -	Correlações de PAPm e DC no CCD com dados de TCPE, ecocardiograma transtorácico, função pulmonar e TC6M	49
Tabela 13 -	Comparação dos dados clínicos, de qualidade de vida, funcionais e ecocardiográficos em pacientes com capacidade aeróbica preservada e reduzida	51
Tabela 14 -	Comparação dos dados do TCPE e do TC6M em pacientes com capacidade aeróbica preservada e reduzida	52
Tabela 15 -	Comparação dos dados clínicos e funcionais em pacientes com e sem HD	53
Tabela 16 -	Comparação dos dados do TCPE e do TC6M em pacientes com e sem HD	54
Tabela 17 -	Comparação dos dados clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos, hemodinâmicos e de qualidade de vida em pacientes com e sem HP	55

Tabela 18 - Comparação dos dados funcionais, do TCPE e do TC6M em pacientes com e sem HP	56
--	----

Resumo

Heiden GI. *Avaliação dos mecanismos determinantes de limitação ao esforço e da capacidade de exercício em pacientes com histiocitose pulmonar de células de Langerhans* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) é uma doença cística difusa, associada ao tabagismo e que determina redução da capacidade de exercício. Os mecanismos aventados para menor capacidade de exercício são limitação ventilatória, limitação cardiocirculatória, incluindo aquela sugestiva de hipertensão pulmonar (HP), hiperinsuflação dinâmica (HD) e distúrbio de troca gasosa. **Objetivos:** Avaliar os mecanismos de limitação ao esforço, capacidade de exercício, prevalência de HP e características clínicas, funcionais e hemodinâmicas em pacientes com HPCL. Além disso, avaliar os fatores preditores de limitação ao esforço e de HP. **Métodos:** Em um estudo transversal, 35 pacientes com HPCL foram submetidos à avaliação clínica, ecocardiograma transtorácico, teste de caminhada de seis minutos, testes de função pulmonar e teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) incremental em esteira com avaliação de HD. Os pacientes, com capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) menor que 40% do predito e/ou ecocardiograma transtorácico com velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) maior que 2,5 m/s e/ou achados indiretos de HP, foram submetidos ao cateterismo cardíaco direito (CCD) para a confirmação de HP pela medida da pressão média de artéria pulmonar (PAPm). **Resultados:** Trinta e cinco pacientes foram incluídos (68% mulheres, com idade de 47 ± 11 anos, 91% com história de tabagismo e índice basal de dispneia de 8 ± 3). No TCPE, limitação ventilatória, cardiocirculatória e sugestiva de HP ocorreram respectivamente em 58%, 63% e 29% dos casos, sendo multifatorial em 71% dos pacientes. O consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ pico) foi de $73 \pm 19\%$ do predito, sendo reduzido em 70% dos pacientes. Ocorreu HD no TCPE em 68% dos pacientes. Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação entre volume residual e capacidade pulmonar total (VR/CPT) e DLCO foram, respectivamente, $64 \pm 22\%$ do predito, 44 ± 11 e $56 \pm 21\%$ do predito. Ocorreram redução da DLCO, obstrução, e aprisionamento aéreo, respectivamente, em 80%, 77% e 37% dos pacientes. A VRT foi 3,0 (2,4 – 3,2) m/s. Dezoito pacientes foram submetidos ao CCD, com PAPm de 32 ± 12 mmHg. A prevalência de HP na amostra de HPCL foi de 41% (IC95% = 24 - 59%), sendo pré-capilar em 85% dos casos. A PAPm correlacionou-se com VEF_1 , DLCO, $\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no limiar anaeróbico no TCPE e VRT no ecocardiograma. VEF_1 e DLCO apresentaram boa acurácia para predizer uma redução da capacidade de exercício. **Conclusão:** A limitação ao exercício é multifatorial e frequente nos pacientes com HPCL. Os mecanismos mais prevalentes incluem limitações ventilatória, cardiocirculatória e sugestiva de HP. Hipertensão pulmonar também é frequente na HPCL, predominantemente pré-capilar.

Descritores: Histiocitose de Células de Langerhans, Doenças Pulmonares Intersticiais, Testes de Função Respiratória, Teste de Esforço, Hipertensão Pulmonar, Qualidade de vida.

Abstract

Heiden GI. *Evaluation of the mechanisms determinants of exercise limitation and the exercise capacity in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a smoking-related diffuse cystic disease, which determines reduced exercise capacity. The speculated mechanisms of exercise limitation in PLCH include ventilatory limitation, dynamic hyperinflation (DH), cardiocirculatory limitation that encompasses pulmonary hypertension (PH) and impaired gas exchange. **Objectives:** To evaluate the mechanisms of exercise limitation and to define the exercise capacity, the prevalence of PH and clinical, functional and hemodynamic characteristics in patients with PLCH. In addition, to evaluate the predictors of effort limitation and PH. **Methods:** In a cross-sectional study, 35 patients with PLCH underwent clinical evaluation, transthoracic echocardiography, six-minute walk test, pulmonary function tests, and incremental treadmill cardiopulmonary exercise test (CPET) with evaluation of DH. Those patients with carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) less than 40% of predicted and/or transthoracic echocardiogram with tricuspid regurgitation velocity (TRV) greater than 2.5 m/s and/or with indirect PH signs underwent right heart catheterisation (RHC) to confirm the diagnosis of PH based on the mean pulmonary artery pressure (mPAP). **Results:** Thirty-five patients were included (68% were women, with 47 ± 11 years old, 91% were current or ex- smokers and with baseline dyspnea index of 8 ± 3). At CPET, ventilatory limitation, cardiocirculatory limitation and impairment suggestive of PH occurred in 58%, 63%, and 29% of patients, respectively. The limitation was multifactorial in 71% of cases. The maximum oxygen consumption ($\dot{V}O_2$ peak) was $73 \pm 19\%$ of predicted, and was reduced in 70% of patients. Dynamic hyperinflation occurred in 68% of patients. Forced expiratory volume in the first second (FEV_1), residual volume and total lung capacity ratio (RV/TLC) and DLCO were $64 \pm 22\%$ of predicted, 44 ± 11 and $56 \pm 21\%$ of predicted, respectively. Reduction in DLCO, an obstructive pattern, and air trapping occurred in 80%, 77% and 37% of patients, respectively. The TRV was 3.0 (2.4 – 3.2) m / s. Eighteen patients underwent CCD, and the mPAP obtained was 32 ± 12 mmHg. The prevalence of PH was 41% (CI95% = 24 - 59%), with pre-capillary pattern in 85% of cases. There was a correlation between mPAP and FEV_1 , DLCO, $\dot{V}O_2\%$ of $\dot{V}O_2$ peak at the anaerobic threshold in the CPET and TRV in echocardiogram. FEV_1 and DLCO presented good accuracy to predict reduction of exercise capacity. **Conclusion:** Exercise limitation is multifactorial and frequent in patients with PLCH. The most prevalent mechanisms include ventilatory, cardiocirculatory and suggestive of PH limitations. Pulmonary hypertension is also common in PLCH, predominantly pre-capillary.

Descriptors: Langerhans cell histiocytosis, interstitial lung diseases, lung function tests, exercise test, pulmonary hypertension, quality of life.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

1.1.1 Considerações iniciais

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) - antes denominada granulomatose eosinofílica ou histiocitose X - consiste em um grupo heterogêneo de doenças caracterizado por proliferação anormal e infiltração tecidual de células apresentadoras de antígenos da linhagem monocítica-macrofágica, morfologicamente semelhantes às células de Langerhans, presentes em diversos epitélios como o das vias aéreas ⁽¹⁻⁵⁾.

A HCL acomete apenas um órgão em 55% dos pacientes e sua classificação atual baseia-se no número de órgãos envolvidos, tais como sistema nervoso central, fígado, baço, medula óssea, tireoide e timo. A forma disseminada - síndrome de Letterer-Siwe - acomete crianças menores e tem prognóstico desfavorável, enquanto a forma multifocal - síndrome de Hand-Schuller-Christian - ocorre em adolescentes com desfechos variáveis. Nesses casos, o envolvimento dos pulmões é raro e reservado a casos graves ^(3, 4, 6). Em adultos, a histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) é mais frequente como sítio único ou predominante ^(2, 6).

1.1.2 Epidemiologia

A HPCL é uma condição rara, relacionada ao tabagismo em cerca de 90% dos casos ⁽⁷⁾. Acomete mais frequentemente indivíduos de 20 a 40 anos de idade, sem predominância por gênero, tratando-se de um provável reflexo do hábito tabágico atual ^(3, 8, 9). A prevalência de HPCL foi de 3,4% em 502 pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPI) submetidos a biópsias cirúrgicas em 1980 e de 4% no registro belga de DPI publicado em

2001^(10, 11). Como até 25% dos pacientes são assintomáticos com diagnóstico radiológico incidental por imagem, além da possibilidade de remissão espontânea, essa prevalência pode estar subestimada^(3, 8).

1.1.3 Fisiopatologia

As células de Langerhans (CL) são células dendríticas da linhagem monocítica-macrofágica - apresentadoras de antígeno que ativam linfócitos T através do complexo principal de histocompatibilidade – que possuem núcleo único e citoplasma eosinofílico (Figura 1A), além da presença de organelas citoplasmáticas denominadas grânulos de Birbeck à microscopia eletrônica. Na imuno-histoquímica, observa-se forte expressão dos antígenos S100 e CD1a (Figura 1B) na superfície das CL, sendo o segundo o mais específico^(8, 12, 13).

O achado patológico típico da HPCL é o acúmulo de CL ativadas e organizadas em granulomas frouxos nas paredes bronquiolares distais, com infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico, com presença de eosinófilos e macrófagos. Observam-se alterações focais, entremeadas por áreas de parênquima pulmonar normal, e lesões em estágios de evolução variados: inicialmente, ocorre invasão dos bronquíolos terminais e respiratórios e destruição das suas paredes, formando nódulos ricos em células inflamatórias que progridem para nódulos fibróticos. Por fim, predominam alterações fibróticas estreladas margeando espaços císticos de tamanhos variados com aspecto de enfisema paracicatricial^(3, 12).

A etiopatogenia da HPCL não é completamente elucidada. A principal controvérsia abrange sua natureza reativa ou neoplásica (clonal). A primeira hipótese é suportada pela abundância de células e mediadores imunes e inflamatórios nos granulomas da HPCL, ausência de alterações mitóticas clássicas e a possibilidade de remissão após cessação do tabagismo. Este, por sua vez, induz reação policlonal e alterações no epitélio bronquiolar distal através de recrutamento e acúmulo de células CD1a positivo^(6, 14). Ainda assim, o surgimento de HPCL em pequena parcela dos tabagistas

aponta para uma predisposição individual intrínseca dos afetados ⁽⁶⁾. A hipótese clonal é baseada no achado de mutação V600E no proto-oncogene BRAF em até dois terços das lesões teciduais por HPCL. A via patogênica ativada por essa mutação (RAS-ERK) está envolvida em outras neoplasias conhecidas ^(4, 6, 14-16). A presença da mutação nas células sanguíneas é mais rara e associada ao acometimento de fígado, baço ou medula óssea ⁽¹⁷⁾.

Figura 1 - Avaliação histopatológica de HPCL à microscopia óptica. **A**- Proliferação de células de Langerhans com citoplasma eosinofílico, à hematoxilina-eosina **B**- Imuno-histoquímica de tecido pulmonar demonstrando CD1a positivo na superfície das células de Langerhans

1.1.4 Quadro clínico

O diagnóstico incidental ocorre em até 25% dos casos. Os sintomas mais comuns na HPCL são tosse e dispneia ao esforço, presentes em 2/3 dos casos ao diagnóstico, enquanto sintomas constitucionais como febre, perda de peso e astenia ocorrem em até 20% dos pacientes ⁽¹⁴⁾. O pneumotórax espontâneo é a manifestação inicial em até 20% dos casos com recorrência frequente ⁽¹⁸⁾. O exame físico é pouco sensível, sendo normal na grande maioria dos pacientes ⁽¹⁹⁾. Lesões ósseas são o acometimento extrapulmonar mais comum na HPCL, seguido por infiltração

da hipófise posterior com diabetes insipidus e por acometimento cutâneo ^(1, 3).

Em estudo com 102 pacientes com HPCL, a qualidade de vida avaliada através do questionário SF-36 demonstrou escores significativamente menores em comparação à população geral para capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade, saúde e bem-estar geral ⁽¹⁾.

1.1.5 Radiologia

A radiografia de tórax geralmente é alterada em pacientes HPCL caracterizando-se pela presença de infiltrado reticulomicronodular bilateral e simétrico, de predomínio em regiões superiores. Linfonodomegalias e derrame pleural são raros e indicam avaliação de diagnósticos diferenciais ⁽¹⁴⁾.

Na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR), tipicamente ocorre a combinação de lesões nodulares e císticas, com predomínio em lobos superiores e médio, com tendência a poupar seios costofrênicos (Figura 2). De maneira geral, as fases de evolução tomográfica da HPCL correlacionam-se com a anatomopatológica, sendo as lesões iniciais os nódulos centrolobulares com bordas irregulares em atividade, menores que 1 cm de diâmetro na maioria dos casos. Em muitos casos, esses nódulos cavitam e evoluem para cistos de paredes espessas (mais de 2 mm) e então para cistos de paredes finas (até 2 mm) que adquirem aspecto bizarro, fibrótico e podem coalescer ^(2, 8, 20, 21). Estudos anatomopatológicos encontraram granulomas em atividade em todas as lesões radiológicas descritas, mesmo quando os cistos têm paredes finas. Além disso, as lesões císticas podem reduzir ou desaparecer nos casos de remissão. Ainda, graus variados de opacidades reticulonodulares e de distorção arquitetural podem ser encontrados, além da coexistência com áreas de atenuação em vidro fosco e enfisema, uma vez que se constituem em lesões relacionadas ao tabaco ^(14, 21).

Figura 2 - Cortes axiais de TCAR em HPCL: coexistência de cistos bizarros, alguns de paredes finas e outras mais espessas, e nódulos em vidro fosco centrolobulares, que poupam a região dos seios costofrênicos

Estudos com tomografia por emissão de pósitron com fluordeoxiglicose (FDG-PET/CT) demonstraram captação elevada em pacientes com HPCL, principalmente nas fases iniciais do acometimento pulmonar e na predominância de nódulos, e correlação com o curso da doença ^(22, 23).

1.1.6 Função pulmonar

Até 15% das provas de função pulmonar são normais em pacientes com HPCL ⁽¹⁾. O achado mais precoce e mais frequente é a redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO), ocorrendo em mais de 80% dos casos ^(14, 24). Distúrbios obstrutivos ocorrem em até 30% dos pacientes nas fases iniciais e podem ultrapassar 50% dos casos em fases

avanzadas, com respostas significativas a broncodilatador em 10% destes ⁽¹⁴⁾. Já aprisionamentos aéreos ocorrem em um terço dos casos, distúrbios restritivos em até 45%, enquanto distúrbios mistos são raros ^(1, 25).

1.1.7 Diagnóstico

A apresentação clínica da HPCL é bastante heterogênea e não existe exame padrão-ouro para o diagnóstico. Portanto, a combinação de parâmetros clínicos, radiológicos e o reconhecimento de acometimento extrapulmonar são primordiais ^(4, 26, 27). O exame de imagem de escolha é a TCAR, considerada suficiente para o diagnóstico quando da coexistência de nódulos e cistos que poupam as bases pulmonares, principalmente em pacientes tabagistas ou ex-tabagistas ⁽⁸⁾.

Em quadros menos típicos, é necessário prosseguir a investigação com avaliação anatomopatológica. A broncoscopia é uma opção diagnóstica recomendável, sendo macroscopicamente normal ou com alterações inespecíficas relacionadas ao tabagismo. A biópsia transbrônquica é diagnóstica em até 40% dos casos graças ao acometimento focal da HPCL. A criobiópsia transbrônquica, tecnologia recente que proporciona fragmentos maiores em comparação aos obtidos na biópsia transbrônquica, demonstrou-se promissora na investigação de HPCL ⁽²⁸⁾. O lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes com HPCL costuma apresentar contagem diferencial de células com número aumentado de eosinófilos e neutrófilos, com porcentagem de linfócitos semelhante a tabagistas sem HPCL e é útil para exclusão de outras DPI ou doenças infecciosas ^(6, 27). A presença de células CD1a+ em quantidade maior que 5% do total de células do LBA é fortemente sugestiva de HPCL, porém ocorre em pequena parcela dos pacientes. Se a dúvida diagnóstica persistir, uma biópsia pulmonar cirúrgica pode ser necessária com os achados anatomopatológicos descritos na sessão correspondente ^(6, 14, 27, 29).

1.1.8 Tratamento

A remissão espontânea da HPCL ocorre em mais da metade dos casos, inclusive em casos de manutenção do tabagismo. Em estudo com 50 tabagistas ativos com HPCL, a evolução na radiografia de tórax não apresentou diferença significativa entre os pacientes que mantiveram ou cessaram o hábito tabágico⁽³⁰⁾. Já o estudo de Vassalo e colaboradores, em análise de 102 pacientes, encontrou sobrevida em 10 anos significativamente maior nos pacientes com HPCL que cessaram o tabagismo⁽¹⁾. Portanto, e corroborada pela associação epidemiológica descrita, a cessação do tabagismo (inclusive passivo) é mandatória em todos os pacientes com HPCL^(6, 14).

Em extrapolação de dados de outras doenças obstrutivas, como a linfangioleiomiomatose (LAM), o uso de broncodilatadores pode ser indicado em caso de resposta broncodilatadora positiva^(31, 32). Os corticoesteroides, apesar da ausência de estudos robustos avaliando sua utilização, são indicados em casos de perda funcional progressiva a despeito da cessação de tabagismo, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg de peso de prednisona ou equivalente, com duração do tratamento e respostas variáveis^(14, 33).

Em casos refratários, quimioterapia com cladribina – 2-clorodeoxiadenosina, um análogo nucleosídeo purínico sintético citotóxico para linfócitos e monócitos que induz apoptose celular - configura opção terapêutica, isolada ou acompanhada de corticoesteroides, na dose subcutânea ou endovenosa de 0,1 mg/kg de peso por 5 dias, mensalmente, por 3 ou 4 ciclos. Séries de casos demonstraram resposta clínica, tomográfica e funcional em pacientes que receberam cladribina e sugerem maior eficácia em pacientes com captação pulmonar elevada no FDG-PET/CT, presença de nódulos e progressão de doença apesar da cessação do tabagismo⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Em pacientes com HPCL não responsiva e com presença da mutação BRAF V600, uma terapia alvo pode ser aventada. Estudos com vemurafenib – inibidor oral seletivo da BRAF V600-quinase – demonstraram resposta

clínica em 43% dos pacientes com síndrome de Erdheim–Chester (histiocitose não Langerhans) e HCL, com ausência de progressão de doença durante a terapia ^(38, 39).

1.1.9 História natural e prognóstico

A história natural da HPCL é bastante variável e dificilmente previsível ao diagnóstico ⁽⁴⁰⁾. Em estudo publicado em 2002 em que foram avaliados 102 pacientes com HPCL, Vassalo e colaboradores encontraram sobrevida mediana de 12,5 anos e redução da DLCO, presença de obstrução e aprisionamento aéreo como preditores de pior prognóstico ⁽¹⁾. No estudo de Tazi e colaboradores, 38% dos 58 pacientes com HPCL apresentaram deterioração da função pulmonar em dois anos, sendo que pressão arterial de oxigênio (PaO₂) e *status* tabágico foram os preditores dessa piora. Na TCAR de tórax, 11% dos pacientes tiveram aumento das lesões císticas ⁽⁴¹⁾. O risco de neoplasias é maior em pacientes com HPCL em comparação com a população geral, provavelmente devido ao hábito tabágico, uso de tratamentos quimioterápicos e predisposição genética ⁽¹⁾.

1.1.10 Hipertensão pulmonar

A HP é caracterizada por pressão média da artéria pulmonar (PAPm), aferida através de cateterismo cardíaco direito (CCD) em repouso, maior ou igual a 25 mmHg. A HP é classificada como pré-capilar, quando a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) é menor ou igual a 15 mmHg e pós-capilar quando acima de 15 mmHg ^(42, 43). Em atualização recente, níveis de PAPm superiores a 20 mmHg já são considerados anormais e a presença de resistência vascular pulmonar (RVP) de 3 Wood ou mais foi incorporada como essencial ao diagnóstico de HP pré-capilar ⁽⁴⁴⁾.

Na avaliação de HP, o ecocardiograma transtorácico é um método seguro de triagem que possibilita medição das câmaras cardíacas, avaliação funcional dos ventrículos e estimativa da pressão sistólica de artéria

pulmonar (PSAP) – correspondente à do ventrículo direito (VD) na ausência de estenose pulmonar - através da mensuração da velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) e da estimativa da pressão do átrio direito (baseada no diâmetro e colapsabilidade de veia cava inferior). A função sistólica do VD é avaliada ao ecocardiograma através das seguintes variáveis: excursão sistólica plana do anel tricuspídeo (TAPSE), fração de alteração da área do VD (FAC) e presença de onda S ^(45, 46).

Quando a VRT atinge 3,4 m/s ou 2,9 m/s na presença de achados indiretos de HP - aumento de dimensões das câmaras cardíacas direitas, disfunção do ventrículo direito, alteração funcional e morfológica do septo interventricular - configura probabilidade intermediária ou alta de HP ⁽⁴³⁾. Em pacientes sintomáticos (dispneia) e/ou em caso de doenças que conferem risco elevado de HP - como anemia falciforme, esclerodermia sistêmica e *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) - valores de VRT superiores a 2,5 m/s indicam avaliação com CCD ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Outra ferramenta utilizada para o rastreamento de HP é a medida da DLCO, que avalia a transferência de gases através da membrana alveolocapilar e encontra-se reduzida nas seguintes situações: espessamento da membrana alveolocapilar, como nas DPI, redução da sua área de superfície, como na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), ou redução do fluxo sanguíneo no capilar pulmonar por acometimento circulatório, como na HP ^(43, 50). Uma subanálise do estudo populacional Rotterdam demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre a queda da DLCO e o aumento da pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP) no ecocardiograma transtorácico, em pacientes com limitação ao fluxo aéreo ⁽⁵¹⁾. Em 2008, Nathan e colaboradores encontraram sensibilidade de 87% quando a DLCO era menor que 40% do predito isoladamente e especificidade de 82% quando associada à PSAP acima de 50 mmHg para predizer HP em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) ⁽⁵²⁾. Mais recentemente, Raghu e colaboradores publicaram uma avaliação de 488 pacientes com FPI, demonstrando que aqueles com diagnóstico de HP pré-capilar apresentaram DLCO significativamente menor que aqueles sem HP

($39 \pm 14\%$ do predito vs. $44 \pm 14\%$ do predito $p = 0,002$)⁽⁵³⁾. Além disso, o estudo DETECT que avaliou pacientes com esclerose sistêmica – população de alto risco de hipertensão arterial pulmonar (HAP) - encontrou média de DLCO de 43,3% do predito em pacientes cujo diagnóstico de HP foi confirmado contra 48% naqueles sem HP⁽⁵⁴⁾. Adicionalmente, ao avaliar 105 pacientes com LAM, outra doença pulmonar cística, Freitas e colaboradores encontraram DLCO reduzida nas pacientes com HP em comparação àquelas sem HP ($24 \pm 14\%$ do predito vs. $72 \pm 26\%$ do predito, $p < 0,001$). A combinação de DLCO abaixo de 40% do predito com os dados ecocardiográficos para indicação de CCD acrescentou sensibilidade ao diagnóstico de HP nesse estudo⁽⁵⁵⁾.

Ainda na avaliação de HP, a quantificação plasmática do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) é útil para avaliação de sobrecarga do ventrículo direito em caso de falência aguda ou crônica, correlaciona-se com PAPm no CCD e com sobrevida nos casos de HP em avaliação transversal e seguimento. Ainda, em pacientes com DPI, os níveis de BNP são maiores em pacientes com HP quando comparados aos sem HP^(56, 57).

A atual classificação de HP reúne as condições em grupos que compartilham características clínicas, patológicas, hemodinâmicas e com estratégias terapêuticas semelhantes. São eles: hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1); HP secundária a doenças cardíacas esquerdas (Grupo 2); HP secundária à doença pulmonar crônica e/ou hipoxemia (Grupo 3), na qual ocorre redução da área de secção transversal dos vasos e consequente aumento da RVP; HP tromboembólica crônica (Grupo 4) e HP secundária a mecanismos multifatoriais e/ou fisiológicos ainda não completamente elucidados (Grupo 5)⁽⁴³⁾. Nessa classificação, a HPCL atualmente pertence ao grupo 5^(43, 44). A LAM pertenceu ao grupo 5 até recentemente, porém foi reclassificada para o grupo 3 em 2018 após um estudo realizado com 105 pacientes encontrar prevalência de 7,6% de HP nessa população, já que o acometimento vascular é discreto e a HP se relaciona principalmente ao acometimento do parênquima pulmonar^(44, 55).

Dois estudos histopatológicos com avaliação vascular em HPCL foram publicados até o momento. Em 2000, Fartoukh e colaboradores, em avaliação de 12 biópsias pulmonares de pacientes com HPCL avançada, encontraram em todos os casos, combinações de doença veno-oclusiva, acometimento arterial e venoso com fibrose intimal e hipertrofia medial. Essas alterações ocorreram em áreas sem acometimento parenquimatoso em metade dos casos, enquanto a infiltração vascular por células de Langerhans foi rara. Nos seis pacientes em que foram realizadas biópsias em momentos diferentes, observou-se piora do acometimento vascular apesar da estabilidade do acometimento parenquimatoso e bronquiolar. Ainda, na comparação com FPI e DPOC, a RVP foi desproporcionalmente maior em pacientes com HPCL a despeito da função pulmonar estar mais preservada ⁽⁵⁸⁾. Mais recentemente, em 2018, Bois e colaboradores avaliaram as espessuras das camadas de vasos arteriais pulmonares em biópsias de 25 pacientes com HPCL e encontraram espessuras das camadas média e íntima significativamente maiores nos pacientes com HPCL do que nos controles tabagistas, assim como nas áreas do parênquima com lesões da HPCL em comparação àquelas consideradas sem lesões ⁽⁵⁹⁾.

No tocante aos aspectos hemodinâmicos em HPCL, em 2004, ao avaliarem 17 pacientes com HPCL com ecocardiograma transtorácico, Chaowalit e colaboradores encontraram PSAP maior que 35 e 50 mmHg em 15 e 9 pacientes, respectivamente ⁽⁶⁰⁾. Dauriat e colaboradores encontraram HAP em 92% dos pacientes com HPCL avaliados para transplante de pulmão, com PAPm maior que 35 mmHg em mais de 2/3 dos casos ⁽⁶¹⁾. Além disso, Le Pavec e colaboradores avaliaram dados hemodinâmicos de 29 pacientes com HP e HPCL, que apresentaram PAPm de 45 ± 14 mmHg e queda significativa da DLCO entre o diagnóstico da HPCL e da HP bem como redução da PAPm de 56 ± 14 para 43 ± 11 mmHg em 14 pacientes que receberam terapia vasodilatadora pulmonar ⁽⁶²⁾. Ainda, relatos de casos com vasodilatadores pulmonares, como inibidores da fosfodiesterase, antagonistas do receptor da endotelina e análogos das prostaciclina,

demonstraram benefício em pacientes com HP associada à HPCL^(63, 64). Em resumo, esses achados histopatológicos e hemodinâmicos apontam para a marcante contribuição do acometimento vascular pulmonar na fisiopatologia da HP na HPCL⁽⁵⁸⁾.

1.1.11 Exercício

A realização de testes em repouso, como função pulmonar e ecocardiograma transtorácico, nem sempre é suficiente para elucidar os mecanismos de dispneia em doenças cardiovasculares e pulmonares, incluindo a HPCL⁽⁶⁵⁾. Nesse contexto, os testes de exercício são ferramentas importantes que adicionam sensibilidade ao avaliarem aspectos fisiopatológicos durante o esforço⁽⁶⁶⁾.

1.1.11.1 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é uma opção reproduzível, segura e de fácil aplicação de teste submáximo que reflete as atividades diárias dos pacientes. A distância percorrida e o grau de dessaturação de O₂ são aspectos importantes na avaliação do TC6M⁽⁶⁷⁾. Na LAM, foi evidenciado que a distância de caminhada no TC6M se correlaciona com o consumo de oxigênio no pico do esforço ($\dot{V}O_2$ pico)⁽³¹⁾. No estudo de Paciocco, 12 pacientes com HPCL caminharam 415 ± 136 m no TC6M, com dessaturação de O₂ de 3,7 ± 3,8%⁽⁶⁸⁾.

1.1.11.2 Teste cardiopulmonar de exercício

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) avalia respostas dinâmicas cardiovasculares, respiratórias e metabólicas no esforço em ambiente monitorizado. É útil para confirmação e mensuração da limitação ao esforço e possibilita a identificação dos múltiplos fatores contribuintes para a redução da tolerância durante o exercício^(69, 70).

O TCPE pode ser realizado em esteira ou cicloergômetro. Os indivíduos geralmente estão mais familiarizados com o ato de caminhar em comparação a pedalar e o exame em esteira possibilita $\dot{V}O_2$ máximo superior ao cicloergômetro, maior utilização de massa muscular e consequente maior estresse metabólico para a avaliação dos sistemas envolvidos na resposta ao exercício ^(66, 71).

No TCPE, a capacidade de exercício é acessada através da avaliação do consumo de oxigênio no exercício máximo ($\dot{V}O_2$) dado pela equação de Fick ⁽⁶⁶⁾:

$$\dot{V}O_2 = DC \times C(a-v)O_2 \quad DC = VS \times FC$$

onde DC = débito cardíaco; C (a-v) O₂ = diferença arteriovenosa de oxigênio que denota a extração tecidual de oxigênio; VS = volume sistólico e FC = frequência cardíaca.

O $\dot{V}O_2$ é expresso em valores absolutos em mL/kg/min e em percentual do predito, sendo considerado reduzido quando inferior a 85% do predito para o indivíduo. As limitações responsáveis pela redução da capacidade de exercício podem ser apontadas pela avaliação do comportamento das variáveis do teste, em combinação ⁽⁶⁶⁾.

O limiar anaeróbico consiste no máximo $\dot{V}O_2$ a partir do qual o exercício ocorre na vigência de acidose láctica – causada pelo acúmulo de H⁺, não mais tamponado em ambiente intracelular pelo HCO₃⁻ e formação de CO₂ ⁽⁷²⁾. O limiar anaeróbico pode ser expresso em porcentagem do $\dot{V}O_2$, pico individual ou do predito, e varia amplamente de acordo com a modalidade de exercício e idade. Um limiar anaeróbico com valores inferiores a 40% do $\dot{V}O_2$ máximo predito sugere a presença de limitação cardiocirculatória ⁽⁶⁶⁾, com impacto em sobrevida demonstrado em pacientes com insuficiência cardíaca ⁽⁷³⁾.

Na resposta cardiovascular ao exercício, de acordo com a equação de Fick modificada: $\dot{V}O_2/FC = VS \times C(a-v)O_2$, o pulso de oxigênio ($\dot{V}O_2/FC$) reflete a quantidade de oxigênio extraída para cada batimento cardíaco e

representa uma estimativa do VS e seu padrão de comportamento, já que a diferença arteriovenosa de oxigênio próxima ao exercício máximo é relativamente constante ⁽⁶⁶⁾.

No início do exercício, o DC aumenta principalmente às custas do aumento de FC. No TCPE em indivíduos normais, o $\dot{V}O_2$ aumenta linearmente com a FC, então o pulso de oxigênio tem formato hiperbólico com aumento inicial rápido. Em caso de limitação cardiovascular (da circulação sistêmica ou pulmonar), o pulso encontra-se reduzido (abaixo de 81% do predito) e, como o $\dot{V}O_2$ está desproporcionalmente baixo para a FC, o formato do pulso encontra-se habitualmente plano e com pouca variação (chamado de platô precoce, que ocorre em até 50% do tempo total do exercício) ⁽⁶⁶⁾.

A cinética de recuperação do $\dot{V}O_2$ após o fim do exercício, avaliada através do tempo da sua queda à 50% do valor do $\dot{V}O_2$ de pico ($\dot{V}O_{2-T1/2}$), também fornece informações em relação à limitação cardiocirculatória. O prolongamento desse tempo ocorre principalmente por atraso na reposição dos estoques de energia na musculatura periférica e retenção de CO_2 ⁽⁷³⁾.

O aumento da demanda metabólica muscular durante o exercício gera aumento da ventilação - que atua na regulação do equilíbrio ácido-base e de gases - e é representada pela variável V_E (volume minuto), produto do volume corrente (V_T) e da frequência respiratória (FR). Esse aumento de V_E deve-se ao aumento de ambas as variáveis, com predomínio de V_T nas fases iniciais do exercício e de FR próximo ao esforço máximo ⁽⁶⁶⁾. A resposta ventilatória ao exercício é influenciada pelo volume de dióxido de carbono (CO_2) proveniente do metabolismo muscular periférico, bem como pela proporção do volume corrente desperdiçada pelo espaço morto (V_D/V_T) e pelo ponto médio em que a pressão arterial do dióxido de carbono ($PaCO_2$) é regulada pelo centro respiratório ⁽⁷⁴⁾. Considera-se que uma limitação ventilatória no TCPE ocorre quando a porcentagem da ventilação voluntária máxima (VVM) atingida no esforço máximo ultrapassa 85%, com consequente reserva ventilatória inferior a 15% ⁽⁶⁶⁾.

O equivalente ventilatório para o CO_2 ($V_E/\dot{V}\text{CO}_2$) é reconhecido como indicador da eficiência ventilatória. Em indivíduos saudáveis, o nadir e o *Slope* (inclinação da relação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono calculada através de regressão linear do início ao fim do exercício) da relação $V_E/\dot{V}\text{CO}_2$ é de aproximadamente de 25 a 35 e aumenta com a idade ^(66, 75). Outra variável do TCPE importante nesse contexto é a pressão parcial expirada de dióxido de carbono (P_{ETCO_2}), com níveis normais em repouso de 36 a 42 mmHg e incremento de 3 a 8 mmHg durante o exercício leve a moderado ⁽⁷²⁾. O aumento da relação $V_E/\dot{V}\text{CO}_2$ e redução do P_{ETCO_2} denotam o aumento do espaço morto fisiológico gerado pelo desacoplamento da ventilação-perfusão e possuem, isoladamente ou em combinação, impacto preditor de diagnóstico e prognóstico demonstrado em doenças pulmonares obstrutivas, DPI e HP ^(65, 76-78).

Na HP, os valores de P_{ETCO_2} já podem ser reduzidos no repouso, são geralmente menores que 30 mmHg no limiar anaeróbico, enquanto a doença torna-se ainda mais provável quando o P_{ETCO_2} é menor que 20 mmHg, valor pouco comum em outras condições clínicas ⁽⁷⁶⁾. A combinação de redução de capacidade de exercício, reserva ventilatória preservada e $V_E/\dot{V}\text{CO}_2$ no limiar anaeróbico maior que 34 tem especificidade de 88% e acurácia de 85% para determinação de limitação ao exercício por HP ⁽⁷⁹⁾.

Outro fator possivelmente limitante do exercício avaliado no TCPE é a presença de hiperinsuflação dinâmica (HD) que se caracteriza por aprisionamento aéreo progressivo, refletido pela elevação progressiva do volume pulmonar ao final da expiração (VPFE) com consequente redução da capacidade inspiratória (CI) ⁽⁸⁰⁾. A HD ocorre em indivíduos com condições que determinam uma limitação ao fluxo expiratório como nas doenças obstrutivas, incluindo a LAM, em situações de aumento da demanda ventilatória e consequente redução do tempo expiratório, como no exercício, quando os volumes pulmonares operantes ficam progressivamente mais próximos da capacidade pulmonar total (CPT), onde a complacência do sistema respiratório é menor ^(31, 81). Entretanto, a presença de HD não necessariamente afeta a capacidade de exercício, como já observado em 42

pacientes com LAM, nos quais o $\dot{V}O_2$ pico foi semelhante entre pacientes com e sem HD ⁽³¹⁾. A HD pode, ainda, atuar como mecanismo adaptativo ao atenuar a limitação ao fluxo aéreo, através do alongamento máximo das vias aéreas, principalmente no início do exercício ⁽⁸²⁾. Além disso, alguns estudos já identificaram HD no TCPE em pacientes com HP sem doença obstrutiva concomitante; os mecanismos aventados são compressão bronquiolar proveniente da dilatação arterial, inflamação linfocítica e ação do óxido nítrico e endotelina-1 sobre a camada muscular das vias aéreas ⁽⁸³⁾.

A troca gasosa é influenciada pelo V_D/V_T , níveis de PaO_2 e $PaCO_2$ e pela diferença alveoloarterial da pressão de O_2 - $P(D_{A-a})O_2$ - cujo aumento ocorre devido ao desacoplamento da ventilação e perfusão, à difusão alveolocapilar limitada, ao aumento do shunt na direção direita-esquerda e à queda da saturação mista de O_2 . No TCPE, os distúrbios da troca gasosa apresentam-se como redução da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) ⁽⁶⁶⁾.

No TCPE, a limitação periférica dá-se por alteração muscular, microvascular e/ou metabólica, sendo o descondicionamento físico muitas vezes associado às doenças crônicas. A redução da capacidade de exercício, nesses casos, pode associar-se à antecipação do limiar anaeróbio e da sensação de fadiga muscular evidenciada pela escala de Borg e à redução do pulso de O_2 ⁽⁶⁶⁾.

A redução da capacidade de exercício em pacientes com HPCL foi demonstrada em poucos estudos prévios. Os mecanismos de limitação ao exercício aventados nesses pacientes são alterações cardiovasculares (incluindo HP), ventilatórias, HD e distúrbios de troca gasosa que podem ocorrer de maneira isolada ou associada ^(24, 70).

Em estudo publicado em 1996, Crausman e colaboradores submeteram 23 pacientes com HPCL ao TCPE. O $\dot{V}O_2$ pico e o pulso de oxigênio foram de $44 \pm 3\%$ e $56 \pm 3\%$ do predito, respectivamente. A SpO_2 diminuiu de $90 \pm 3\%$ em repouso para $87 \pm 6\%$ no esforço máximo e a reserva ventilatória foi consumida em apenas 21% dos casos. O $\dot{V}O_2$ pico correlacionou-se significativamente com VEF_1 ($r = 0,41$, $p = 0,05$), CVF ($r = 0,48$, $p = 0,03$) e

DLCO ($r = 0,68$ $p = 0,004$), entretanto a presença de HD não foi avaliada. Pelo aumento do espaço morto fisiológico denotado pela relação V_D/V_T e redução da DLCO, o acometimento da circulação pulmonar foi considerado o principal fator limitante ao exercício nos pacientes com HPCL. No entanto não houve confirmação do diagnóstico de HP por CCD - método padrão-ouro - nem mesmo triagem através de ecocardiograma ⁽²⁴⁾.

Em estudo publicado recentemente, Rolland-Debord e colaboradores avaliaram retrospectivamente TCPE de 62 pacientes com HPCL. O $\dot{V}O_2$ pico foi de $73,7 \pm 17,9\%$ do predito, sendo reduzido em 71% dos casos. Os pacientes com capacidade de exercício reduzida apresentaram $\dot{V}O_2$ pico de $66 \pm 15\%$ do predito e $V_E/\dot{V}CO_2$ no limiar anaeróbico de 38 ± 8 . Além disso, o $\dot{V}O_2$ pico correlacionou-se com VEF₁ % do predito ($r = 0,709$, $p < 0,001$) e com DLCO % do predito ($r = 0,662$, $p < 0,001$). Alterações cardiocirculatórias foram consideradas improváveis pelos autores, já que a maioria dos pacientes apresentou o pulso de oxigênio maior que 70% do predito e/ou ecocardiograma transtorácico (disponível em apenas um terço dos casos) não sugestivo de HP. Não foram realizadas medidas seriadas da CI para avaliação de HD no esforço e avaliação hemodinâmica dos pacientes ⁽⁷⁰⁾.

1.1.12 Racional do estudo

Embora alguns resultados de estudos disponíveis em HPCL apontem para o acometimento vascular predominante e desproporcional ao envolvimento do parênquima ^(58, 59, 62), o impacto do componente ventilatório na capacidade de exercício dessa população também já foi demonstrado ⁽⁷⁰⁾ e é corroborado pela alta prevalência de obstrução e aprisionamento aéreo em estudos anteriores ^(1, 25). Até o momento, o potencial caráter multifatorial da dispneia em HPCL não foi abordado com avaliação simultânea dos mecanismos aventados de limitação ao esforço. Além disso, não existem dados de prevalência de HD e HP nem correlações das variáveis de exercício com variáveis clínicas, funcionais e hemodinâmicas em pacientes com diferentes gravidades da HPCL.

2 Hipótese do Estudo

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese deste estudo é de que a redução da capacidade de exercício em pacientes com HPCL ocorre por acometimento multifatorial, através de combinações variadas dos mecanismos: limitação ventilatória, HD, limitação cardiocirculatória, incluindo HP e componente periférico e distúrbio da troca gasosa.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Primário:

Avaliar a prevalência dos mecanismos determinantes de redução da capacidade de exercício em pacientes com HPCL durante TCPE máximo incremental em esteira.

3.2 Secundários:

- Avaliar o $\dot{V}O_2$ pico durante TCPE máximo incremental em esteira em pacientes com HPCL;
- Avaliar características clínicas, de qualidade de vida, funcionais e o desempenho no TC6M em pacientes com HPCL;
- Avaliar a prevalência de HD durante TCPE máximo incremental em esteira em pacientes com HPCL;
- Avaliar a prevalência de HP em pacientes com HPCL;
- Correlacionar dados funcionais e do TC6M com dados do TCPE máximo incremental em esteira em pacientes com HPCL;
- Correlacionar dados do CCD com os dados do ecocardiograma transtorácico, dados funcionais e do TCPE máximo incremental em esteira em pacientes com HPCL.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 População

A população do estudo foi composta por todos os pacientes com diagnóstico clinicorradiológico ou anatomopatológico de HPCL em acompanhamento nos Ambulatórios de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP).

4.2 Amostra

Por tratar-se de doença rara, optou-se por amostra de conveniência.

4.3 Aprovação, financiamento e registro da pesquisa

O presente estudo foi aprovado na Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) da FMUSP sob número SDC 4275/15/102. Além disso, recebeu financiamento da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo número 2015/06604-0 e está registrado na plataforma internacional *ClinicalTrials.gov* (identificador: NCT02665546). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) está apresentado no Anexo 1.

4.4 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico radiológico (denotado pela coexistência de nódulos e cistos na TCAR de tórax) ou anatomopatológico de HPCL ⁽⁴¹⁾;
- Assinatura do TCLE para participação no estudo.

4.5 Critério de Exclusão

- Pacientes submetidos a transplante pulmonar.

4.6 Delineamento do estudo

Estudo transversal em centro único.

4.7 Avaliações

Visita 1: avaliação clínica, aplicação do questionário *Short-Form Health Survey-36* (SF-36) de qualidade de vida, coleta de sangue periférico para dosagem de BNP, ecocardiograma transtorácico, espirometria, pletismografia de corpo inteiro e medida da DLCO, TC6M e TCPE máximo incremental em esteira.

Visita 2: cateterismo cardíaco direito (se indicado).

Visita 3: angiotomografia de tórax (em caso de HP confirmada pelo CCD para exclusão de tromboembolismo pulmonar).

a) Avaliação clínica

- Dados demográficos e antropométricos;
- Forma de diagnóstico (TCAR ou biópsia);
- Manifestação tomográfica (nódulos, cistos, ambos);
- Sintomas: tosse, escala de dispneia *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (mMRC) e índice de dispneia basal (BDI) - (Anexos 2 e 3, respectivamente) ^(84, 85);
- Tabagismo (carga, tempo de abstenção, *status* atual);
- Pneumotórax (número de episódios, lateralidade);
- Manifestações extrapulmonares (diabetes insipidus, acometimento cutâneo ou ósseo, entre outros);
- Tratamentos realizados (corticoterapia, quimioterapia, terapia vasodilatadora pulmonar).

b) Questionário de qualidade de vida SF-36

O questionário SF-36 é composto de 36 itens de autorresposta que se destinam a avaliar conceitos de saúde que representam valores humanos básicos relevantes à funcionalidade e ao bem-estar do paciente. Este apresenta-se em dois domínios maiores (saúde física e saúde mental), subdivididos em 8 domínios menores, a saber: capacidade física, limitação por problemas físicos, limitação por problemas emocionais, bem-estar emocional, vitalidade, desempenho social, dor e saúde geral. Para cada domínio menor é estabelecido um escore final de zero a 100, de modo que quanto menor a pontuação, maior a limitação ^(86, 87) (Anexo 4).

c) Peptídeo natriurético do tipo B (BNP)

Foram coletadas amostras de sangue periférico para dosagem plasmática do BNP pelo método de imunoensaio por quimioluminescência, cujos valores inferiores a 100 pg/nl são considerados normais.

d) Ecocardiograma transtorácico

Todos os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma bidimensional transtorácico, realizado pelo mesmo profissional ecocardiografista capacitado (equipamento IE 33, Philips Medical Systems, Botthel, USA) com avaliação das seguintes variáveis: diâmetro das câmaras cardíacas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), função diastólica do ventrículo esquerdo, mensuração da VRT (se presente) e avaliação funcional do ventrículo direito ⁽⁴³⁾.

e) Teste de caminhada de seis minutos

O TC6M foi realizado em um corredor de 30 m, com marcações a cada metro, de acordo com as recomendações da *American Thoracic Society* ⁽⁶⁷⁾. Foram avaliados: distância percorrida em metros (m), FC e SpO₂, medida com oxímetro de pulso Onyx Vantage 9590 a cada minuto. A escala de Borg (Anexo 5) de fadiga de membros inferiores e dispneia foi analisada a cada 2 minutos ^(67, 88). A distância percorrida foi registrada em metros e também expressa em porcentagem do valor predito para a população brasileira ⁽⁸⁹⁾.

f) Espirometria

Foi realizada, por todos os pacientes, espirometria (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA) para avaliação das seguintes variáveis em valores absolutos e

relativos: CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF, CI. Foram realizadas pelo menos três manobras expiratórias forçadas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e os valores de referência utilizados para a espirometria foram os estabelecidos por Pereira e colaboradores ^(90, 91). A VVM foi estimada através da multiplicação de VEF₁ em litros por 37,5 ⁽⁶⁶⁾. A resposta ao broncodilatador foi avaliada através de espirometrias realizadas previamente.

g) Pletismografia de corpo inteiro e medida da DLCO

Foram realizadas pletismografia de corpo inteiro e medida da DLCO (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St Paul, MN, USA), medida aproximada da capacidade residual funcional (CRF), volume de reserva expiratório (VRE), VR, CPT, da relação VR/CPT e DLCO, em valores absolutos e relativos. Os valores de referência utilizados foram aqueles estabelecidos por Neder e Crapo ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

Os parâmetros utilizados para a classificação dos distúrbios ventilatórios foram os seguintes ⁽⁹¹⁾:

- Obstrutivo: VEF₁/CVF abaixo do limite inferior da normalidade:
 - Leve: VEF₁ maior ou igual a 60% do predito;
 - Moderado: VEF₁ entre 41 e 59% do predito;
 - Acentuado: VEF₁ menor ou igual a 40% do predito.
- Restritivo: CPT abaixo de 80% do predito;
- Aprisionamento aéreo: VR/CPT > 0,45 e VR > 140% do predito;
- Misto: VEF₁/CVF abaixo do limite inferior da normalidade e CPT abaixo de 80% do predito;
- Redução da DLCO: DLCO abaixo de 75% do predito;

- Resposta significativa ao broncodilatador: aumento de 12% e 200 mL em VEF₁ ou 350 mL em CVF.

h) Teste cardiopulmonar de exercício máximo incremental em esteira

Foram realizadas inicialmente medidas da pressão arterial (PA) e SpO₂ com o oxímetro de pulso Onyx Vantage Model 9590 e eletrocardiograma. A seguir, os pacientes realizaram TCPE máximo incremental, do tipo rampa - em esteira ergométrica modelo ATL Inbrasport - até o limite de tolerância (ou até o aparecimento das alterações descritas a seguir). O teste teve a duração de 8 a 12 minutos, incluindo 2 minutos de repouso antes do esforço e 2 minutos de recuperação após o exercício. A taxa de incremento da velocidade a cada minuto foi selecionada de acordo com a aptidão física e com o grau de limitação funcional do paciente, para o qual se utilizou o protocolo de incremento demonstrado no Anexo 6. O sistema utilizado foi o Vmax Encore CPET (VIASYS CareFusion San Diego, California, USA), que é composto por um módulo analisador de gases acoplado a um módulo de fluxo e por um microcomputador que capta os sinais provenientes da esteira. Acoplado ao sistema, há um eletrocardiograma de 12 derivações (GE Medical Systems Information Technologies Inc. Milwaukee, Wisconsin, USA). As seguintes variáveis respiratórias, metabólicas e cardiovasculares foram monitorizadas, na fase pré-exercício, durante o teste e na fase de recuperação: velocidade (km/h), $\dot{V}O_2$ pico, produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$), quociente respiratório (RER), ventilação-minuto (V_E), volume corrente (V_T), FC e reserva cronotrópica (FC atingida em relação à FC máxima prevista para a idade) e pulso de oxigênio ($\dot{V}O_2/FC$). Os valores de referência utilizados são os propostos por Neder e colaboradores ⁽⁹⁵⁾. Como a equação utilizada para cálculo do $\dot{V}O_2$ pico predito é baseada em cicloergômetro, o valor encontrado para cada indivíduo foi multiplicado por 1,11 para uso em esteira ⁽⁷²⁾.

O teste foi suspenso quando houve desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (PA sistólica acima de 220 mmHg e/ou PA diastólica acima

de 120 mmHg), queda de 10 mmHg da PA sistólica, arritmia cardíaca previamente inexistente, alterações isquêmicas cardíacas agudas, tontura, síncope ou confusão mental, dor precordial ou queda da SpO_2 abaixo de 80%. Para avaliação da presença de HD, foi utilizado o módulo curva fluxo x volume Vmax Encore (VIASYS CareFusion San Diego, California, USA), que estava acoplado ao sistema CardiO2. Foram medidos a CI, o VPFE e o V_T no repouso, a cada 2 minutos e ao final do teste. Foram realizadas duas manobras reproduzíveis em cada momento (com diferença menor que 150 mL) e adotado o maior valor, sendo considerada HD a queda de pelo menos 10% da CI durante o exercício em 2 medidas reproduzíveis ⁽⁸⁰⁾. Foram avaliados desconforto nos membros inferiores e intensidade da dispneia antes do teste, a cada 2 minutos e ao final do mesmo através da utilização da escala de Borg modificada ⁽⁸⁸⁾.

No TCPE, foram considerados alterados os seguintes valores:

- Capacidade de exercício reduzida: $\dot{V}O_2$ pico inferior a 85% do predito ⁽⁶⁶⁾.

Na presença de capacidade de exercício reduzida:

- Limitação ventilatória: Reserva ventilatória (V_E/V_{VM}) inferior a 15% ⁽⁶⁶⁾;
- Limitação cardiocirculatória: Antecipação do limiar aeróbico inferior a 40% do $\dot{V}O_2$ pico predito e/ou Pulso de O_2 ($\dot{V}O_2/FC$) no exercício máximo inferior a 81% do predito e/ou apresentando platô precoce ⁽⁶⁶⁾;
- Limitação cardiocirculatória sugestiva de HP: $P_{ET}CO_2$ no limiar anaeróbico inferior a 40 mmHg e *Slope* $V_E/\dot{V}CO_2$ superior a 34 ⁽⁷⁹⁾;
- Distúrbio de troca gasosa: queda da SpO_2 superior a 4% ⁽⁶⁶⁾.

i) Cateterismo cardíaco direito

Foram submetidos ao CCD os pacientes que preencheram um ou mais dos seguintes critérios de HP possível ou provável ao ecocardiograma transtorácico: VRT maior ou igual a 2,5 m/s ou achados indiretos de HP ⁽⁴³⁾. Além disso, foram submetidos ao CCD os pacientes que apresentaram, à prova de função pulmonar, redução acentuada da DLCO com valores abaixo de 40% do valor predito ^(52, 54, 55).

O CCD foi realizado com uso de cateter de Swan-Ganz 7F. O zero de calibração de pressão foi estabelecido entre as linhas axilares média e anterior com o paciente na posição supina. As medições de pressão foram obtidas ao final da expiração com uma média de pelo menos três ciclos ventilatórios. O débito cardíaco foi medido por termodiluição, utilizando a média de três medições consecutivas com variação máxima de 10% entre elas, ou por Fick. Foram coletadas medidas de AD, pressão de artéria pulmonar (PAP) sistólica, diastólica e PAPm, RVP, POAP e índice cardíaco ⁽⁹⁶⁾. Definiu-se como diagnóstico de HP a presença de PAPm $\geq$ 25 mmHg, sendo pré-capilar quando POAP menor ou igual a 15mmHg e pós-capilar quando acima de 15 mmHg ⁽⁴³⁾.

4.8 Análise Estatística

Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas, definidas pela curva de normalidade no histograma e como mediana e intervalo interquartil para as variáveis não paramétricas. Para a comparação das variáveis paramétricas, foi utilizado o teste t student (não pareado), enquanto o teste de Mann-Whitney foi empregado para a comparação das variáveis não paramétricas. As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado. As prevalências de redução da capacidade de exercício, de HD e de HP foram descritas com o respectivo intervalo de confiança (IC).

O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis de distribuição normal, enquanto o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis de distribuição não normal.

A curva ROC (*receiver operating characteristic*) foi empregada para identificar parâmetros da função pulmonar com melhor acurácia para predizer a ocorrência de capacidade de exercício reduzida no TCPE. Foi assumida diferença com significância estatística valores de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa IBM SPSS Statistics versão 24.

5 Resultados

5 RESULTADOS

De fevereiro de 2016 a agosto de 2018, 38 pacientes com HPCL foram avaliados no ambulatório de DPI do HCFMUSP. Um paciente não aceitou participar, um evoluiu a óbito e um foi submetido a transplante pulmonar. Portanto, 35 pacientes com HPCL foram incluídos. O protocolo de recrutamento está demonstrado na Figura 3.

CCD: cateterismo cardíaco direito; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; HPCL: histiocitose pulmonar de células de Langerhans; HP: Hipertensão pulmonar; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; mmHg: milímetros de mercúrio; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide.

Figura 3 - Disposição de pacientes no estudo

Os pacientes com HPCL eram 69% mulheres, com idade de 47 ± 11 anos, na maioria ex-tabagistas com carga tabágica de 37,5 (13-50) maços-ano. O sintoma predominante foi dispneia e o diagnóstico foi feito através de características tomográficas compatíveis em 63% dos casos. Os dados clinicodemográficos dos pacientes estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais (n = 35)

Idade (anos)	47 ± 11
Sexo Feminino (n, %)	24 (69)
IMC (kg/m²)	26,6 (24,7 – 30)
História de tabagismo (n, %)	32 (91,4)
≤ 10 maços- ano (n, %)	8 (25)
>10 maços- ano (n, %)	24 (75)
Carga tabágica (m/a)	37,5 (13 - 50)
Tabagismo atual (n, %)	8 (22,8%)
Tempo de abstenção (anos)	2 (2-9)
Tempo de sintomas (anos)	4,5 (1,4 – 15)
Tempo de diagnóstico (anos)	2 (1 – 7,5)
Diagnóstico (n, %)	
Clinicorradiológico-funcional	22 (63)
Biópsia	13 (37)
Pulmonar cirúrgica	7 (54)
Pulmonar transbrônquica	4 (31)
Pulmonar transtorácica	1 (8)
Pele	1 (8)
Sintomas	
Dispneia (n, %)	27 (77)
mMRC (n,%)	
0-1	19 (54)
2	8 (23)
3	6 (17)
4	2 (6)
BDI	8 ± 3
Tosse (n, %)	13 (37)
Pneumotórax prévio (n, %)	6 (17)
Oxigenioterapia suplementar	5 (14)
Alteração tomográfica (n, %)	
Nódulos e cistos	22 (63)
Somente cistos	13 (37)

continua

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais (n = 35) (conclusão)

Acometimento extrapulmonar (n, %)	5 (14)
Diabetes insipidus (n, %)	3 (8,5)
Acometimento cutâneo (n, %)	2 (5,7)
Acometimento ósseo (n, %)	2 (5,7)
BNP (mg/dL)	16 (5-39)
Tratamento (n, %)	
Corticoterapia ^a prévia	7 (20)
Corticoterapia ^a no momento da avaliação	6 (17)
Quimioterapia ^b	5 (14)

Os dados foram expressos em porcentagem (%), média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. BDI: índice de dispneia basal; BNP: peptídeo natriurético cerebral; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilograma por metro quadrado; mg/dL: miligramas por decilitros; mMRC: *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*; m/a: maçõs-ano; n: número de pacientes; ^a: Prednisona ≥ 5mg/dia ou equivalente ^b: 3 vinblastina e etoposídeo, 2 cladribina - todos pelo menos 6 meses antes da avaliação.

Trinta e quatro pacientes realizaram o TCPE, já que um paciente não o fez por alteração osteomuscular de membros inferiores presente no momento da avaliação. Todos os exames preencheram critérios para teste máximo. O principal motivo de interrupção do exame foi dispneia (70%), seguido por fadiga de membros inferiores (21%), enquanto SpO₂ abaixo de 80% foi o fator para interrupção do teste em 9% dos casos.

A capacidade de exercício apresentou-se reduzida em 24 pacientes (71%, IC95% = 54 - 83%). Dentre esses, limitação ventilatória, cardiocirculatória e sugestiva de HP ocorreram respectivamente em 14 (58%), 15 (63%) e 7 (29%) pacientes. O distúrbio da troca gasosa foi observado em 21 pacientes (88%) e foi o único mecanismo de limitação encontrado em 2 (8%) pacientes com redução da capacidade de exercício ao TCPE. A HD ocorreu em 23 pacientes (68%, IC95% = 49 - 82%), 3 desses (13%) com capacidade de exercício preservada. Dezesete pacientes (71%) com capacidade de exercício reduzida apresentaram pelo menos 2 mecanismos de limitação ao exercício. As alterações encontradas no TCPE estão representadas na Tabela 2 e a distribuição dos mecanismos de limitação ao exercício está apresentada na Figura 4.

Tabela 2 - Alterações encontradas no TCPE (n = 34 [#])

Capacidade aeróbica reduzida (n, %)	24 (71)
HD (n, %)	23 (68)
Limitação no TCPE	n = 24
Ventilatória (n, %)	14 (58)
Cardiocirculatória (n, %)	15 (63)
Sugestiva de HP (n, %)	7 (29)
HD (n, %)	20 (83)
Distúrbio de troca gasosa (n, %)	21 (88)

Dados expressos em porcentagem (%). HD: hiperinsuflação dinâmica; HP: hipertensão pulmonar; n: número de pacientes; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício. [#] Um paciente não realizou TCPE por limitação osteomuscular.

CC: cardiocirculatória; HD: hiperinsuflação dinâmica; HP: hipertensão pulmonar; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício. [#] Um paciente não realizou TCPE por limitação osteomuscular.

Figura 4 - Distribuição dos mecanismos de limitação no TCPE (n = 34[#]). Distúrbio da troca gasosa não representado nos pacientes com outras limitações. Outros: dois pacientes com distúrbio de troca gasosa isolado e um paciente com limitação periférica

O $\dot{V}O_2$ pico foi de $20,9 \pm 6,2$ mL/kg/min, $72,6 \pm 19\%$ do predito. O $\dot{V}O_2$ no limiar anaeróbico foi de $46 \pm 14,6\%$ do $\dot{V}O_2$ pico predito. A reserva ventilatória foi de $13,2\%$ (7,2-26), o $P_{ET}CO_2$ no limiar anaeróbico foi $34,4 \pm 6,2$ mmHg, o $Slope V_E/\dot{V}CO_2$ foi $31 \pm 10,5$ e a queda de CI foi de 16% (9,2 – 24%). O Pulso de O_2 foi de $85,5 \pm 18\%$ do predito e apresentou platô precoce em metade dos casos com capacidade aeróbica reduzida, como exemplificado na Figura 5. A dessaturação de O_2 foi de $13,5\%$ (6 – 14%) com SpO_2 mínima de $83 \pm 11\%$. As escalas de Borg de dispneia e fadiga de membros inferiores ao final do exame foram de 8 (5-10) e 6 ± 3 , respectivamente. Os dados do TCPE estão descritos na Tabela 3.

Figura 5 - Gráfico de Pulso de O_2 vs. tempo durante TCPE, demonstrando platô precoce

Tabela 3 - Dados do TCPE (n = 34[#])

Duração do teste (min)	9,25 ± 2,9
$\dot{V}O_2$ pico (mL/min)	934 ± 355
$\dot{V}O_2$ pico (mL/kg/min)	20,9 ± 6,2
$\dot{V}O_2$ pico (% predito)	72,6 ± 19
$\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito)	46 ± 14,6
$\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no PCR (% predito)	65,9 ± 19,8
$\dot{V}CO_2$ pico (mL/kg/min)	20,6 ± 5,6
RER pico	1,1 ± 0,1
FC pico (bpm)	140 ± 17
Pulso de O_2 (% predito)	85,5 ± 18
$P_{ET}CO_2$ no LA (mmHg)	34,4 ± 6,2
<i>Slope</i> $V_E/\dot{V}CO_2$	31 ± 10,5
FR pico (irpm)	44 ± 11
V_T pico (L)	1,2 ± 0,3
V_E pico (L/min)	57 ± 18,9
Reserva ventilatória (%)	13 (7 - 27)
Queda de CI (L)	0,3 (0,2 – 0,5)
Queda de CI (%)	16 (9,2 – 24)
Dessaturação de O_2 (%)	13,5 (6 – 14)
SpO ₂ mínima (%)	83 ± 11
Borg dispneia final	8 (5-10)
Borg fadiga de membros inferiores final	6 ± 3
PAS final (mmHg)	152 ± 19
PAD final (mmHg)	87 ± 13

Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. bpm: batimentos por minuto; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; irpm: incursões respiratórias por minuto; LA: limiar anaeróbico; min: minuto; mL/kg/min: mililitros por quilograma por minuto; mL/min: mililitros por minuto; mmHg: milímetro de mercúrio; n: número de pacientes; O_2 : oxigênio; PAD: pressão arterial sistêmica diastólica; PAS: pressão arterial sistêmica sistólica; PCR: ponto de compensação respiratória; $P_{ET}CO_2$: pressão expirada de dióxido de carbono; RER: quociente respiratório; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; $\dot{V}CO_2$ pico: produção máxima de dióxido de carbono; V_E : ventilação minuto; $V_E/\dot{V}CO_2$: Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; V_T : volume corrente. [#]Um paciente não realizou TCPE por limitação osteomuscular.

A distância caminhada no TC6M foi de 455 ± 101 m, com dessaturação de O_2 de 11% (6-14%), sendo que 79% apresentaram queda de SpO_2 maior que 4%. Os dados do TC6M estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Teste de caminhada de seis minutos (n = 34[#])

Distância (m)	455 $\pm$ 101
Distância (% predito)	116 (106 - 135)
SpO_2 mínima %	84 $\pm$ 9
Dessaturação de O_2 (%)	11 (6 - 14)
FC máxima (bpm)	127 $\pm$ 15
Borg dispneia final	4 (2 - 8)
Borg fadiga de membros inferiores final	3 (1 - 6)

Dados expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. bpm: batimento por minuto; FC: frequência cardíaca; m: metros; n: número de pacientes; SpO_2 : saturação periférica de oxigênio.
[#]Um paciente não realizou o TC6M por limitação osteomuscular.

A avaliação do questionário SF-36 demonstrou qualidade de vida reduzida em todos os domínios e está descrita na Tabela 5.

Tabela 5 - Questionário de qualidade de vida (SF-36) (n = 35)

Domínio físico	
Capacidade funcional	47 $\pm$ 28
Limitação por aspectos físicos	25 (0 - 100)
Dor	56 $\pm$ 29
Estado geral de saúde	42 $\pm$ 16
Domínio mental	
Limitação por aspectos emocionais	33 (25 - 75)
Bem-estar emocional	51 $\pm$ 27
Vitalidade	51 $\pm$ 24
Desempenho social	50 (25 - 75)

Dados expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil.
n: número de pacientes; SF-36: *Short-Form Health Survey* – 36.

Na função pulmonar, a redução da DLCO foi a alteração mais comum nos pacientes com HPCL, ocorrendo em 80% dos casos, seguida por distúrbio obstrutivo em 77% dos pacientes. A CVF foi de $83,8 \pm 20,4\%$ do predito, o VEF_1 foi de $64,5 \pm 21,9\%$ do predito, a CPT foi $102,8 \pm 17,6\%$ do predito, o VR foi de $146,2 \pm 45,4\%$ do predito, a relação VR/CPT foi de $44 \pm 10,8$ e a DLCO foi de $55,8 \pm 21,5\%$ do predito. A distribuição dos padrões ventilatórios e os dados de função pulmonar estão descritos nas Tabelas 6 e 7, respectivamente. Dos 24 pacientes com capacidade de exercício reduzida no TCPE, redução da DLCO, obstrução, aprisionamento aéreo e restrição ocorreram respectivamente em 79%, 87,5%, 12% e 8% dos casos.

Tabela 6 - Prevalência dos padrões funcionais (n = 35)

Ausência de alterações (n, %)	2 (6)
Obstrução (n, %)	27 (77)
Leve (n, %)	15 (56)
Moderada (n, %)	7 (26)
Acentuada (n, %)	5 (18)
Restrição (n, %)	2 (6)
Aprisionamento aéreo (n, %)	13 (37)
Redução da DLCO (n, %)	28 (80)
Resposta ao broncodilatador (n, %)[#]	4 (14)

Dados expressos em porcentagem (%). n = número de pacientes. [#]Baseada em espirometria realizada previamente em 29 pacientes.

Tabela 7 - Dados de função pulmonar (n = 35)

CVF (L)	3,0 ± 0,97
CVF (% predito)	83,8 ± 20,4
VEF ₁ (L)	1,91 ± 0,71
VEF ₁ (% predito)	64,5 ± 21,9
VEF ₁ /CVF	63,1 ± 12,3
VEF ₁ /CVF (% predito)	76,5 ± 15
CPT (L)	5,2 ± 1,2
CPT (% predito)	102,8 ± 17,6
VR (L)	2,2 ± 0,7
VR (% predito)	146,2 ± 45,4
VR/CPT	44 ± 10,8
DLCO (ml/min/mmHg)	15,3 ± 7,0
DLCO (% predito)	55,8 ± 21,5

Dados expressos em média e desvio-padrão. CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; L: litros; ml/min/mmHg: mililitro por minuto por milímetro de mercúrio; n: número de pacientes; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual.

No ecocardiograma transtorácico, a VRT foi estimada em 22 pacientes (63%). Dentre os 13 pacientes restantes, sua estimativa foi prejudicada por hiperinsuflação pulmonar em 8 casos (61,5%) e pela ausência de refluxo tricúspide em 5 casos (38,5%). A VRT foi 3,0 (2,4 – 3,2), sendo maior que 2,5 m/s em 17 pacientes (77%). Os dados do ecocardiograma transtorácico estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados do ecocardiograma transtorácico (n = 35)

VRT (m/s) [#]	3,0 (2,4 – 3,2)
FEVE (%)	65,8 ± 3,6
VD (cm)	4,2 ± 0,6

Dados expressos em média e desvio-padrão e mediana e intervalo interquartil. cm: centímetros; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; n: número de pacientes; VD: ventrículo direito; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide. [#] Obtida em 23 pacientes.

A realização do CCD foi indicada em 21 casos (60%). Ambos os critérios (ecocardiográfico e DLCO inferior a 40% do predito) foram preenchidos por 8 pacientes (38%), enquanto 11 pacientes (52%) preencheram apenas os critérios ecocardiográficos (9 com VRT superior a 2,5 m/s - sendo em 3 casos inferior a 2,8m/s - e 2 com sinais indiretos de HP) e 2 pacientes (10%) pelo critério da redução da DLCO isoladamente.

Três pacientes recusaram-se a ser submetidos ao procedimento. Portanto, o CCD foi realizado em 18 pacientes. O intervalo entre a visita inicial e o CCD foi de $6,9 \pm 3,7$ meses. Treze pacientes que realizaram o CCD apresentaram HP (72%), sendo pré-capilar identificada em 11 (85%) e pós-capilar em 2 (15%). Dos 3 pacientes cujo CCD foi indicado isoladamente por VRT entre 2,5 e 2,8m/s, 2 não apresentaram HP e um negou-se a realizar o exame. Dois pacientes possuíam diagnóstico de HP anteriormente à inclusão e estavam em tratamento com sildenafil com manutenção dos critérios para HP no CCD.

Dentre os 18 pacientes que foram submetidos ao CCD, 17 foram submetidos à angiotomografia de tórax com exclusão de tromboembolismo pulmonar, já que um paciente se negou por alergia a contraste iodado.

O fluxograma de indicação de CCD e diagnóstico de HP está representado na Figura 3. A prevalência de HP na amostra foi de 41% (IC95% = 24 - 59%). A PAPm foi de 32 ± 12 mmHg, sendo maior que 35 mmHg em 7 pacientes (54% dos pacientes com HP). O índice cardíaco foi de 2,5 (2,3 - 2,8) L/min/m² e a RVP foi 3,4 (2,6 - 5,9) Wood. Os dados do CCD estão descritos na Tabela 9. Trinta e oito por cento dos pacientes com HP diagnosticada pelo CCD apresentaram limitação cardiocirculatória sugestiva de HP no TCPE.

Tabela 9 - Dados do CCD (n = 18)

PAPm (mmHg)	32 ± 12
Débito cardíaco (L/min)	4,5 ± 1,1
Índice cardíaco (L/min/m ²)	2,5 (2,3 - 2,8)
POAP (mmHg)	11,5 ± 5
RVP (Wood)	3,4 (2,6 - 5,9)

Dados expressos em média e desvio-padrão ou mediana e interquartil.

CCD: cateterismo cardíaco direito; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mmHg: milímetros de mercúrio; n: número de pacientes; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar.

O $\dot{V}O_2$ pico (% do predito) correlacionou-se principalmente com VEF₁ % predito (r = 0,66, p < 0,001), DLCO % predito (r = 0,78, p < 0,001), BDI (r = 0,47 p = 0,007) e distância percorrida no TC6M % predito (r = 0,58, p < 0,001). As correlações estão descritas na Tabela 10 e os gráficos de dispersão na Figura 6.

A queda da CI correlacionou-se principalmente com VEF₁/CVF (r = - 0,62, p < 0,001), VR % predito (r = 0,49, p = 0,004), $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE (r = - 0,50, p = 0,002), SpO₂ mínima (%) no TCPE (r = - 0,54, p = 0,001) e Pulso de O₂ (% predito) no TCPE (r = - 0,58, p < 0,001). Os dados de correlação estão descritos na Tabela 11 e os gráficos de dispersão na Figura 7.

A PAPm correlacionou-se principalmente com VEF₁ (% predito; $r = -0,69$, $p = 0,002$) e com VRT (m/s) no ecocardiograma transtorácico ($r = 0,70$, $p = 0,004$). A PAPm e o DC correlacionaram-se com SpO₂ mínima (%) no TCPE ($r = -0,73$, $p = 0,001$ e $r = -0,54$, $p = 0,02$, respectivamente) e com $\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito) no TCPE ($r = -0,61$ e $p = 0,01$ e $r = -0,54$ e $p = 0,02$, respectivamente). Os dados de correlação estão descritos na Tabela 12 e os gráficos de dispersão na Figura 8.

A DLCO (% predito) correlacionou-se com dessaturação de O₂ (%) no TCPE ($p = -0,58$, $p = 0,001$) e com a SpO₂ mínima (%) no TCPE ($r = 0,74$, $p < 0,001$). A carga tabágica não se correlacionou com dados de função pulmonar (VEF₁ % predito, $r = 0,32$, $p = 0,853$; DLCO % predito, $r = -0,11$, $p = 0,511$) ou com $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE ($r = 0,08$, $p = 0,667$). A reserva ventilatória correlacionou-se com o Borg de dispneia final ($r = -0,56$, $p = 0,001$).

Tabela 10 - Correlações de O₂ pico (% do predito) no TCPE com dados de função pulmonar, BDI e TC6M (n = 34 [#])

VEF ₁ (% predito)	$r = 0,66$ ($p < 0,001$)
CVF (% predito)	$r = 0,48$ ($p = 0,004$)
VEF ₁ /CVF	$r = 0,50$ ($p = 0,003$)
CPT (% predito)	$r = 0,06$ ($p = 0,728$)
VR (% predito)	$r = -0,45$ ($p = 0,007$)
VR/CPT	$r = -0,49$ ($p = 0,004$)
DLCO (% predito)	$r = 0,78$ ($p < 0,001$)
BDI	$r = 0,47$ ($p = 0,004$)
Distância no TC6M (m)	$r = 0,50$ ($p = 0,003$)
Distância no TC6M (% predito)	$r = 0,58$ ($p < 0,001$)

BDI: índice de dispneia basal; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; DLCO: capacidade de difusão do dióxido de carbono; m: metros; n: número de pacientes; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; VR: volume $\dot{V}$ residual. [#] Um paciente não realizou TCPE por limitação osteomuscular.

BDI: índice de dispnea basal; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; r: coeficiente de correlação de Pearson; TCPE: teste de exercício cardiopulmonar; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício.

Figura 6 - Gráficos de correlação de $\dot{V}O_2$ pico (% do predito) no TCPE com dados de função pulmonar, BDI e TC6M. A) Correlação (r) entre VEF₁ (% predito) e $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE; B) Correlação (r) entre DLCO (% predito) e $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE; C) Correlação (r) entre BDI e $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE; D) Correlação (r) entre distância percorrida no TC6M (% predito) e $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE

Tabela 11 - Correlações de queda de CI (% em relação ao repouso) no TCPE com dados de função pulmonar, TCPE, ecocardiograma transtorácico e CCD (n = 34 [#])

VEF ₁ (% predito)	r = - 0,58 (p < 0,001)
VEF ₁ /CVF	r = - 0,62 (p < 0,001)
VR (% predito)	r = 0,49 (p = 0,004)
VR/CPT	r = 0,42 (p = 0,014)
DLCO (% predito)	r = - 0,28 (p = 0,107)
$\dot{V}O_2$ pico (% predito)	r = - 0,50 (p = 0,002)
Pulso de O ₂ (% predito)	r = - 0,58 (p < 0,001)
Reserva ventilatória (%)	r = - 0,41 (p = 0,819)
CI repouso (L)	r = 0,05 (p = 0,791)
SpO ₂ mínima (%)	r = - 0,54 (p = 0,001)
Borg dispneia final	r = 0,14 (p = 0,444)
VRT (m/s)	r = 0,02 (p = 0,925)
PAPm (mmHg) ^a	r = 0,29 (p = 0,250)
Distância TC6M (m)	r = - 0,11 (p = 0,550)

CCD: cateterismo cardíaco direito; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; L: litros; m = metros; mmHg: milímetros de mercúrio; m/s: metros por segundo; n: número de pacientes; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; VR: volume residual; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide. [#] Um paciente não realizou TCPE por limitação osteomuscular. ^a: n = 18

CI: capacidade inspiratória; CVF: capacidade vital forçada; r: coeficiente de correlação de Pearson; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TCPE: teste de exercício cardiopulmonar; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; VR: volume residual.

Figura 7 - Gráficos de correlação de queda de CI (%) em relação ao repouso) no TCPE com dados de função pulmonar e TCPE.
A) Correlação (r) entre VEF₁/CVF e Queda de CI (%) no TCPE;
B) Correlação (r) entre VR (% predito) e Queda de CI (%) no TCPE;
C) Correlação (r) entre $\dot{V}O_2$ pico (% predito) no TCPE e Queda de CI (%) no TCPE;
D) Correlação (r) entre SpO₂ mínima (%) no TCPE e Queda de CI (%) no TCPE

Tabela 12 - Correlações de PAPm e DC no CCD com dados de TCPE, ecocardiograma transtorácico, função pulmonar e TC6M (n = 18)

	PAPm	DC
$\dot{V}O_2$ pico (% predito)	$r = -0,54$ (p = 0,024)	$r = -0,52$ (p = 0,03)
$\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito)	$r = -0,61$ (p = 0,010)	$r = -0,54$ (p = 0,02)
Pulso de O_2 (% predito)	$r = -0,55$ (p = 0,022)	$r = -0,43$ (p = 0,09)
$Slope V_E/\dot{V}CO_2$	$r = 0,29$ (p = 0,264)	$r = -0,14$ (p = 0,58)
$P_{ET}CO_2$ no LA	$r = -0,11$ (p = 0,67)	$r = 0,03$ (p = 0,91)
Dessaturação de O_2 (%)	$r = 0,51$ (p = 0,038)	$r = -0,54$ (p = 0,02)
Sp O_2 mínima (%)	$r = -0,73$ (p = 0,001)	$r = -0,54$ (p = 0,02)
VRT (m/s)	$r = 0,70$ (p = 0,004)	$r = 0,13$ (p = 0,64)
VEF ₁ (% predito)	$r = -0,69$ (p = 0,002)	$r = -0,30$ (p = 0,22)
VEF ₁ /CVF	$r = -0,20$ (p = 0,429)	$r = -0,14$ (p = 0,58)
CPT (% predito)	$r = -0,37$ (p = 0,130)	$r = -0,36$ (p = 0,14)
VR/CPT	$r = 0,39$ (p = 0,105)	$r = 0,21$ (p = 0,41)
DLCO (% predito)	$r = -0,56$ (p = 0,015)	$r = -0,03$ (p = 0,91)
Distância TC6M (m)	$r = -0,43$ (p = 0,087)	$r = -0,72$ (p = 0,001)

CCD: cateterismo cardíaco direito; CPT: capacidade pulmonar total; DC: débito cardíaco; DLCO: capacidade de difusão do dióxido de carbono; LA: limiar anaeróbico; m: metros; n: número de pacientes; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; $P_{ET}CO_2$: pressão expirada de dióxido de carbono; $Slope V_E/\dot{V}CO_2$: inclinação da relação ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; TC6M: teste de caminhada de seis minutos; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio máximo VR: volume residual; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide.

CCD: cateterismo cardíaco direito; LA: limiar anaeróbico; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; r: coeficiente de correlação de Pearson; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide.

Figura 8 - Gráficos de correlação de PAPm no CCD com dados de função pulmonar, ecocardiograma e TCPE. A) Correlação (r) entre VEF₁ (% predito) e PAPm no CCD; **B)** Correlação (r) entre VRT no ecocardiograma e PAPm no CCD; **C)** Correlação (r) entre SpO₂ mínima no TCPE e PAPm no CCD; **D)** Correlação (r) entre $\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito) e PAPm no CCD

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dados demográficos e de qualidade de vida de pacientes com capacidade aeróbica reduzida ou normal no TCPE. Na função pulmonar, os pacientes com capacidade de exercício reduzida tiveram maior limitação (menor VEF₁ e menor DLCO e maior relação VR/CPT). No TCPE, o grupo com capacidade aeróbica reduzida apresentou menores FC no pico do exercício, pulso de O₂ e $\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no limiar anaeróbico (% predito). Ainda, os pacientes com capacidade aeróbica reduzida apresentaram maior queda de CI e

menor SpO₂ mínima e caminharam menores distâncias no TC6M. A comparação dos dados entre indivíduos com capacidade de exercício preservada e reduzida está descrita nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13 - Comparação dos dados clínicos, de qualidade de vida, funcionais e ecocardiográficos em pacientes com capacidade aeróbica preservada e reduzida

	$\dot{V}O_2$ pico > 84% (n = 10)	$\dot{V}O_2$ pico ≤ 84% (n = 24)	p
Idade (anos)	47 ± 9	46 ± 12	0,833
Feminino (n, %)	8 (80)	15 (62,5)	0,320
IMC (kg/m ²)	28 ± 5	29 ± 9	0,450
Tempo de diagnóstico (anos)	2 (0,9 – 17,5)	2 (1 – 7,2)	0,834
Carga tabágica (m/a)	34 ± 26	30 ± 25	0,729
SF-36			
Domínio físico			
Capacidade funcional	58 (50 – 74)	35 (25 – 74)	0,217
Limitação por aspectos físicos	100 (0 – 100)	25 (0 – 100)	0,467
Dor	58 ± 27	56 ± 29	0,903
Estado geral de saúde	44 ± 17	42 ± 16	0,756
Domínio mental			
Limitação por aspectos emocionais	50 (8 – 100)	33,3 (0 – 66,7)	0,341
Vitalidade	55 ± 26	49 ± 24	0,494
Bem-estar emocional	53 ± 28	50 ± 27	0,759
Desempenho social	58 ± 31	54 ± 31	0,665
Função pulmonar			
VEF ₁ (L)	2,44 ± 0,68	1,74 ± 0,61	0,001
VEF ₁ (% predito)	83 ± 17	57,5 ± 19	0,006
CVF (L)	3,41 ± 1,16	2,86 ± 0,857	0,134
CVF (% predito)	97,5 ± 15	78 ± 20	0,01
VEF ₁ /CVF	70 ± 9	61 ± 12	0,055
CPT (L)	5,15 ± 1,09	5,17 ± 1,23	0,951
CPT (% predito)	105 ± 7,5	101 ± 20	0,557
VR (L)	1,83 ± 0,45	2,32 ± 0,73	0,059
VR (% predito)	123 ± 33	153 ± 47	0,077
VR/CPT	34 ± 8	45 ± 10	0,007
DLCO (ml/min/mmHg)	20,24 ± 8,04	14,05 ± 6,45	0,024
DLCO (% predito)	74 ± 21	49 ± 18	0,001
Ecocardiograma			
VRT (m/s) ^a	2,37 ± 0,23	3,13 ± 0,76	0,063

Dados expressos em percentagem (%), em média ± desvio-padrão e mediana (interquartil). CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilograma por metro quadrado; L: litros; m/a: maços-ano; ml/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio; m/s: metros por segundo; n: número de pacientes; SF-36: *Short-Form Health Survey-36*; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide. ^a: n = 23

Tabela 14 - Comparação dos dados do TCPE e do TC6M em pacientes com capacidade aeróbica preservada e reduzida

	$\dot{V}O_2$ pico > 84% (n = 10)	$\dot{V}O_2$ pico ≤ 84% (n = 24)	p
TCPE			
$\dot{V}O_2$ pico (ml/kg/min)	25,83 ± 4,05	18,85 ± 5,81	0,002
$\dot{V}O_2$ pico (% predito)	95,5 ± 8	63 ± 13	0,001
RER pico	1,12 ± 0,11	1,06 ± 0,11	0,171
FC pico (bpm)	162 ± 13	137 ± 13	< 0,001
FC pico (% predito)	96 ± 8	87 ± 24	< 0,001
FR pico (irpm)	47 ± 14	46 ± 10	0,727
V_E pico (L/min)	72,62 ± 19,05	50,43 ± 14,85	0,001
V_T (L)	1,49 ± 0,34	1,10 ± 0,24	0,001
Reserva ventilatória (%)	20,8 (0 – 31,1)	11,8 (7,9 – 26,4)	0,865
$P_{ET}CO_2$ no LA (mmHg)	34,44 ± 6,83	34,24 ± 4,62	0,933
$Slope V_E/\dot{V}CO_2$	31,37 ± 5,11	34,27 ± 12,09	0,473
Pulso de O_2 (% predito)	102,5 ± 11	78 ± 15	0,001
$\dot{V}O_2\%$ do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito)	55,31 ± 15,55	42,11 ± 12,51	0,014
Queda de CI (%)	9,3 ± 6,5	21,2 ± 10,3	0,002
SpO ₂ mínima (%)	89 ± 5	80 ± 11	0,015
Dessaturação de O_2 (%)	8 ± 4	13 ± 7	0,035
Borg mmii final	9 (5 - 10)	5 ± 3	0,481
Borg dispneia final	8 ± 2,5	7 ± 3	0,550
TC6M			
Distância (metros)	518 ± 66	428 ± 102	0,016
Distância (% predito)	134 ± 16	109 ± 24	0,006

Dados expressos em porcentagem (%), média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. bpm: batimentos por minuto; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; irpm: incursões respiratórias por minuto; LA: limiar anaeróbico; L/min: litros por minuto; ml/kg/min: mmii: membros inferiores; mililitros por quilograma por minuto; ml/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio; mmHg: milímetros de mercúrio; n: número de pacientes, O_2 : oxigênio; $P_{ET}CO_2$: pressão expirada de dióxido de carbono; RER: quociente respiratório; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; V_E : ventilação-minuto; $V_E/\dot{V}CO_2$: Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; V_T : volume corrente.

Em comparação aos pacientes que não apresentaram HD no TCPE, aqueles com HD apresentaram $\dot{V}O_2$ pico (% predito) e SpO_2 mínima (%) significativamente menores, enquanto a reserva ventilatória foi semelhante entre os dois grupos. Ainda, a presença de HD correlacionou-se com maior gravidade na função pulmonar, inclusive maior grau de obstrução e de aprisionamento aéreo. Os dados estão descritos nas Tabelas 15 e 16.

Tabela 15 - Comparação dos dados clínicos e funcionais em pacientes com e sem HD

	Não HD (n = 11)	HD (n = 23)	p
Idade (anos)	45 ± 8	47 ± 12	0,566
Sexo Feminino (n, %)	10 (90)	13 (56,5)	0,045
Carga tabágica (m/a)	29 ± 22	33 ± 26	0,691
Função pulmonar			
VEF ₁ (L)	2,4 ± 0,7	1,5 (1,3 - 2,3)	0,008
VEF ₁ (%)	83 ± 15	57 ± 20	< 0,001
VEF ₁ /CVF	70 ± 7	60 ± 13	0,021
VR/CPT	36 ± 11	45 ± 10	0,014
VR (% predito)	124 ± 39	154 ± 45	0,063
DLCO (ml/min/mmHg)	18,11 ± 8,58	14,80 ± 6,71	0,229
DLCO (% predito)	51 ± 19	66 ± 25	0,054

Dados expressos em porcentagem (%), média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; HD: hiperinsuflação dinâmica; L: litros; m/a: maços-ano; ml/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio; n: número de pacientes. VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual.

Tabela 16 - Comparação dos dados do TCPE e do TC6M em pacientes com e sem HD

	Não HD (n = 11)	HD (n = 23)	p
TCPE			
Duração (min)	10,2 ± 1,1	8,8 ± 3,4	0,074
$\dot{V}O_2$ pico (mL/kg/min)	23,22 ± 4,97	19,8 ± 6,51	0,134
$\dot{V}O_2$ pico (% predito)	84,08 ± 16,77	67,1 ± 17,83	0,013
RER pico	1,13 ± 0,13	1,06 ± 0,1	0,140
Slope $V_E/\dot{V}CO_2$	33,6 ± 8,42	33,33 ± 11,57	0,944
$P_{ET}CO_2$ no LA (mmHg)	32,98 ± 5,57	35,05 ± 6,48	0,370
V_E (L/min)	64 ± 19	54 ± 18	0,132
Reserva ventilatória (%)	21,4 (1,4 - 42,7)	11,6 (7,6 - 25,7)	0,555
V_T pico (L)	1,35 ± 0,24	1,15 ± 0,34	0,099
FR (irpm)	46 ± 14	47 ± 10	0,901
FC (bpm)	150 ± 16	143 ± 17	0,245
FC (% predito)	88 ± 8	83 (77 - 96)	0,507
Pulso de O_2 (% predito)	97,8 ± 14,1	79,6 ± 16,8	0,004
Dessaturação de O_2 (%)	8 ± 5	13 ± 7	0,056
Sp O_2 mínima (%)	89 ± 5	80 ± 11	0,012
Borg final dispneia	7 ± 2	8 (5 - 10)	0,349
Borg final mmii	6,5 ± 3	5 ± 3,5	0,299
CI repouso (L)	2,2 ± 0,6	2,0 ± 0,5	0,467
Queda de CI (L)	0,16 ± 0,12	0,48 ± 0,27	< 0,001
Queda de CI (%)	7 ± 3,5	23 ± 9	< 0,001
TC6M			
Distância (metros)	494 ± 82	436 ± 106	0,114
Distância (% predito)	124 ± 20	113 ± 26	0,241

Dados expressos em porcentagem (%), média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. bpm: batimentos por minuto; CI: capacidade inspiratória; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; HD: hiperinsuflação dinâmica; irpm: incursões respiratórias por minuto; LA: limiar anaeróbico; L/min: litros por minuto; mL/kg/min: mmii: membros inferiores; mililitros por quilograma por minuto; mL/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio; mmHg: milímetros de mercúrio; min: minuto; n: número de pacientes, O_2 : oxigênio; $P_{ET}CO_2$: pressão expirada de dióxido de carbono; RER: quociente respiratório; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; V_E : ventilação-minuto; $V_E/\dot{V}CO_2$: Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício; V_T : volume corrente.

Em relação aos pacientes sem HP, os que apresentaram HP no CCD apresentaram significativamente maiores valores de VRT ao ecocardiograma e menores valores de VEF₁ e DLCO na função pulmonar, e de $\dot{V}O_2$ pico e Pulso de O₂ no TCPE. Os dados estão descritos nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17 - Comparação dos dados clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos, hemodinâmicos e de qualidade de vida em pacientes com e sem HP

	Sem HP (n = 19)	HP (n = 13)	p
Idade (anos)	46 ± 12	45 ± 9	0,738
Sexo Feminino (n, %)	7 (54)	6 (46)	0,246
IMC (kg/m ²)	28 ± 5	30 ± 12	0,893
Tempo de diagnóstico (anos)	1 (0,5 – 17)	2 (1,1 – 7,5)	0,475
BNP (mg/dL)	8 (3 - 36)	27 (14 - 41)	0,22
Ecocardiograma			
VRT (m/s) ^a	2,5 ± 0,4	3,5 ± 0,67	0,003
CCD ^b			
PAPm (mmHg)	19 ± 5	37 ± 10	0,001
RVP (Wood)	2,1 ± 0,6	5,4 ± 2,8	0,001
DC (L/min)	3,9 ± 0,6	4,8 ± 1,1	0,728
POAP (mmHg)	12 ± 5	10 ± 4	0,442
SF-36			
Domínio físico			
Capacidade funcional	55 (40 – 75)	25 (21,3 – 51,3)	0,043
Limitação por aspectos físicos	100 (0 – 100)	25 (0 – 81,3)	0,248
Dor	61 ± 30	51 ± 30	0,381
Estado geral de saúde	44 ± 13	36 ± 20	0,182
Domínio mental			
Limitação por aspectos emocionais	66,7 (0 – 99,9)	0 (0 – 66,7)	0,336
Vitalidade	53 ± 26	48 ± 24	0,599
Bem-estar emocional	48 ± 27	55 ± 29	0,479
Desempenho social	69,5 ± 29	45 ± 30	0,160

Dados expressos em porcentagem (%), média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. CCD: cateterismo cardíaco direito; DC: débito cardíaco; HP: hipertensão pulmonar; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilograma por metro quadrado; L/min: litros por minuto; m/a: maçãs-ano; m/s: metros por segundo; n: número de pacientes; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; SF-36: *Short-Form Health Survey*-36, TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; ^a: 24; ^b:18

Tabela 18 - Comparação dos dados funcionais, do TCPE e do TC6M em pacientes com e sem HP

	Sem HP (n = 19)	HP (n = 13)	p
Função pulmonar			
VEF ₁ (L)	2,3 ± 0,7	1,5 ± 0,4	0,001
VEF ₁ (% predito)	75 ± 18	47 ± 12	< 0,001
DLCO (ml/min/mmHg)	19,3 ± 7,3	11,7 ± 4,8	0,003
DLCO (% predito)	68 ± 18	40 ± 14	< 0,001
TCPE			
$\dot{V}O_2$ pico (% predito)	86,6 ± 55,4	55,4 ± 10,7	< 0,001
$\dot{V}O_2\%$ do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito)	52,5 ± 12	37,7 ± 16,8	0,001
Pulso de O ₂ (% predito)	96 ± 13	70 ± 13	< 0,001
P _{ET} CO ₂ no LA	35,7 ± 6,4	32,4 ± 6,1	0,372
Slope $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	30,4 ± 5,4	37,8 ± 15,5	0,114
SpO ₂ mínima (%)	91 (85 - 93)	75 (69 - 77)	0,001
Dessaturação de O ₂ (%)	8,5 ± 4,5	17 ± 8	0,001
TC6M			
Distância (metros)	495 ± 87	407 ± 95	0,013
Distância (% predito)	123 ± 27	102 ± 23	0,002

Dados expressos em porcentagem (%), média e desvio-padrão ou mediana e interquartil. DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; HP: hipertensão pulmonar; L: litros; LA: limiar anaeróbico; ml/min/mmHg: mililitros por minuto por milímetro de mercúrio; n: número de pacientes; O₂: Oxigênio; P_{ET}CO₂: pressão expirada de dióxido de carbono; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$: Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício.

Na avaliação da curva ROC, demonstrou-se que o VEF₁ com maior acurácia para prever a ocorrência de capacidade de exercício reduzida foi de 69% do predito (área sob a curva = 0,837; IC95% = 0,700 – 0,975; $p = 0,002$; sensibilidade = 79%; especificidade = 80%); ainda, a DLCO de 60% do predito foi aquela com maior acurácia para prever redução de capacidade de exercício (área sob a curva = 0,819; IC95% = 0,670 – 0,968; $p = 0,004$; sensibilidade = 75%; especificidade = 80%) (Figura 9).

VEF₁ (% do predito); círculo preto: 69%; DLCO (% do predito); círculo vermelho: 60%. AUC: área sob a curva; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Figura 9 - Curva ROC com os valores de VEF₁ (% do predito) e de DLCO (% do predito)

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo a avaliar os mecanismos de limitação ao exercício através de TCPE em esteira em pacientes com HPCL de diferentes gravidades, bem como a prevalência de HD e de HP nesses indivíduos, possibilitando uma correlação dos dados de exercício com parâmetros funcionais e hemodinâmicos. No presente estudo, HD, limitações ventilatória e cardiocirculatória, incluindo aquela sugestiva de HP, foram as mais prevalentes e o acometimento multifatorial ocorreu em mais de 2/3 dos pacientes com capacidade de exercício reduzida.

A capacidade aeróbica nos 34 pacientes com HPCL avaliados neste estudo demonstrou-se reduzida em 71% dos casos, com $\dot{V}O_2$ pico de $73 \pm 19\%$ do predito. Esses achados são semelhantes ao estudo de Rolland-Debord e colaboradores ⁽⁷⁰⁾, porém divergem do estudo de Crausman e colaboradores, cuja redução da capacidade aeróbica ocorreu em 96% dos casos, com $\dot{V}O_2$ pico de 44% do predito, sugerindo maior gravidade dos pacientes ⁽²⁴⁾. Diferentemente deste último, ao abranger pacientes com níveis de comprometimento pulmonar variados, o estudo atual é mais representativo da doença como um todo, uma vez que avaliou os mecanismos de limitação predominantes em diversas fases da HPCL, desde iniciais às avançadas.

Comparativamente à Crausman e colaboradores, os pacientes do presente estudo apresentaram maior prevalência de obstrução (77% vs. 26% dos casos), com média de VEF₁ inferior (64% vs. 76% do predito) ⁽²⁴⁾. Adicionalmente, os pacientes com capacidade aeróbica reduzida neste estudo, em comparação aos resultados de Crausman e colaboradores, apresentaram maior prevalência de limitação ventilatória (58% vs. 23%) e menor reserva ventilatória (13% vs. 33%). Corroborados pelo pulso de O₂ maior no presente estudo (85% vs. 56% do predito), esses achados apontam para maior contribuição ventilatória na limitação ao exercício em relação à

circulatória, que foi predominante no estudo de Crausman e colaboradores ⁽²⁴⁾. Entretanto, a ênfase dada ao componente circulatório pulmonar - no estudo publicado em 1996 e com amostra inferior ao atual - não se baseou nas variáveis $P_{ET}CO_2$ e $Slope \dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, que possuem maior capacidade em prever HP no TCPE, tampouco foi confirmada hemodinamicamente por CCD ⁽⁷⁹⁾.

Na publicação de Rolland-Debord e colaboradores, os pacientes com HPCL apresentaram prevalência de limitação ao exercício e $\dot{V}O_2$ pico semelhantes ao estudo atual. A reserva ventilatória, entretanto, foi superior à do estudo atual (31% vs. 13%) e apresentou diferença significativa entre pacientes com capacidade de exercício preservada e reduzida ($37 \pm 12\%$ vs. $25 \pm 21\%$, $p = 0,005$), essa diferença não encontrada no presente estudo. Além disso, o $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ - medido no estudo de Rolland-Debord e colaboradores no limiar anaeróbico - foi maior nos pacientes com capacidade de exercício reduzida em comparação aos pacientes com capacidade preservada (38 vs. 33, $p = 0,047$, respectivamente) e correlacionou-se com o $\dot{V}O_2$ pico ($r = -0,390$, $p = 0,002$) ⁽⁷⁰⁾. Apesar de fraca, essa correlação pode apontar para alguma influência do acometimento circulatório - não avaliada no estudo - e ainda corroborar o predomínio de acometimento ventilatório, embasado pelas fortes correlações entre dados de função pulmonar estática e $\dot{V}O_2$ pico encontradas em ambos os estudos. Em análise multivariada com 45 pacientes no estudo, o componente relacionado à troca gasosa (que incluiu variáveis como DLCO e PaO_2 no repouso) foi o maior determinante da capacidade aeróbica, seguido do componente relacionado ao aprisionamento aéreo em repouso (VR e VR/CPT) ⁽⁷⁰⁾, achados semelhantes aos do presente estudo. A avaliação prospectiva de HD e da prevalência de HP neste estudo acrescentou informações às previamente conhecidas nos mecanismos de limitação ao exercício em HPCL.

A prevalência da HD foi alta neste estudo, ocorrendo em 68% dos casos e observada mesmo em pacientes sem redução da capacidade de exercício. Além disso, a HD correlacionou-se com o grau de obstrução e

com aprisionamento aéreo, porém não com a reserva ventilatória no TCPE, nem com o VRT no ecocardiograma e a PAPm no CCD, sugerindo maior influência do componente parenquimatoso e das vias aéreas, e não da vasculatura pulmonar, na determinação de HD nessa população ⁽⁸³⁾. Esses dados são reforçados pela associação de HD e parâmetros de obstrução e aprisionamento aéreo em outras doenças obstrutivas, como a LAM e o DPOC ^(31, 80).

A reserva ventilatória não se correlacionou com $\dot{V}O_2$ pico e foi semelhante em pacientes com capacidade de exercício preservada e reduzida. Os pacientes com capacidade de exercício reduzida, entretanto, alcançaram menor V_T e apresentaram maior queda de CI. Esse fato pode ser explicado pelo fenômeno já demonstrado em DPOC: com a HD - denotada pela redução progressiva de CI durante o esforço - ocorre aproximação do V_T da CPT na curva pressão/volume, local de menor complacência pulmonar e menor eficiência dos músculos respiratórios que culminam na interrupção (precocidade) do esforço por dispneia (neste estudo, suportada pela correlação entre reserva ventilatória e Borg de dispneia final). A reserva ventilatória – estimada através de subtração do V_E da VVM em repouso - é então superestimada e sua utilização como mecanismo limitador do exercício nesses pacientes perde espaço para a limitação por sintomas. A correlação da queda de CI com SpO_2 mínima e com $\dot{V}O_2$ pico neste estudo corrobora essa explicação e sugere contribuição da HD na redução da capacidade de exercício em parte dos pacientes ^(77, 97). Além disso, ao gerar aumento das pressões intratorácicas no exercício, a HD prejudica o enchimento do ventrículo direito com consequente redução do débito cardíaco e fornecimento de O_2 à musculatura periférica, achado que pode explicar a correlação da queda de CI com o pulso de O_2 encontrada neste estudo ⁽⁹⁸⁾.

A ineficiência ventilatória é mais diretamente refletida pelo aumento da relação $V_E/\dot{V}CO_2$ em DPOC leve, já que as reservas mecânicas se encontram preservadas graças ao menor acometimento do parênquima pulmonar. Com a progressão da doença - em DPOC moderado a grave – o fenômeno de constrição mecânica atenua a resposta e subestima a relação

$V_E/\dot{V}CO_2$ ⁽⁷⁷⁾. Em estudo que avaliou TCPE e CCD em 131 pacientes com DPOC, Thirapatarapong e colaboradores encontraram $V_E/\dot{V}CO_2$ e $P_{ET}CO_2$ no pico do exercício e reserva ventilatória semelhantes entre os grupos com e sem HP ⁽⁹⁹⁾, assim como no presente estudo no qual o *Slope* $V_E/\dot{V}CO_2$ foi de 31 – semelhante também nos grupos com e sem redução da capacidade de exercício e inferior ao valor de 34 utilizado como corte para sugestão de HP em estudos prévios. Esses achados podem ser explicados pelo grande percentual e grau de limitação ventilatória e HD encontrados em HPCL, limitando a elevação do *Slope* $V_E/\dot{V}CO_2$ ^(77, 78).

No presente estudo, a capacidade de exercício correlacionou-se com o grau de obstrução na espirometria, com aprisionamento aéreo e com a DLCO, achados semelhantes aos dois estudos envolvendo TCPE em HPCL supracitados, o que reforça a presença dos mecanismos de limitação ventilatória e troca gasosa secundários ao comprometimento do parênquima e vias aéreas ^(24, 70). Ainda, a redução da DLCO evidenciada também pode ser parcialmente explicada pelo componente vascular pulmonar, conforme observado nos outros estudos que avaliaram pacientes com HPCL durante o esforço. As correlações observadas entre a PAPm e o DC com o $\dot{V}O_2$ pico (% do predito) favorecem a importância do componente de HP como fator limitante em parte dos pacientes ^(24, 50, 70).

A limitação cardiocirculatória ocorreu em 63% dos pacientes com capacidade de exercício reduzida. A porcentagem do limiar anaeróbico em relação ao $\dot{V}O_2$ pico predito e o pulso de O_2 foram significativamente inferiores em pacientes com capacidade de exercício reduzida em comparação àqueles com capacidade preservada. Essa diferença também ocorreu entre pacientes com e sem HP, com correlação moderada entre PAPm e DC e os critérios citados acima. A variável do TCPE que melhor se associou com a PAPm e com DC no CCD foi o $\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_2$ pico no LA (% predito). Esses resultados não possibilitaram, entretanto, diferenciação entre limitação por doença cardíaca esquerda, sugestiva de HP ou por descondicionamento físico, no TCPE. A ausência de arritmias aos eletrocardiogramas e de alterações do ventrículo esquerdo ao

ecocardiograma, somadas à maioria de CCD com POAP inferior a 15 mmHg, contrapõem a presença de limitação cardiocirculatória associada ao ventrículo esquerdo.

Os critérios sugestivos de HP no TCPE apresentam-se heterogeneamente em vários estudos, não existindo consenso a respeito dos valores de corte nem do momento do exercício em que o $P_{ET}CO_2$ e $V_E/\dot{V}CO_2$ devem ser avaliados: limiar anaeróbico, *Slope* ou pico do esforço^(71, 78, 79). No presente estudo, apenas 1/3 dos pacientes com HP ao CCD haviam preenchido os critérios propostos para limitação cardiocirculatória sugestiva de HP no TCPE enquanto $P_{ET}CO_2$ e $V_E/\dot{V}CO_2$ não se correlacionaram com o $\dot{V}O_2$ pico nem com a PAPm. Portanto, os parâmetros de TCPE mais associados à HP em outras doenças, como o *Slope* $V_E/\dot{V}CO_2$ e o $P_{ET}CO_2$ no LA, mostraram-se pouco úteis como rastreadores de HP na HPCL^(71, 79). Tal fato pode ser explicado pelo caráter multifatorial da limitação ao exercício em HPCL e pela magnitude do acometimento ventilatório encontrado, de interferência conhecida nas variáveis em questão⁽⁷⁷⁾.

Um paciente com redução da capacidade de exercício não preencheu nenhum dos critérios de limitação propostos e apresentou apenas interrupção do exercício por fadiga de membros inferiores (com alta pontuação na escala de Borg ao final do teste). Esse achado, na ausência de outros relevantes, aponta para limitação periférica como fator para interrupção do exercício no paciente em questão⁽⁶⁶⁾. Nesse contexto, cabe ressaltar a subjetividade das escalas de Borg, corroborada, neste estudo, pela ausência de diferença estatisticamente significativa em sua pontuação nos grupos com capacidade de exercício preservada ou reduzida. Previamente, Rolland-Debord e colaboradores também demonstraram a ausência de correlação entre a pontuação na escala de Borg (dispneia) e o $\dot{V}O_2$ pico em pacientes com HPCL⁽⁷⁰⁾.

Sessenta e oito por cento da população eram do sexo feminino, achado concordante com a literatura como no estudo com maior casuística

em HPCL até o momento, com 102 pacientes, dos quais 62% eram mulheres ^(1, 4). No presente estudo, a incidência de tabagismo ultrapassou 90% dos casos, como na literatura, enquanto a carga tabágica foi superior à encontrada previamente (37 vs. 25 maços-ano) ^(1, 4, 14). Essa diferença, entretanto, não influenciou o desempenho dos pacientes nos testes funcionais de repouso ou TCPE, haja vista a ausência de correlação da carga tabágica com função pulmonar, HD ou $\dot{V}O_2$ pico.

Achados clínicos e tomográficos foram suficientes para o diagnóstico em 63% dos casos deste estudo, semelhantemente ao achado de Tazi e colaboradores que obtiveram confirmação histológica em um terço dos casos em 2015 ⁽⁴¹⁾. O mesmo autor, em estudo publicado em 2012, avaliou TCAR de tórax em 49 pacientes com HPCL e encontrou coexistência de nódulos e cistos em 94% deles, enquanto nesse estudo esse padrão tomográfico ocorreu em 2/3 dos casos. Essa natureza cística da HPCL predispõe o desenvolvimento de pneumotórax, cuja prevalência foi de 17%, semelhante à encontrada na literatura, porém é inferior à encontrada na LAM ^(4, 18, 25, 68). Os níveis de BNP foram normais na maioria dos pacientes e semelhantes entre pacientes com e sem HP, possivelmente porque nenhum deles apresentava descompensação no momento da avaliação.

A qualidade de vida dos indivíduos com HPCL esteve reduzida em todos os domínios assim como no estudo de Vassallo e colaboradores ⁽¹⁾. Não houve, entretanto, diferença significativa entre a qualidade de vida dos pacientes com capacidade de exercício reduzida e preservada no TCPE. No tocante à HP, apenas o componente capacidade funcional do domínio físico do questionário SF-36 foi significativamente pior nos pacientes com acometimento circulatório. Possivelmente explicada pelo tamanho da amostra, além da limitação relacionada à subjetividade da ferramenta, a ausência de diferença estatística nos outros domínios na população com HPCL difere de estudos anteriores em outras doenças, nos quais a qualidade de vida é globalmente pior na presença de HAP - como na esclerose sistêmica ^(87, 100).

A distância percorrida no TC6M foi semelhante à observada no estudo de Tazi e colaboradores ⁽⁴¹⁾ e correlacionou-se com $\dot{V}O_2$ pico no TCPE, como já descrito em outras doenças obstrutivas. Nesse contexto, sugere-se que o TC6M, apesar de submáximo, pode ser utilizado para avaliação de capacidade de exercício nessa população, como uma alternativa para a indisponibilidade ou contraindicação ao TCPE ^(31, 101).

Em relação aos volumes pulmonares estáticos, apenas 17% dos casos apresentaram espirometria e pletismografia normais neste estudo, achado que ocorreu em quase metade dos pacientes em estudos anteriores ^(4, 25). A prevalência de padrão obstrutivo nesse estudo (77%) é maior que a observada em publicações prévias ^(1, 41). Assim como na maioria dos estudos anteriores em HPCL, distúrbio ventilatório restritivo foi incomum e aprisionamento aéreo ocorreu em um terço dos pacientes ^(4, 25, 41, 70). O comportamento da DLCO também foi semelhante aos achados publicados anteriormente em HPCL: sua redução foi a alteração funcional mais frequente, ocorrendo em 80% dos casos, com média de 55% do predito ^(1, 4, 24, 70).

A boa acurácia do VEF₁ e da DLCO em predizerem uma redução da capacidade de exercício nos pacientes com HPCL ressalta a importância clínica desse achado, uma vez que estes são exames mais acessíveis e que podem ser utilizados para indicar a presença de limitação ao esforço, especialmente quando o TCPE estiver indisponível ou contraindicado.

A prevalência de HP foi de 41% neste estudo. Por outro lado, Fartoukh e colaboradores encontraram HP em todos os 21 pacientes com HPCL em estudo publicado em 2000, com PAPm de 59 mmHg, bastante superior à de 32 mmHg encontrada no presente estudo. Essas diferenças podem ser atribuídas ao fato de que naquele estudo foram incluídos apenas indivíduos com HPCL avançada, com VEF₁ inferior - 46% versus 64% do predito do presente estudo. Ainda no estudo supracitado, 39 pacientes com DPOC e 14 com FPI apresentaram PAPm respectivamente de 36 e 33 mmHg, médias semelhantes ao estudo atual a despeito de VEF₁ muito inferiores (22% e

32% do predito), o que sugere acometimento vascular pulmonar independente do componente parenquimatoso na HPCL⁽⁵⁸⁾.

Dados de prevalência de HP avaliada pelo CCD em doenças pulmonares como a DPOC e FPI são controversos e escassos. Entretanto, de modo geral, a prevalência de HP aumenta de acordo com a gravidade do acometimento parenquimatoso, podendo alcançar até metade dos casos, sendo grave na minoria deles^(102, 103). Dados hemodinâmicos de 156 pacientes com DPOC, publicados em 1998, demonstraram PAPm próxima da normalidade 25 ± 6 mmHg com VEF₁ (20% do predito) e DLCO (35% do predito), muito inferiores aos encontrados no presente estudo⁽¹⁰⁴⁾.

A DPOC e a LAM - doença cística e obstrutiva - compartilham algumas características funcionais com a HPCL e tornam-se úteis para comparação no contexto do limitado número de estudos com dados hemodinâmicos para avaliação de HP em pacientes com HPCL. Em estudo em DPOC que avaliou 215 pacientes com doença avançada, a HP foi diagnosticada por CCD em metade dos pacientes, mas a PAPm foi superior a 35 mmHg em apenas 13% destes, enquanto no presente estudo metade dos pacientes com HPCL e HP apresentaram PAPm superior a 35mmHg, a despeito do parênquima mais preservado em comparação aos pacientes com DPOC avaliados⁽¹⁰⁵⁾. Ao avaliarem 105 pacientes com LAM, Freitas e colaboradores também encontraram HP em apenas 7,6% com PAPm de 27 ± 9 mmHg, superior a 35 mmHg em apenas um paciente⁽⁵⁵⁾. Portanto, os dados apresentados sugerem que a HPCL apresenta maior prevalência e gravidade de HP em comparação à LAM e à DPOC, desproporcionais ao acometimento do parênquima pulmonar, ocorrência que corrobora a hipótese do envolvimento vascular associado, fato inédito acrescentado pelo estudo atual à literatura em HPCL, uma vez que a maioria dos estudos prévios avaliou pacientes com doença mais avançada^(58, 61).

A hiperinsuflação pulmonar impediu a estimativa do VRT em 23% dos ecocardiogramas transtorácicos, porcentagem inferior à encontrada em estudos anteriores em DPOC, cuja estimativa não foi possível em mais da

metade dos pacientes ⁽¹⁰⁶⁾. Apesar das limitações do ecocardiograma transtorácico na avaliação de HP em doenças parenquimatosas pulmonares, nos casos em que foi possível realizar estimativa neste estudo, o VRT apresentou boa correlação com a medida invasiva da PAPm ⁽¹⁰⁷⁾.

O presente estudo apresenta algumas limitações, descritas a seguir: realização do estudo em centro único, porém de referência para DPI e que recebe pacientes encaminhados de várias regiões do Brasil. Além disso, a utilização de pacientes com diferentes graus de doença também minimizou um potencial viés de seleção, permitindo sua observação ampla a partir das variáveis analisadas. Apesar de todos os pacientes com HPCL avaliados no período do estudo terem sido convidados a participar, o tamanho da amostra obtida pode ter impedido uma maior individualização da presença de cada um dos mecanismos de limitação ao exercício. Ademais, o CCD – padrão-ouro para diagnóstico de HP – não foi realizado em todos os indivíduos, já que se trata de um exame invasivo e eticamente não justificável em pacientes sem triagem positiva. Suas indicações, então, foram extrapoladas a partir de estudos realizados em pacientes com doenças com características semelhantes, como a LAM ⁽⁵⁵⁾. A identificação de DLCO média de 40% do predito no grupo com HP versus 68% no grupo sem HP, neste estudo, reforça o valor de triagem utilizado, que possibilitou diagnóstico de 77% dos pacientes com HP em HPCL ⁽⁵⁵⁾. Ainda, nenhum método de avaliação do acometimento da musculatura periférica – com impacto conhecido em DPOC – foi utilizado nessa população ⁽⁷⁷⁾.

Outrossim, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do ecocardiograma para a triagem de HP e com base em estudos de prevalência de HP anteriores, o corte de VRT de 2,5 m/s foi o escolhido para a indicação da realização de CCD inferior ao de 2,8 m/s preconizado pelo consenso vigente ^(43, 47, 55). Todavia, no presente estudo, a redução do valor do corte não aumentou o número de diagnósticos de HP. A limitação gerada pela incapacidade de medida da VRT em todos os pacientes foi minimizada pela utilização da medida da DLCO como um parâmetro combinado para triagem de HP e indicação de CCD. Ainda, a recusa de 3 pacientes em

realizarem o CCD configura outra limitação deste estudo, já que impossibilitou a avaliação exata da prevalência de HP na população avaliada, que pode ser ainda maior que a encontrada.

Em resumo, os achados do presente estudo demonstram que uma redução da capacidade de exercício é bastante comum na HPCL e que os acometimentos vascular e parenquimatoso são os principais mecanismos de limitação ao esforço, os quais ocorrem isoladamente ou se combinam em graus variados nessa população.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

As principais conclusões obtidas neste estudo em pacientes com HPCL foram:

- 1) A limitação ao exercício durante TCPE é multifatorial. Os mecanismos mais prevalentes são limitações ventilatória, cardiocirculatória e sugestiva de HP.
- 2) A redução da capacidade de exercício é bastante prevalente.
- 3) VEF₁ e DLCO são bons preditores de limitação da capacidade de exercício.
- 4) A HD durante TCPE é muito prevalente, associando-se com o grau de obstrução e com aprisionamento aéreo.
- 5) Pacientes com HPCL apresentam qualidade de vida reduzida, incluindo aspectos físicos e emocionais.
- 6) Redução da DLCO e obstrução são as alterações funcionais mais comuns.
- 7) Hipertensão pulmonar é comum, sendo principalmente pré-capilar, observando-se boa correlação entre PAPm e VRT, $\dot{V}O_2$ % do $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$ no LA no TCPE, VEF₁ (% do predito) e DLCO (% do predito).

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med*. 2002;346(7):484-90.
2. Seely JM, Salahudeen S, Sr., Cadaval-Goncalves AT, Jamieson DH, Dennie CJ, Matzinger FR, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comparative study of computed tomography in children and adults. *J Thorac Imaging*. 2012;27(1):65-70.
3. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006;27(6):1272-85.
4. Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):351-6.
5. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-81.
6. Torre O, Elia D, Caminati A, Harari S. New insights in lymphangiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
7. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):299-306.

8. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28(5):1383-96; discussion 96-8.
9. Travis WD, Borok Z, Rous JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). A clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(10):971-86.
10. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg*. 1980;30(5):411-26.
11. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, Diseases VWGoIL. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*. 2001;56(3):163-72.
12. Torre O, Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: a role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? *Respir Med*. 2010;104 Suppl 1:S81-5.
13. Mitchell JM, Berzins SP, Kannourakis G. A potentially important role for T cells and regulatory T cells in Langerhans cell histiocytosis. *Clin Immunol*. 2018;194:19-25.
14. Vassallo R, Harari S, Tazi A. Current understanding and management of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2017;72(10):937-45.
15. Selway JL, Harikumar PE, Chu A, Langlands K. Genetic homogeneity of adult Langerhans cell histiocytosis lesions: Insights from BRAFV600E mutations in adult populations. *Oncol Lett*. 2017;14(4):4449-54.

16. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120(13):2700-3.
17. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669-83.
18. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2004;125(3):1028-32.
19. Mason RH, Foley NM, Branley HM, Adamali HI, Hetzel M, Maher TM, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH): a new UK register. *Thorax*. 2014;69(8):766-7.
20. Abbritti M, Mazzei MA, Bargagli E, Refini RM, Penza F, Perari MG, et al. Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):1907-12.
21. Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, Tomiyama N, Lee HY, Han J, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol*. 2011;21(7):1406-15.
22. Szturcz P, Rehak Z, Koukalova R, Adam Z, Krejci M, Pour L, et al. Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma. *Nucl Med Biol*. 2012;39(3):429-36.

23. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2009;135(6):1542-9.
24. Crausman RS, Jennings CA, Tudor RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE, Jr. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):426-35.
25. Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B, Chinet T, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2012;40(4):905-12.
26. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
27. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med*. 2012;106(9):1286-92.
28. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*. 2014;19(5):683-8.
29. Refabert L, Rambaud C, Mamou-Mani T, Scheinmann P, de Blic J. Cd1a-positive cells in bronchoalveolar lavage samples from children with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 1996;129(6):913-5.
30. Schonfeld N, Dirks K, Costabel U, Loddenkemper R, Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von L. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012;29(2):132-8.

31. Baldi BG, Albuquerque AL, Pimenta SP, Salge JM, Kairalla RA, Carvalho CR. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4):341-8.
32. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Rabel A, Hathaway O, Harari S, Cassandro R, et al. Reversible airflow obstruction in lymphangioleiomyomatosis. *Chest*. 2009;136(6):1596-603.
33. Schonfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration*. 1993;60(1):38-44.
34. Grobost V, Khouatra C, Lazor R, Cordier JF, Cottin V. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:191.
35. Pardanani A, Phyliky RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(3):301-6.
36. Lorillon G, Bergeron A, Detourmignies L, Jouneau S, Wallaert B, Frija J, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):930-2.
37. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood*. 1999;93(12):4125-30.
38. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36.

39. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013;121(9):1495-500.
40. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*. 1999;85(10):2278-90.
41. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:30.
42. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
43. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75.
44. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
45. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(3):225-39; quiz 332-4.

46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
47. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39(1):112-8.
48. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(12):3792-800.
49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):108-13.
50. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1).
51. Loth DW, Lahousse L, Leening MJG, Krijthe BP, Felix JF, Gall H, et al. Pulmonary function and diffusion capacity are associated with pulmonary arterial systolic pressure in the general population: The Rotterdam Study. *Respir Med*. 2017;132:50-5.
52. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102(9):1305-10.

53. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1370-7.
54. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340-9.
55. Freitas CSG, Baldi BG, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, et al. Pulmonary hypertension in lymphangiomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):74.
56. Ruocco G, Cekorja B, Rottoli P, Refini RM, Pellegrini M, Di Tommaso C, et al. Role of BNP and echo measurement for pulmonary hypertension recognition in patients with interstitial lung disease: An algorithm application model. *Respir Med*. 2015;109(3):406-15.
57. Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S65-9.
58. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):216-23.
59. Bois MC, May AM, Vassallo R, Jenkins SM, Yi ES, Roden AC. Morphometric Study of Pulmonary Arterial Changes in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(8):929-37.

60. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, Aubry MC, Krowka MJ, Ryu JH, et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(10):1269-75.
61. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation.* 2006;81(5):746-50.
62. Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest.* 2012;142(5):1150-7.
63. Bendayan D, Shitrit D, Kramer MR. Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Respirology.* 2008;13(6):916-8.
64. Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Humbert M, Cordier JF. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X: long-term improvement with bosentan. *Eur Respir J.* 2010;36(1):202-4.
65. Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143).
66. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
67. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.

68. Paciocco G, Uslenghi E, Bianchi A, Mazzarella G, Roviato GC, Vecchi G, et al. Diffuse cystic lung diseases: correlation between radiologic and functional status. *Chest*. 2004;125(1):135-42.
69. Force ERST, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
70. Rolland-Debord C, Fry S, Giovannelli J, Langlois C, Bricout N, Aguilaniu B, et al. Physiologic Determinants of Exercise Capacity in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Multidimensional Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170035.
71. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(2):159-73.
72. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Fourth ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins; 2005
73. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1998;64(2):117-24.
74. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2662-89.

75. Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1481-6.
76. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148).
77. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev*. 2016;25(141):333-47.
78. Neder JA, Alharbi A, Berton DC, Alencar MC, Arbex FF, Hirai DM, et al. Exercise Ventilatory Inefficiency Adds to Lung Function in Predicting Mortality in COPD. *COPD*. 2016;13(4):416-24.
79. Weatherald J, Laveneziana P. Patterns of cardiopulmonary response to exercise in pulmonary vascular diseases. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018 p. 160-74.
80. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(9):723-9.
81. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770-7.
82. O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD*. 2006;3(4):219-32.

83. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_1):S84-S92.
84. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
85. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8.
86. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
87. Fernandes CJ, Martins BC, Jardim CV, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:130.
88. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
89. Soaresa MR, Pereira CA. Six-minute walk test: reference values for healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(5):576-83.
90. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
91. Sociedade Brasileira de Pneumologia: Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28 (supl 3) 1-82.

92. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17.
93. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):729-37.
94. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9.
95. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J.* 1999;14(6):1304-13.
96. Alves JL, Jr., Oleas FG, Souza R. Pulmonary hypertension: definition, classification, and diagnosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(5):561-70.
97. Dempsey JA. Limits to ventilation (for sure!) and exercise (maybe?) in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(12):1282-3.
98. Laveneziana P, Palange P, Ora J, Martolini D, O'Donnell DE. Bronchodilator effect on ventilatory, pulmonary gas exchange, and heart rate kinetics during high-intensity exercise in COPD. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(6):633-43.
99. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Bartels MN. Comparing cardiopulmonary exercise testing in severe COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ.* 2014;23(9):833-40.

100. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, Prior D, Sahhar J, Ngian GS, et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):122.
101. Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm Med*. 2010;10:31.
102. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(5):1371-85.
103. Smith JS, Gorbett D, Mueller J, Perez R, Daniels CJ. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a dastardly duo. *Am J Med Sci*. 2013;346(3):221-5.
104. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998;113(3):576-83.
105. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127(5):1531-6.
106. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2007;30(5):914-21.
107. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735-40.

9 Anexos

9 ANEXOS

Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: “Avaliação da capacidade de exercício e dos mecanismos determinantes de limitação ao esforço em pacientes com Histiocitose Pulmonar de Células de Langerhans”

Pesquisador principal: BRUNO GUEDES BALDI

Departamento/Instituto: Divisão De Pneumologia Do Instituto Do Coração (InCor)

Convite à participação:

Convidamos o (a) Senhor(a) para participar de uma pesquisa, pois apresenta a doença chamada histiocitose de Células de Langerhans Pulmonar. O objetivo desse estudo é descobrir quais alterações geram falta de ar, cansaço e intolerância aos esforços físicos em cada paciente, já que eles podem ter origem pulmonar, cardíaca ou ambas. Para isso, vamos comparar pacientes com histiocitose de Células de Langerhans Pulmonar com pessoas da mesma idade e gênero sem nenhuma doença pulmonar, chamados de controles.

Procedimentos e exames que serão realizados:

Nenhum dos exames abaixo é considerado experimental, todos eles são feitos regularmente pelos pacientes que têm a mesma doença que o(a) senhor(a) e que estão tratando no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Vamos oferecer aos pacientes participantes desse estudo os mesmos exames que seriam solicitados pelos médicos durante acompanhamento no Ambulatório. A decisão de tratamento da sua doença ficará sob responsabilidade do médico pneumologista que o acompanha. Utilizaremos as seguintes informações a seu respeito:

Os pacientes com histiocitose de Células de Langerhans Pulmonar que aceitarem participar dessa pesquisa realizarão as seguintes tarefas com duração de aproximadamente 5 horas em uma visita:

- Avaliação clínica: aplicação de questionário com perguntas e exame físico.
- Prova de Função Pulmonar: é um exame em que o paciente fica sentado e respirando por uma peça na boca. Também é indolor e o objetivo é assoprar ou prender o ar conforme a orientação do técnico. Não é um exame de esforço ou exercício, mas algumas manobras exigem um sopro forte e contínuo.

- Teste de caminhada de 6 minutos: o senhor(a) será orientado(a) por profissional capacitado a caminhar durante 6 minutos, durante os quais serão medidos a sua oxigenação e quantos metros caminhou durante esse período.

- Ecocardiograma: é um exame não invasivo em que uma peça de plástico com gel é colocada sobre parte do tórax com o objetivo de gerar imagens que mostram como o coração está funcionando. É como um exame de ultrassonografia, mas feito no tórax. É um procedimento indolor, em que o paciente fica acordado, deitado e dura cerca de 20 a 30 minutos, no máximo. Não precisa ser feito em jejum.

- Teste de exercício cardiorrespiratório máximo incremental em esteira ergométrica: o(a) senhor(a) será orientado(a) por profissionais médicos capacitados a caminhar sobre uma esteira, com aferição de pressão arterial, oxigenação e eletrocardiograma.

- Cateterismo de câmaras cardíacas direitas: Esse exame só será realizado nos pacientes em que os testes acima sugerirem alterações do coração. Recomenda-se jejum de 4 horas antes do exame e o paciente deverá vir com um acompanhante. No procedimento, um fio de plástico é introduzido numa veia (do pescoço, braço ou virilha, a depender da escolha do médico especialista que faz o exame) e vai até os pulmões. Geralmente a dor é só da picada da anestesia que é feita no local onde vai entrar o cateter. O exame é feito com o paciente acordado, não sendo necessária sedação. São realizadas medidas de funcionamento do coração e da circulação pulmonar e geralmente o exame demora cerca de 40 minutos. O paciente fica cerca de 4 horas em observação após o exame. Não será administrado contraste.

O senhor (a) poderá apresentar algumas alterações durante o teste cardiopulmonar de exercício e o cateterismo cardíaco como elevação ou redução da pressão arterial, palpitações, dor no peito, tontura, desmaio ou redução da oxigenação. Esses eventos são raros e controláveis e o exame será suspenso pelo médico imediatamente sempre que necessário com pronto tratamento de qualquer complicação. Foi descrito risco de vida em apenas 0,05% dos casos submetidos ao cateterismo do tipo que o(a) senhor(a) será submetido. Nenhum dos procedimentos acima é considerado experimental, estando todos bem estabelecidos na literatura.

Benefícios para o participante:

Com o diagnóstico da causa de falta de ar causada pela histiocitose de células de Langerhans Pulmonar, cada um dos(as) senhores(as) se beneficiará de tratamento específico para a causa exata dos seus sintomas.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

Durante e após o término do presente estudo, os pacientes continuarão em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Pulmonares Intersticiais da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

O senhor(a) terá plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma. O sigilo das suas informações e sua privacidade são garantidos durante toda a participação do estudo e o senhor(a) receberá uma via do termo de consentimento. Haverá prestação gratuita de cuidados integrais à sua saúde pelo tempo que for necessário para o tratamento de eventuais danos decorrentes de sua participação na pesquisa. Fica garantida ainda indenização em caso de ocorrência desses eventuais danos. Não haverá despesas pessoais para o participante da pesquisa ou responsável

legal em qualquer fase deste estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Bruno Guedes Baldi, que pode ser encontrado no endereço. *Instituto do Coração – InCor, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bairro Cerqueira César*, telefone(s) 2661-5695. Outro pesquisador participante é a *Dra. Glaucia Itamaro Heiden*, que pode ser encontrada no endereço *Instituto do Coração – InCor, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bairro Cerqueira César*, telefone(s) 2661-7578 ou 2661-5801, ou pelo email glauciaiheiden@yahoo.com.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação da capacidade de exercício e dos mecanismos determinantes de limitação ao esforço em pacientes com histiocitose Pulmonar de Células de Langerhans”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Bruno Guedes Baldi) ou pessoa por ele delegada (*Dra. Glaucia Itamaro Heiden*) sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via assinada pelo pesquisador.

Assinatura Participante / representante legal

Data __ / __ / __

Assinatura responsável pelo estudo

Data __ / __ / __

Anexo 2. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

<u>Classificação</u>	<u>Características</u>
Grau I	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
Grau II	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando caminha em subidas.
Grau III	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, para respirar.
Grau IV	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, para respirar.
Grau V	Falta de ar impede que saia de sua casa.

Anexo 3. Índice de dispneia basal de Mahler (BDI)

1. DISPNEIA EM ATIVIDADES DE TRABALHO

_____ **Grau 4 Nenhuma incapacidade.** Capaz de realizar atividades usuais e ocupação sem falta de ar.

_____ **Grau 3 Incapacidade discreta.** Prejuízo em pelo menos uma atividade mas nenhuma atividade completamente abandonada. Redução das atividades no trabalho ou nas atividades usuais que parecem leves ou não claramente causadas pela falta de ar.

_____ **Grau 2 Incapacidade moderada.** O paciente mudou atividades do trabalho e/ou pelo menos uma atividade usual pela falta de ar.

_____ **Grau 1 Incapacidade acentuada.** Paciente incapaz de trabalhar ou abandonou a maioria mas não todas as atividades costumeiras pela falta de ar.

_____ **Grau 0 Incapacidade muito acentuada.** Incapaz de trabalhar e abandonou todas as atividades habituais pela falta de ar.

_____ **W Quantidade incerta**

_____ **X Desconhecida**

_____ **Y Incapacidade por outras razões (_____)**

2. DISPNEIA PARA ESFORÇOS FIXOS USUAIS

_____ **Grau 4 Extraordinária.** Tem falta de ar apenas com atividades extraordinárias, tais como carregar cargas muito pesadas no plano, cargas mais leves ao subir ladeiras, escadas ou correndo. Nenhuma falta de ar com tarefas ordinárias.

_____ **Grau 3 Maior.** Tem falta de ar apenas com atividades maiores tais como subindo ladeira forte, mais de 3 lances de escadas, ou carregando carga moderada no plano.

_____ **Grau 2 Moderada.** Tem falta de ar com tarefas moderadas tais como subir uma ladeira suave, menos de 3 lances de escada ou carregando uma carga leve no plano.

_____ **Grau 1 Leve.** Tem falta de ar com atividades leves tais como andando no plano, tomando banho, permanecendo em pé ou fazendo compras.

_____ **Grau 0** Nenhuma tarefa. Falta de ar em repouso, enquanto sentado ou deitado.

_____ **W** Quantidade incerta

_____ **X** Desconhecida

_____ **Y** Incapacidade por outras razões (_____)

3. DISPNEIA PARA ESFORÇO MAIS INTENSO

Para a tarefa mais extenuante (Qual ? _____) que o paciente possa realizar, por pelo menos 5 minutos.

_____ **Grau 4** É feita **rapidamente sem pausas** por falta de ar ou sem reduzir o ritmo.

_____ **Grau 3** É feita **lentamente** mas **sem pausas** ou sem parar para tomar respiração.

_____ **Grau 2** É feita **lentamente** e com **uma ou duas pausas** para tomar respiração antes de completar tarefa ou pará-la de todo.

_____ **Grau 1** É feita **lentamente** e com **muitas paradas** ou **pausas** antes que a tarefa seja completada ou abandonada.

_____ **Grau 0** O paciente tem falta de ar em repouso ou enquanto sentado ou deitado.

_____ **W** Quantidade incerta

_____ **X** Desconhecida

_____ **Y** Incapacidade por outras razões (_____)

4. ESCORE TOTAL DA DISPNEIA: _____

Anexo 4 - Short-Form Heath Survey-36 (SF-36)

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

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

Excelente1

Muito boa2

Boa3

Ruim4

Muito ruim5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora:

(circule uma)

Muito melhor agora do que há um ano atrás1

Um pouco melhor agora que há um ano atrás2

Quase a mesma do que há um ano atrás3

Um pouco pior agora do que há um ano atrás4

Muito pior agora do que há um ano atrás5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso quanto? (circule uma em cada linha)

Atividades	Sim Dificulta Muito	Sim Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a- Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b- Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c- Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d- Subir vários lances de escada	1	2	3
e- Subir um lance de escada	1	2	3
f- Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g- Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h- Andar vários quarteirões	1	2	3
i- Andar 1 quarteirão	1	2	3
j- Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você tem alguns dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d- Teve dificuldade de fazer o seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)	1	2

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

(circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a- Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b- Realizou menos tarefas do que gostaria?	1	2
c- Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

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

(circule uma)

De forma nenhuma1
 Ligeiramente2
 Moderadamente3
 Bastante4
 Extremamente5

7. Quanta dor no corpo você teve nas últimas 4 semanas?

(circule uma)

Nenhuma1
 Muito leve2
 Leve3
 Moderada4
 Grave5
 Muito grave6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?

(circule uma)

De maneira nenhuma1
 Um pouco2
 Moderadamente3
 Bastante4
 Extremamente5

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxima da maneira como você se sente. Em relação às últimas 4 semanas:

(circule uma em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a- Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade e cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b- Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c- Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d- Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e- Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f- Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g- Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h- Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i- Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)? (circule uma)

Todo o tempo.....1
 A maior parte do tempo.....2
 Alguma parte do tempo.....3
 Uma pequena parte do tempo.....4
 Nenhuma parte do tempo.....5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule uma em cada linha)

	Definitiva- mente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitiva- mente falsa
a- Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b- Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c- Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d- Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

Anexo 5 - Escala de Borg modificada

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

Anexo 6 - Protocolo de incremento de velocidade no TCPE

Protocolo	Repouso	Início	00:01	00:02	00:03	00:04	00:05	00:06	00:07	00:08	00:09	00:10	00:11	00:12	00:13	00:14	00:15
Superleve		0 2km/h	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,4	6,8	7,2	7,6	8	8,4	8,8
Leve		0 2km/h	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,6	7,2	7,8	8,4	9	9,6	10,2
Moderado		0 2km/h	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,8	7,6	8,4	9,2	10	10,8	11,6
Mod-Int		0 2km/h	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	7	8	9	10	11	12	13
Intenso leve		0 2km/h	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12	13,2	14,4
Intenso		0 2km/h	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	7,4	8,8	10,2	11,6	13	14,4	15,8

Anexo 7 - Características gerais e TC6M por paciente

Caso	Sexo	Dados gerais e sintomas				TC6M	
		Idade (anos)	Carga tabágica (m/a)	mMRC	BDI	Distância (metros)	Distância (% pred)
1	F	53	36	1	11	462	118
2	F	45	50	1	6	370	111
3	F	52	35	3	6	400	105
4	F	45	56	1	12	660	162
5	F	52	40	1	12	517	129
6	M	46	10	0	10	442	108
7	F	54	38	3	4	280	75
8	F	58	63	1	6	NA	NA
9	F	46	46	3	3	150	38
10	F	35	4	2	6	470	115
11	M	29	10	0	12	587	131
12	F	60	35	2	5	415	116
13	M	29	1	1	6	403	93
14	M	59	51	1	8	456	122
15	F	36	15	0	9	450	111
16	F	61	18	3	5	330	96
17	F	55	26	1	9	360	96
18	F	43	60	2	7	436	106
19	F	53	37	2	6	360	95
20	F	58	14	1	10	540	147
21	F	58	41	1	10	518	146
22	F	47	47	4	3	416	106
23	M	30	0	3	4	515	116
24	M	46	50	1	11	515	133
25	F	40	48	4	3	372	85
26	M	41	70	2	6	525	124
27	M	51	77	1	9	470	121
28	M	18	0	1	11	630	136
29	F	60	90	2	9	533	158
30	F	53	50	2	6	463	140
31	F	37	5	3	6	590	139
32	F	35	1	1	9	440	110
33	M	50	6	1	8	405	112
34	F	60	0	2	10	420	119
35	M	40	1,5	1	11	560	151

BDI: índice de dispneia basal; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilograma por metro quadrado; mg/dL: miligramas por decilitros; mMRC: *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*; m/a: maços-ano; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos.

Anexo 8 - Dados do TCPE por paciente

Parte 1

Caso	$\dot{V}O_2$ pico (mL/kg/min)	$\dot{V}O_2$ pico (% pred)	$\dot{V}O_2$ % no LA (% pred)	Pulso de O_2 (% pred)	$P_{ET}CO_2$ no LA (mmHg)	$V_E/\dot{V}CO_2$ Slope
1	1,51	63,0	47,2	82,0	29,4	42,8
2	2,11	71,7	64,4	88,6	34,9	31,2
3	1,54	50,1	36,8	70,0	24	45,4
4	1,91	112,7	64,8	123,0	35,8	30,0
5	1,55	93,3	37,9	103,9	36,9	23,0
6	2,87	59,2	34,8	77,6	35	35,9
7	1,50	47,4	27,9	63,2	30,4	36,2
8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	1,74	40,3	23,6	57,1	20	80,9
10	2,15	99,3	60,7	113,5	31,3	35,2
11	3,27	77,0	63,2	82,4	54,6	24,1
12	1,42	81,9	54,9	99,2	34,6	32,7
13	3,33	43,1	30,1	53,9	34,8	33,4
14	1,74	57,9	38,9	61,2	35,9	27,2
15	1,97	62,9	41,9	86,8	36,1	27,0
16	1,47	84,0	57,2	101,7	35,1	26,5
17	1,46	63,6	48,1	82,7	32,3	39,9
18	1,75	60,9	38,8	76,7	25,4	49,8
19	1,77	73,8	54,5	91,4	43,7	23,8
20	1,44	91,6	81,1	101,4	24	41,2
21	1,55	105,4	68,2	97,3	38,9	28,9
22	1,72	75,0	34,3	95,7	34,1	34,8
23	3,29	48,8	27,5	58,9	39,3	26,6
24	3,02	90,4	30,4	105,4	35,7	27,9
25	1,52	50,5	17,9	65,3	37,8	30,8
26	2,68	46,8	39	60,1	30,2	33,4
27	2,66	94,4	55,6	88,3	40,3	28,3
28	3,61	67,0	37,8	68,8	39	25,8
29	1,53	71,8	51,4	83,4	39	27,5
30	1,73	91,1	63	100,3	35	30,3
31	1,82	86,5	51,2	87,6	32,3	35,9
32	1,99	90,5	40,2	104,1	32,2	33,2
33	2,92	60,0	36	73,3	37,7	23,7
34	1,46	81,9	57	109,4	29,4	34,0
35	2,84	76,0	47,5	93,7	33,9	29,4

LA: limiar anaeróbico; mL/kg/min: mililitros por kilograma por minuto; mL/min: mililitros por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; NA: não se aplica; O_2 : oxigênio; $P_{ET}CO_2$: pressão expirada de dióxido de carbono; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; $V_E/\dot{V}CO_2$: Ventilação minuto/produção de dióxido de carbono; $\dot{V}O_2$ pico: consumo de oxigênio no pico do exercício.

Parte 2

Caso	Reserva ventilatória (%)	Queda de CI (%)	Dessaturação de O ₂ (%)	Borg final dispneia	Borg final mmii
1	43,8	5,4	14	5	5
2	8,6	23,3	20	10	1
3	10,9	24,6	13	10	9
4	5,6	7,1	7	5	1
5	21,7	6,9	4	7	10
6	10,5	16,8	10	10	2
7	9,3	33,5	10	7	5
8	NA	NA	NA	NA	NA
9	0,0	13,7	35	10	9
10	20,1	0,0	4	5	3
11	32,9	36,8	5	1	0
12	14,3	13,1	4	4	5
13	12,1	30,9	17	4	3
14	29,8	19,0	23	0	0
15	56,7	8,9	11	4	4
16	24,9	12,7	4	5	2
17	24,4	31,2	13	7	6
18	0,0	9,9	12	5	7
19	59,8	9,9	4	6	8
20	0,0	8,8	18	10	9
21	44,9	16,7	10	3	10
22	11,6	13,7	10	8	5
23	5,5	20,5	18	10	10
24	39,4	0,3	4	8,0	6
25	7,3	19,7	7	9	8
26	20,4	27,9	15	8	0
27	0,0	16,2	11	10	10
28	7,2	36,0	14	8	4
29	26,0	24,4	12	10	10
30	31,1	19,7	6	9	9
31	21,4	8,8	9	9	10
32	0,0	8,5	6	10	8
33	10,4	44,4	21	10	1
34	26,7	22,2	11	7	4
35	0,0	10,9	13	9	5

CI: capacidade inspiratória; NA: não se aplica; O₂: oxigênio; mmii: membros inferiores

Anexo 9 - Dados da prova de função pulmonar por paciente

Caso	CVF (% pred)	VEF ₁ (% pred)	VEF ₁ /CVF (% pred)	CPT (% pred)	VR (% pred)	VR/CPT	DLCO (% pred)
1	100	91	91	93	59	20	41
2	47	46	46	78	148	57	48
3	75	53	53	103	170	49	28
4	111	91	91	109	151	38	116
5	74	62	62	97	137	44	65
6	80	61	61	105	167	46	50
7	95	41	41	146	256	54	30
8	85	46	46	133	208	50	45
9	58	47	47	83	140	49	26
10	98	98	98	96	87	25	81
11	92	67	67	97	121	31	79
12	67	64	64	81	92	37	70
13	66	40	40	98	204	52	39
14	56	45	45	81	128	53	38
15	109	98	98	118	144	32	62
16	95	61	61	126	197	52	59
17	112	69	69	132	195	45	32
18	94	71	71	114	159	40	35
19	107	102	102	118	113	53	79
20	75	70	70	96	137	46	40
21	105	111	111	108	109	33	71
22	80	62	62	91	106	34	49
23	59	35	35	87	166	48	35
24	104	88	88	101	87	25	95
25	45	31	31	97	230	65	24
26	82	47	47	109	178	46	31
27	104	76	76	104	105	31	78
28	60	49	49	80	143	40	57
29	60	43	43	88	150	57	48
30	116	97	97	119	133	35	74
31	106	83	83	104	96	24	61
32	82	57	57	112	192	44	56
33	75	33	33	100	147	44	76
34	99	70	70	127	188	49	74
35	60	54	54	66	74	31	60

CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; L: litros; ml/min/mmHg: mililitro por minuto por milímetro de mercúrio; n: número de pacientes; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VR: volume residual.

Anexo 10 Dados de ecocardiograma transtorácico e CCD por paciente (quando presente)

Caso	Ecocardiograma			Cateterismo cardíaco direito			
	VRT (m/s)	FEVE (%)	VD (cm)	PAPm (mmHg)	RVP (Wood)	Índice cardíaco (L/min/m ²)	POAP (mmHg)
1	224	70	3,9				
2	NA	64	4,7	34	4,8	2,32	10
3	315,6	60	4,2	25	3,7	2,67	9
4	204	69	3,9				
5	228	69	3,7				
6	308	66	5,1	29	2,8	2,77	14
7	295	69	3,6				
8	312	61	5,1	36	3,4	2,01	25
9	438	62	5,3	51	5,63	4,23	11
10	NA	71	4,1				
11	201	69	3,6				
12	314	62	4,6	21	2,9	2,36	10
13	300	59	4,8	29	3,4	3,18	8
14	365	56	5	55	10,8	2,39	15
15	NA	70	4				
16	NA	65	3,9				
17	276	66	2,8				
18	404	64	4,5	37	7,9	2,38	6
19	286	68	4,1	10	1,4	2,65	3
20	NA	69	4,1	21	2,2	2,33	12
21	252	65	3,4				
22	319	68	4,8	37	6,6	2,75	8
23	NA	67	4,2	31	3,4	2,65	15
24	234	67	4				
25	488	67	6	53	10,7	3,02	7
26	NA	63	3,9	27	4,7	2,02	10
27	NA	69	3,8				
28	213	70	4,1				
29	NA	61	3,5				
30	NA	68	4,2				
31	265	68	3,6	18	1,7	2,33	12
32	NA	64	3,8				
33	300	65	4,9	37	2,7	2,75	20
34	276	67	3,6	23	2,4	2,24	13
35	NA	68	4,1				

CCD: cateterismo cardíaco direito; cm: centímetros; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; L/min: litros por minuto; L/min/m²: litros por minuto por metro quadrado; mmHg: milímetros de mercúrio; n: número de pacientes; NA: não se aplica; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; VD: ventrículo direito; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide.