ANA PAULA BRED A

Avaliação da musculatura estriada
de membros inferiores na limitação
funcional ao exercício em pacientes
com hipertensão arterial pulmonar

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo
2011

ANA PAULA BRED A

Avaliação da musculatura estriada
de membros inferiores na limitação
funcional ao exercício em pacientes
com hipertensão arterial pulmonar

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Rogério de Souza

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Breda, Ana Paula

Avaliação da musculatura estriada de membros inferiores na limitação funcional ao exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar / Ana Paula Breda. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Rogério de Souza.

Descritores: 1.Hipertensão pulmonar 2.Insuficiência cardíaca 3.Disfunção ventricular direita 4.Exercício 5.Tolerância ao exercício 6.Músculos respiratórios 7.Músculo esquelético 8.Força muscular 9.Fibras musculares esqueléticas 10.Biópsia

USP/FM/DBD-022/11

DEDICATÓRIA

*Aos queridos pacientes,
que bravamente lutam pela vida.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Natália e Marco Antônio, que sempre me incentivam nos estudos e fazem de tudo para que as horas difíceis sejam doces e serenas.

Ao meu irmão André e aos meus sobrinhos Gabriel e Isadora por fazerem parte deste tripé tão fundamental que é a família, e sem este apoio não seria quem sou hoje.

À minha irmã Luciana, que além de inspiradora com seu determinismo e profissionalismo, é uma amiga e conselheira para a vida toda.

Ao Bruno Fiego, pelos seus momentos de paciência nos meus de ausência, principalmente na reta final.

Aos queridos pacientes do Hospital das Clínicas, que me emocionaram com sua doação pura e honesta à ciência, e pelos momentos sinceros e gratificantes que passamos juntos.

Aos amigos Barbara Martins, Bianca Maidlinger, Izabel Haddad, Jairo Coelho Jr, Josadaque de Souza, Luciana Janot de Matos, Milena Suesada, Ronaldo Alves e Rosemayre Coelho por fazerem deste sonho uma realidade. Sem vocês não teria sido possível.

Às meninas do protocolo do laboratório de função pulmonar, pela receptividade, pelo coleguismo, pelas ajudas e pelo tempo maravilhoso que passei ao lado de vocês. Obrigada!

À Solange, sempre prestativa e disposta a me ajudar a encontrar os pacientes.

Às equipes colaboradoras do Hospital das Clínicas - laboratório do estudo do movimento (IOT-HC), instituto de radiologia (InRad-HC), prova de função

pulmonar (AMB-InCor) - e à equipe de biópsia do Laboratório Fleury pela disposição e carinho com que atenderam os pacientes.

Aos colegas do grupo de hipertensão pulmonar, pelas sugestões de extrema relevância durante o andamento do projeto.

À querida Milena, que ajudou a resolver obstáculos do cotidiano e que seu mostrou uma amiga com o passar do tempo.

Aos colegas do Hospital Israelita Albert Einstein, Andréa, Gislaine, Vanessa, Ana Maria, Cristiane, Marcos, Cristino e Elson por terem apostado em mim como fisioterapeuta do centro de reabilitação, onde pude crescer paralelamente ao desenvolvimento deste projeto e me tornar muito feliz.

Aos meus pacientes do hospital e dos atendimentos domiciliares, pelo ombro amigo, pelo apoio e pelos conselhos nas longas conversas sobre o Doutorado. Laila, em especial, sempre me lembro de você.

E em especial ao meu orientador, Prof Dr Rogério de Souza, que se destaca por sua prestatividade e mente brilhante. É inspirador. Tem na alma o segredo de um bom professor, nos desperta a avidez pelo conhecimento. Obrigada por todo o ensinamento!

ΕΠÍΓΡΑΦΕ

“Life is movement”

(Aristóteles. 384ac-322ac)

Sumário

Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de gráficos	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	

1	Introdução.....	01
1.1	Hipertensão pulmonar.....	02
1.2	Hipertensão arterial pulmonar.....	07
1.2.1	Preditores de prognóstico em HAP.....	12
1.2.2	Capacidade de exercício em HAP.....	12
1.3	Fatores relacionados à capacidade de exercício.....	15
1.3.1	Mecanismos centrais.....	16
1.3.1.1	Pulmão.....	16
1.3.1.2	Coração.....	17
1.3.1.3	Sistema nervoso autônomo.....	18
1.3.2	Mecanismos periféricos.....	19
1.3.2.1	Fluxo sanguíneo periférico.....	19
1.3.2.2	Músculo esquelético.....	20
1.4	O papel da musculatura estriada periférica.....	24
2	Objetivos.....	26
2.1	Objetivo principal.....	27
2.2	Objetivo secundário.....	27
3	Casuística e métodos.....	28
3.1	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	29
3.2	População de estudo.....	29
3.2.1	Grupo HAP.....	29
3.2.1.1	Critérios de inclusão.....	30
3.2.1.2	Critérios de exclusão.....	31
3.2.2	Grupo controle.....	32
3.3	Tipo do estudo.....	33
3.3.1	Dados obtidos da investigação diagnóstica.....	34
3.3.1.1	Dados hemodinâmicos.....	34
3.3.2	Dados obtidos da investigação do estudo.....	34
3.3.2.1	Dados demográficos.....	35
3.3.2.2	Função pulmonar.....	36
3.3.2.3	Teste de qualidade de vida.....	36
3.3.2.4	Bioimpedância elétrica.....	37
3.3.2.5	Tomografia computadorizada de coxa.....	38

3.3.2.6	Manovacuometria.....	40
3.3.2.7	Dinamometria isocinética.....	40
3.3.2.8	Biópsia muscular.....	43
3.3.2.9	Teste de caminhada de seis minutos.....	47
3.3.2.10	Teste de exercício cardiopulmonar.....	48
3.4	Análise estatística.....	49
4	Resultados.....	51
4.1	Dados demográficos e funcionais.....	52
4.2	Características musculares.....	55
4.2.1	Análise quantitativa.....	55
4.2.2	Análise funcional.....	56
4.2.3	Análise funcional ao exercício.....	58
4.2.4	Análise microestrutural muscular.....	64
5	Discussão.....	73
6	Conclusões.....	89
7	Referencias.....	91

LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual
≈	semelhante
+	mais
-	menos
±	mais ou menos
x	vezes
/	dividido
:	para (proporção)
<	menor
≤	menor ou igual
>	maior
≥	maior ou igual
%	porcento
*	valor atingiu significância estatística
J	jaule
kg	kilo
N-M	newton-metro
m	metro
rpm	respiração por minuto
bpm	batida por minuto
ml	mililitro
W	watt
min	minuto
l	litro
°	grau angular
s	segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama do curso clínico da HAP.....	11
Figura 2 - Modelo de engrenagens de Wasserman, comprovando a interdependência dos 3 principais sistemas: cardiovascular, respiratório e muscular periférico.....	13
Figura 3 - Atividade SNS aumentada em HAP.....	18
Figura 4 - Redução da força muscular respiratória em indivíduos com HAP.....	21
Figura 5 - Redução da força muscular respiratória em indivíduos com HAP com correlação com a distância no TC6M.....	22
Figura 6 - Redução da força muscular do quadríceps femoral em pacientes com HAP.....	23
Figura 7 - Bioimpedância elétrica.....	38
Figura 8 - Imagem tomográfica para cálculo da área da secção transversal de coxa.....	39
Figura 9 - Dinamômetro isocinético.....	41
Figura 10 - Biópsia do músculo vasto-lateral.....	44
Figura 11 - Tipagem das miosinas.....	46
Figura 12 - Ergoespirômetro.....	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Percentagem de pacientes que se enquadram com $PI_{m\acute{a}x}$ acima ou abaixo de 70% do predito.....	57
Gráfico 2 - Gráfico da relação entre o consumo de oxigênio e a pressão inspiratória máxima.....	66
Gráfico 3 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus a pressão expiratória máxima.....	67
Gráfico 4 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus a taxa de trabalho a 240°/s.....	68
Gráfico 5 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus o pico de torque a 60°/s.....	69
Gráfico 6 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus o percentil de fibras do tipo I.....	70
Gráfico 7 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus o débito cardíaco.....	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação Clínica de Hipertensão Pulmonar OMS.....	06
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - <i>NYHA/OMS</i> Classificação do Status Funcional de Pacientes com Hipertensão Pulmonar.....	10
Tabela 2 - Descrição dos exames relacionados em cada visita, e sua ordem de realização.....	35
Tabela 3 - Características gerais: HAP x Controle.....	52
Tabela 4 - Características gerais: HAPI x HAP-Sch.....	53
Tabela 5 - Qualidade de vida: HAP x Controle.....	54
Tabela 6 - Qualidade de vida: HAPI x HAP-Sch.....	54
Tabela 7 - Características musculares: HAP x Controle.....	55
Tabela 8 - Características musculares: HAPI x HAP-Sch.....	55
Tabela 9 - Avaliação da função muscular: HAP x Controle.....	57
Tabela 10 - Avaliação da função muscular: HAPI x HAP-Sch.....	58
Tabela 11 - Teste de caminhada de seis minutos: HAP x Controle.....	59
Tabela 12 - Teste de caminhada de seis minutos: HAPI x HAP-Sch...	60
Tabela 13 - Teste de exercício cardiopulmonar: HAP x Controle.....	62
Tabela 14 - Teste de exercício cardiopulmonar: HAPI x HAP-Sch.....	63
Tabela 15 - Biópsia Vasto Lateral: HAP.....	64
Tabela 16 - Biópsia Vasto Lateral: HAPI x HAP-Sch.....	65
Tabela 17 - Análise bivariada de características hemodinâmica e musculares preditoras do consumo de oxigênio no pico teste de exercício cardiopulmonar.....	72

RESUMO

BREDA, AP. **Avaliação da musculatura estriada de membros inferiores na limitação funcional ao exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.** Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. 98p.

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença progressiva extremamente grave, que evolui com insuficiência cardíaca direita e morte. Apesar do avanço do tratamento farmacológico, o prognóstico permanece reservado com taxa de sobrevida de 86%, 70% e 55% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. A dispnéia progressiva e a intolerância ao exercício são as principais manifestações clínicas e refletem a falência do ventrículo direito. O músculo esquelético periférico parece ser também um dos principais determinantes desta limitação funcional, visto que a redução da oferta de oxigênio e alterações na extração/utilização do oxigênio pelo músculo são diretamente relacionados com a tolerância ao exercício. Existem dois mecanismos potencialmente envolvidos na regulação da oferta de oxigênio, e portanto, na capacidade de exercício: mecanismos centrais (função do coração, pulmão e sistema nervoso autônomo) e mecanismos periféricos (associado ao fluxo sanguíneo periférico e a função do músculo esquelético). Os pacientes com HAP geralmente apresentam baixo débito cardíaco e estado adrenérgico exacerbado. A combinação destas alterações pode resultar em alterações estruturais e funcionais da musculatura estriada periférica. Porém, não existem informações sólidas que nos esclareçam se o acometimento muscular é preditor independente da limitação da capacidade de exercício. **Objetivos:** (1) Caracterizar o papel da musculatura periférica na limitação funcional em pacientes com HAP. (2) Avaliar o papel do sistema muscular periférico como um fator independente para a limitação ao exercício em HAP. **Materiais e métodos:** Dezesseis pacientes com HAP foram prospectivamente comparados com 10 indivíduos controle em termos de dados demográficos, qualidade de vida relacionada à saúde e limitação ao exercício, avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos, teste cardiopulmonar, dinamometria isocinética e medições de pressão respiratória máxima. Pacientes com HAP também foram submetidos à biópsia do quadríceps, a fim de avaliar as mudanças estruturais. **Resultados:** Os pacientes com HAP apresentaram pior qualidade de vida (componente físico $p<0,001$), menor percentagem de massa magra ($p=0,044$), menor força muscular respiratória ($p<0,001$), menor resistência e força dos extensores de coxa ($p=0,017$ e $p=0,012$, respectivamente) e maior limitação funcional demonstrada pela distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos ($p<0,001$) e pelo teste de exercício cardiopulmonar ($p<0,001$ para VO_2/kg), em comparação ao grupo controle. Estes achados de redução de força e função muscular estão em acordo com os achados de redução da percentagem de fibras do Tipo I à biópsia muscular. O consumo de oxigênio, apresentou correlação com a função da musculatura respiratória e da musculatura extensora de coxa (resistência e força), e com a proporção de fibras oxidativas (Tipo I). O débito cardíaco

também apresentou correlação com o VO_2 . o modelo de análise bivariada demonstrou que a função muscular é preditora independente do VO_2 pico, mesmo com a correção para o perfil hemodinâmico. **Conclusão:** (1) Pacientes com HAP apresentam alteração estrutural e funcional da musculatura estriada periférica, e (2) estas alterações determinam limitação da capacidade global de exercício de forma independente do padrão hemodinâmico característico da HAP.

Descritores: Hipertensão pulmonar, Insuficiência cardíaca, Disfunção ventricular direita, Exercício, Tolerância ao exercício, Músculos respiratórios, Músculo esquelético, Força muscular, Fibras musculares esqueléticas, Biópsia.

ABSTRACT

BREDA, AP. **Assessment of skeletal muscle of lower limb in functional exercise limitation in patients with pulmonary arterial hypertension.** (Ph.D.) - School of Medicine, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. 98 p.

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a relentlessly progressive disease that leads to right heart failure and death. Despite advances in pharmacological treatment, prognosis is still poor with survival rates of 86%, 70% and 55% at 1, 3 and 5 years, respectively. Progressive dyspnea and exercise intolerance are the main clinical manifestations and reflect the impairment of right ventricular function. Peripheral skeletal muscle also seems to be a major determinant of functional limitation, as the reduction of oxygen supply and changes in extraction and utilization of oxygen by the muscle are directly associated to exercise tolerance. There are two potential mechanisms involved in the regulation of oxygen supply and therefore in exercise capacity: central (as a function of heart, lung and autonomic nervous system function) and peripheral (associated to peripheral blood flow and skeletal muscle function). Patients with PAH usually present low cardiac output and exacerbated adrenergic state. The combination of these features might result in changes of peripheral skeletal muscle and structure. However, there is no robust information that clearly clarifies whether the muscle involvement is an independent factor for exercise limitation. **Objectives:** (1) Characterize the role of the peripheral muscles in functional limitation in patients with PAH. (2) Address the role of the peripheral muscle system as an independent factor in exercise limitation in PAH. **Materials and methods:** Sixteen PAH patients were prospectively compared to 10 control individuals in terms of demographic data, health related quality of life and exercise limitation, assessed by six-minute walk test, cardiopulmonary test, isokinetic dynamometry and maximum respiratory pressure measurements. PAH patients also were submitted to vastus lateralis biopsy in order to assess structural changes. **Results:** PAH patients presented poorer quality of life ($p < 0.001$), lower percentage of fat free mass ($p = 0.044$), lower respiratory muscle strength ($p < 0.001$), lower resistance and strength of the extensor of the thigh ($p = 0.017$ and 0.012 , respectively) and greater functional limitation demonstrated by the six-minute walk distance ($p < 0.001$) and at the cardiopulmonary exercise test ($p < 0.001$ for VO_{2max}/kg), as compared to the control group. These findings of reduced muscle strength and function are in agreement with the findings of reduced percentage of Type I fibers at the muscle biopsy. The oxygen consumption correlated to the function of respiratory muscles and of extensor muscles of the thigh (endurance and strength) as well as to the proportion of oxidative fibers (Type I). The cardiac output also correlated with VO_2 . A bivariate model demonstrated that muscle function is an independent predictor of maximum oxygen consumption, even correcting for the hemodynamic profile. **Conclusion:** (1) PAH patients present functional and structural changes in

peripheral skeletal muscles, and (2) these changes determine overall exercise capacity limitation, independently of the hemodynamic pattern.

Descriptors: Pulmonary hypertension, Heart failure, Right ventricular dysfunction, Exercise, Exercise tolerance, Respiratory muscles, Skeletal muscle, Muscle strength, Skeletal muscle fiber, Biopsy.

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada pela elevação anormal dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, como consequência do aumento da resistência vascular pulmonar, havendo inúmeras situações clínicas que podem estar relacionadas ao desenvolvimento ou à progressão do quadro [1].

Em indivíduos normais, a circulação pulmonar possui a capacidade de acomodar elevados fluxos com baixas pressões, ao contrário da circulação sistêmica. Os ramos arteriais pulmonares normais são vasos de paredes finas, com poucos feixes de fibras musculares e menor camada elástica, e em baixas pressões possuem vasos ainda não perfundidos. Estas duas propriedades, capacidade de distensão e recrutamento vascular, caracterizam a circulação pulmonar normal como um sistema de baixa pressão, elevada complacência e baixa resistência (cerca de um décimo da sistêmica) [2] [3]. Em condições de esforço físico, observa-se um aumento de até 50% do fluxo, sem grandes aumentos na pressão de artéria pulmonar (PAP). Esta propriedade de recrutamento vascular se dá graças a interações bioquímicas das células endoteliais e a sua formação anatômica.

As células endoteliais são responsáveis por diversos compostos vasoativos reguladores da função vascular. Sua disfunção gera um desequilíbrio nas proporções entre substâncias vasoconstritoras, estimuladoras do crescimento e migração de células musculares lisas

(indutoras de remodelação vascular) em relação às substâncias vasodilatadoras, inibidoras do processo de remodelação vascular [4]. O comportamento alterado do endotélio na hipertensão arterial pulmonar (HAP) se caracteriza pelo aumento na expressão e secreção de potentes vasoconstritores endoteliais e plaquetários e de indutores de crescimento celular como a endotelina, a angiotensina II e os endoperóxidos, associada à perda da capacidade de sintetizar vasodilatadores, inibidores da agregação plaquetária e antimitogênicos, como a prostaciclina e o óxido nítrico [5] [6] [7] [8].

Como consequência, os pacientes com HAP possuem acometimento vascular pré capilar, caracterizado por vasoconstrição, remodelamento da parede do vaso pulmonar (hipertrofia da camada média, proliferação endotelial), trombose in situ e por vezes lesão plexiforme [9].

Tais alterações anatomofuncionais das arteríolas, mesmo que pequenas, causam a estes indivíduos dificuldade/incapacidade em realizar adaptações do leito vascular, e portanto, transformam este num sistema de baixa complacência e alta resistência [10].

A circulação pulmonar obedece a princípios físicos que regem as características do fluxo sanguíneo entre a artéria pulmonar e as veias pulmonares e átrio esquerdo. Tais princípios são: a lei de Ohm e a relação de Poiseuille-Hagen [11].

A lei de Ohm (resistência entre dois pontos ao longo de um tubo é igual à diferença de pressão entre esses pontos, dividida pelo fluxo (equação 1)), define que a elevação da pressão média da artéria pulmonar pode

ocorrer em consequência da elevação da pressão venosa pulmonar, da resistência vascular pulmonar ou do fluxo sanguíneo.

$$RVP = (PAPm - PCP) / DC \quad \dots(1)$$

(Onde: RVP = resistência vascular pulmonar, PAPm = pressão de artéria pulmonar média, PCP= pressão de capilar pulmonar, DC = débito cardíaco) [12]

Já a resistência ao fluxo é multifatorial, e pode ser aproximadamente determinada pela relação de Poiseuille-Hagen [11] (resistência vascular pulmonar é diretamente relacionada à viscosidade do sangue e inversamente ao raio do leito vascular elevado à quarta potência (equação 2)). Apesar da circulação pulmonar não possuir as condições ideais requeridas para a aplicação desta relação, os princípios gerais das mudanças nos fatores físicos como viscosidade e raio se aplicam à circulação pulmonar. Portanto, aumento na viscosidade e principalmente diminuição do raio das arteríolas (elevado à quarta potência), levam ao aumento da PAP e da RVP.

$$R \approx \frac{\eta \times l}{r^4} \quad \dots(2)$$

(Onde: R = resistência, η = viscosidade do fluido, l = comprimento e r = raio do tubo)

Esta elevação pressórica da artéria pulmonar a níveis supranormais caracteriza a instalação da hipertensão pulmonar, com aumento da pós-carga do ventrículo direito (VD) e uma série de consequências deletérias progressivas, no sistema cardiovascular [1].

Nas últimas décadas, o avanço no conhecimento fisiológico e etiopatogênicos da HP levou nos à constatação de uma variedade de situações clínicas relacionadas à hipertensão pulmonar, com apresentação, prognóstico e manejo terapêutico distintos. A fim de facilitar a abordagem

clínica, a classificação dos pacientes tornou-se então, indispensável.

Desde a primeira formulação em 1973 (Genebra, Suíça) [13], a classificação passou por uma série de mudanças. Nesta ocasião, os pacientes eram divididos em apenas 2 categorias: hipertensão pulmonar primária (HPP) e hipertensão pulmonar secundária (HPS), dependendo apenas da presença ou da ausência de causas ou de fatores de risco identificáveis.

Em 1998, a Classificação de Evian (Evian, França) adotou uma estrutura de 5 categorias baseadas no território vascular predominantemente acometido e/ou no mecanismo fisiopatológico principal [14]. Esta classificação proporcionou a realização de ensaios clínicos robustos com grupos mais homogêneos de pacientes, o que possibilitou a aprovação de oito medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

No 3º Simpósio Mundial, em 2003 (Veneza, Itália), foi revisto o impacto e a utilidade da classificação anterior e, a mudança mais notável foi o abandono do termo hipertensão pulmonar primária em favor do termo hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) [15].

Além desta, outras formas de HAP também foram definidas, tais como hipertensão arterial pulmonar familiar, hipertensão arterial pulmonar associada a causas específicas (por exemplo: doenças do tecido conjuntivo ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana) [15].

Em 2008, a classificação do 4º Simpósio Mundial de HP [1], (Dana Point, Califórnia) (quadro 1), incluiu a HP associada à esquistossomose (HAP-Sch) no grupo HAP, antes classificada no Grupo 4, como doença

tromboembólica crônica.

1. Hipertensão arterial pulmonar
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditária
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK, endogлина (com ou sem telangiectasia hemorrágica hereditária)
1.2.3 Desconhecida
1.3 Induzida por droga ou toxina
1.4 Associada com
1.4.1 Doença do tecido conectivo
1.4.2 Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
1.4.3 Hipertensão portal
1.4.4 Doenças cardíacas congênitas
1.4.5 Esquistossomose
1.4.6 Anemia hemolítica crônica
1.5 Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
1'. Doença veno-oclusiva pulmonar (DVOP) e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
2. Hipertensão pulmonar secundária a doença cardíaca esquerda
2.1 Disfunção sistólica
2.2 Disfunção diastólica
2.3 Doença valvar
3. Doença pulmonar secundária a doença pulmonar e/ou hipóxia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
3.4 Dispnéia do sono
3.5 Alteração de hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crônica a altas altitudes
3.7 Desenvolvimento de anormalidades
4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)
5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais incertos
5.1 Distúrbios hematológicos: distúrbios mieloproliferativos, esplenectomia
5.2 Distúrbios sistêmicos: sarcoidose, histiocitose das células Langerhans pulmonares: linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculite
5.3 Distúrbios metabólicos: doença de estocagem de glicogênio, doença de Gaucher, distúrbio da tireóide
5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica em diálise

QUADRO 1 - Classificação Clínica de Hipertensão Pulmonar OMS (4º Simpósio Mundial, 2008) *Principais modificações em relação à classificação prévia de Veneza estão em **negrito**. [1]

Acreditava-se a obstrução embólica das artérias pulmonares pelos ovos do esquistossoma era o principal mecanismo responsável pelo desenvolvimento da hipertensão pulmonar na esquistossomose. Estudos recentes [16], contudo, reafirmaram os achados de Chaves [17] que já na

década de 1960 descreveu a existência de lesões vasculares obstrutivas não relacionadas à presença do ovo do parasita. Verificou-se que a proporção de vasos ocluídos por embolia dos ovos não justificava a magnitude dos achados hemodinâmicos e que os achados anatomopatológicos eram indistinguíveis dos de HAPI na maior parte do território vascular pulmonar [17] [16].

Estas descobertas geraram especulação sobre outros aspectos que podem estar relacionados à fisiopatologia da HAP-Sch, como a inflamação vascular decorrente da presença dos ovos do esquistossoma e a consequente liberação de enzimas proteolíticas promovendo o processo de remodelação vascular pulmonar. [18]

1.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar é uma doença progressiva extremamente grave, causada pelo aumento da resistência vascular pulmonar (aumento da pós-carga do ventrículo direito) e consequente alteração da função ventricular direita. Inevitavelmente, esta evolui com insuficiência cardíaca direita e morte [1] [10] [19].

Sua definição foi simplificada no 4º Simpósio Mundial, sendo determinada pela presença de valores de pressão média da artéria pulmonar maiores ou iguais a 25 mmHg associados a valores normais de pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP < 15mmHg), em repouso [20]. Tal definição, além de assumir a ausência de dados que permitam também

definir hipertensão pulmonar induzida pelo exercício, que constava na definição anterior, também mantém mandatória a realização do cateterismo cardíaco direito para o diagnóstico definitivo da HAP.

A dispnéia aos esforços é sua principal característica clínica, e por ser inespecífica, faz com que o diagnóstico seja feito de forma tardia podendo levar cerca de 2 anos entre o início dos sintomas e a confirmação diagnóstica [21]. Nas últimas duas décadas, presenciou-se uma melhor elucidação clínica e fisiopatológica da doença [1] [20] [22] entretanto, apesar do avanço farmacológico em seu tratamento, os indivíduos ainda cursam com prognóstico reservado e níveis de sobrevida insatisfatórios [23].

Os principais acometidos são os adultos jovens (36-50 anos, média) [24] [25] do sexo feminino, na proporção de aproximadamente 2:1 [23]. Quando não tratada, o tempo médio de sobrevida dos pacientes registrado pelo *National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension* dos Estados Unidos da América era de 2,8 anos do momento do diagnóstico, com sobrevida em 1, 3 e 5 anos de apenas 68%, 48% e 34% dos pacientes [25].

Atualmente, apesar do aumento da taxa de sobrevida em pacientes com tratamento específico, esta ainda é insatisfatória, com taxas de aproximadamente 86% em 1 ano, 70% em 5 anos e 55% em 3 anos [26] [27], pois apesar do reconhecido sucesso das intervenções de drogas existentes no alívio dos sintomas da hipertensão arterial pulmonar e na melhora da sobrevida, a maioria dos pacientes eventualmente torna-se resistente à terapia e sucumbe à doença [28].

Especificamente no Brasil, não existem dados sobre a prevalência de HAP. O Registro Nacional de Hipertensão Pulmonar está sendo elaborado pelo Comitê Brasileiro de Hipertensão Pulmonar, formado pelas Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Pneumologia e Reumatologia. Podemos nos informar através dos registros internacionais na França e Escócia, que estimam a prevalência anual de HAP entre 15 e 26 casos por milhão de habitantes [29] [24], e nos EUA uma incidência estimada de aproximadamente 2 casos por milhão por ano [30].

A dispnéia é inicialmente associada apenas aos esforços; entretanto, com a progressão da doença, esta pode estar presente até mesmo em repouso. Nas formas avançadas da doença, pode haver hepatomegalia, ascite, edema em membros inferiores e cianose decorrente de *shunt* direito-esquerdo pelo forame oval patente, além de outros mecanismos, como baixo débito cardíaco (DC), vasoconstrição sistêmica e má relação ventilação-perfusão. Também podem estar presentes sensação de fadiga e fraqueza, tontura, palpitações e precordialgia [31]. Dor precordial tipo anginosa, aos esforços pode indicar uma cardiopatia isquêmica ou uma isquemia subendocárdica do ventrículo direito por redução do fluxo e da pressão de perfusão coronariana. As palpitações são queixas frequentes e inespecíficas, mas sugerem a presença de arritmias ventriculares ou supraventriculares que são frequentes com a evolução da doença. Síncope ou pré-síncope são sintomas preocupantes, pois traduzem baixo débito cardíaco por disfunção ventricular direita e/ou arritmia ventricular.

A observação dos sintomas e de quando eles se manifestam é

importante para que os pacientes possam ser classificados conforme o quadro clínico em Classes Funcionais de I a IV, conforme a Classificação Funcional da *New York Heart Association*, modificada para hipertensão pulmonar (tabela 1).

TABELA 1 - NYHA/OMS Classificação do Status Funcional de Pacientes com Hipertensão Pulmonar [31, 32]

CF	Perfil sintomático
I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação resultante da atividade física. Atividade física comum não causa dispnéia, fadiga, dor no peito ou pré-síncope.
II	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em limitação leve da atividade física. Os pacientes ficam confortáveis no repouso, mas atividade física comum causa dispnéia, fadiga, dor no peito ou pré-síncope.
III	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em marcada limitação da atividade física. Os pacientes ficam confortáveis no repouso, mas atividades menores que as atividades comuns causam dispnéia, fadiga, dor no peito ou pré-síncope.
IV	Pacientes com hipertensão pulmonar com incapacidade para realizar qualquer atividade física em repouso. Esses pacientes manifestam sinais de falência do coração direito. Dispnéia e/ou fadiga podem mesmo estar presentes no repouso. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física.

Podemos então observar um caráter progressivo dos sintomas, com classe funcional de I a IV, onde iniciam assintomáticos e sem limitação das atividades físicas e, posteriormente evoluem com redução da capacidade funcional com presença dos mais graves sintomas até mesmo em repouso. A progressiva limitação das atividades de vida diária é um reflexo da falência, também progressiva, da função do ventrículo direito [33] que inicialmente possui apenas dificuldade em aumentar o débito cardíaco durante o esforço (CF I), e com a evolução da doença é incapaz de manter o valor mínimo adequado mesmo para o repouso (CF IV) [34] (figura 1).

FIGURA 1 - Diagrama do curso clínico da HAP, adaptado de Rich S. [34]

Esta limitação progressiva da capacidade funcional tem implicação direta na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes com HAP. A avaliação da qualidade de vida é importante fonte de informações clínicas e prognósticas adicionais em pacientes com HAP, avaliando de forma objetiva a experiência subjetiva de como a HAP ou sua terapêutica tem impacto na habilidade do paciente em realizar e desfrutar as atividades de vida diária. No questionário genérico de avaliação da qualidade de vida em saúde *Short Form 36 Health Survey* (SF-36), observou-se que pacientes com tratamento específico há mais de 16 semanas e pontuação maior que 38 no componente físico, apresentaram correlação significativa com a sobrevida (se sem tratamento específico, a correlação com sobrevida se deu com pontuação maior que 32). [35, 36]

1.2.1 Preditores de Prognóstico em HAP

A insuficiência ventricular direita é a causa habitual de morte na HAP (choque cardiogênio), seja por disfunção ventricular sistólica [37] [38] ou diastólica [38], onde em 10% das mortes, esta ocorre subitamente. Vários marcadores de resposta se mostraram preditores de prognóstico em HAP justamente por apresentar associação com a função do ventrículo direito, avaliada através do cateterismo cardíaco direito. Entre as principais temos: níveis de peptídeos natriuréticos, dados ecocardiográficos e avaliação da capacidade funcional e de exercício (classe funcional NYHA/OMS, distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e o consumo de oxigênio pico no teste de exercício cardiopulmonar) [20].

Dentre os fatores previamente relacionados ao prognóstico na HAP, a aferição da capacidade exercício está consubstancialmente em maior destaque na literatura.

1.2.2 Capacidade de Exercício em HAP

A capacidade de exercício avaliada através da classe funcional da NYHA/OMS é subjetiva, pois depende do relato do paciente e da interpretação que o avaliador faz deste relato. Todavia, mesmo sendo subjetiva, demonstrou correlação positiva com os dados hemodinâmicos e com a sobrevida em vários estudos [25] [39] [40] [41].

Uma maneira de se obter a capacidade física de forma objetiva,

mensurável e reprodutível, e de ampla aplicabilidade é através do teste de exercício. Esta avaliação é de extrema importância pois consegue mensurar as respostas integradas e interdependentes dos três principais sistemas envolvidos no exercício: sistema pulmonar, sistema cardiovascular e sistema muscular periférico (figura 2), e também do sistema responsável pela conexão entre eles: sistema vascular pulmonar e periférico. A função principal dos sistemas integrados é o transporte adequado de oxigênio (O_2) para as mitocôndrias e o de dióxido de carbono (CO_2) para os pulmões, onde será expirado [42].

FIGURA 2 - Modelo de engrenagens de Wasserman, comprovando a interdependência dos 3 principais sistemas: cardiovascular, respiratório e muscular periférico [42].

Dentre os testes de avaliação da capacidade de exercício, são dois os testes que têm sido amplamente utilizados na literatura: o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e o teste de exercício cardiopulmonar (TECP) [20]

O TC6M é um teste simples, custo-efetivo e de alta reprodutibilidade e, por ser submáximo correlaciona-se com a capacidade de realizar as atividades físicas de vida diária [43]. A distância percorrida em valor absoluto, apresenta melhor correlação clínica e prognóstica quando comparada a um aumento expresso em porcentagem. Em pacientes com HAPI, tem sido frequentemente utilizado como instrumento para avaliar mudanças na capacidade funcional em decorrência do uso de novas terapias [20], demonstrou ter correlação negativa com a classe funcional [24], correlação positiva com o consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_{2pico}) [44] e ser preditor independente de sobrevida (pacientes caminhando menos que 332m apresentam mortalidade de 40% em um ano [44]).

Entretanto, os testes de caminhada de seis minutos possuem limitações. São os chamados “efeito chão” ($TC6M < 150\text{ m}$) e “efeito teto” ($TC6M > 450\text{m}$), no qual a performance é desempenhada, respectivamente, por pacientes extremamente limitados, em fase avançada da doença, e por pacientes estáveis, com HP de grau discreto. Em ensaios clínicos para avaliar a eficácia de uma intervenção terapêutica, normalmente esses pacientes não preenchem os critérios de inclusão, pois se espera que em ambas as circunstâncias, as modificações induzidas por tratamento medicamentoso seriam pouco expressivas, clinicamente e estatisticamente [43].

Já o TECP é considerado padrão-ouro para a avaliação da capacidade de exercício [45], pois fornece informações específicas de cada um dos

principais sistemas envolvidos. É um teste considerado seguro, confiável e reprodutível, mesmo em pacientes com HP e grave intolerância ao exercício [46]. Entretanto, não é amplamente disponível por ser de alto custo, consumir um tempo maior na sua realização e necessitar de profissionais diferenciados e altamente capacitados para sua realização. O consumo de oxigênio no pico do exercício, um dos valores obtidos no TECP, é preditor independente de sobrevida em pacientes com HAPI (pacientes com $VO_{2pico} \leq 10,4$ ml/kg/min apresentam sobrevida de 50% em 1 ano e se associado à $PASpico \leq 120$ mmHg apresentam sobrevida de 23%) [47].

1.3 FATORES RELACIONADOS À CAPACIDADE DE EXERCÍCIO

Segundo as definições da Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças crônicas são caracterizadas não só pela deficiência primária que elas causam, mas também pela deficiência ou mesmo desvantagens resultantes [48]. Nos últimos cinco anos, verificou-se que mesmo nas doenças com importante comprometimento primário cardiovascular (por exemplo: insuficiência cardíaca esquerda), a disfunção ventricular não era a única responsável pelo baixo desempenho ao exercício observado nestas doenças [49].

A intolerância ao exercício é definida pela reduzida capacidade de executar atividades que envolvam movimento dinâmico de grandes músculos esqueléticos, por causa dos sintomas de dispnéia ou fadiga [33] e

parece ter o músculo esquelético como um de seus principais determinantes, uma vez que a redução da oferta de oxigênio e alterações na extração/utilização do oxigênio pelo músculo afetam a tolerância ao exercício [50].

A capacidade para a realização de exercício aeróbio (ou capacidade física) é representada pela competência do organismo do indivíduo em consumir oxigênio adequadamente, em território mitocondrial. São dois os mecanismos que estão potencialmente envolvidos na regulação da oferta de oxigênio e portanto na capacidade de exercício de um indivíduo: os mecanismos centrais (coração, pulmão e sistema nervoso autônomo) e os mecanismos periféricos (fluxo sanguíneo periférico e músculo esquelético).

1.3.1 Mecanismos Centrais

1.3.1.1 Pulmão

A via de transporte do oxigênio começa com a ventilação entregando o ar para a superfície alveolar, seguida da difusão do oxigênio até o capilar pulmonar. O equilíbrio da difusão ocorre (ou não) dependendo de alguns fatores: capacidade de difusão, fluxo sanguíneo e capacitância do sangue para o oxigênio. Existe um quarto fator que pode reduzir a PO_2 arterial: a presença de shunt direito-esquerdo. Anormalidades na troca gasosa pulmonar causadas por ventilação inadequada, difusão limitada, desigualdade na ventilação/perfusão ou shunt podem limitar a capacidade de exercício por reduzir o transporte de oxigênio para os músculos e do

dióxido de carbono dos músculos para o pulmão [51].

1.3.1.2 Coração

O sangue contendo oxigênio do resultado da troca pulmonar é bombeado para ofertar oxigênio os músculos e, para que esta mitocôndria receba e usufrua o oxigênio disponível na circulação, o sistema cardiovascular necessita da habilidade do coração em aumentar o débito cardíaco para os músculos em exercício.

O débito cardíaco durante o exercício está intimamente relacionado com o consumo de oxigênio (VO_2) visto que ambos se elevam linearmente com a frequência cardíaca [51]. Em indivíduos saudáveis, o aumento do débito cardíaco durante o exercício na posição vertical máxima é tipicamente 4-6 vezes. Estes valores são alcançados com um aumento de 2-4 vezes na frequência cardíaca (FC) e um aumento de 20%-50% do volume de ejeção sistólica pelo uso do mecanismo de Frank-Starling e redução do volume sistólico final durante o exercício (aumento da contratilidade do ventrículo associada à redução da pós-carga) [33].

Nos pacientes com HAP é provável que esta redução na capacidade aeróbia seja consequência do fluxo inadequado de sangue para o músculo esquelético pelo baixo débito cardíaco. Esta redução da oferta sanguínea é secundária ao aumento da pós-carga do ventrículo direito [45] que faz com que haja uma resposta inversa à observada em indivíduos normais, com redução do volume sistólico e em casos mais graves, também da resposta cronotrópica [52].

1.3.1.3 Sistema Nervoso Autônomo

O controle autonômico do sistema cardiovascular é um mecanismo regulatório do fluxo sanguíneo e, em indivíduos saudáveis, está principalmente sob estímulo da via simpato-inibitória de barorreceptores arteriais e cardiopulmonares, quando comparado à via simpato-excitatória de quimiorreceptores e metaboreceptores [53].

Em pacientes com HAP, observou-se que a atividade do SNA-S é significativamente aumentada (figura 3) [54], provavelmente na tentativa de aumentar o DC através do aumento da FC [54] e manter a regulação do fluxo visceral durante o exercício [11].

FIGURA 3 - Atividade SNS aumentada em HAP [55].

Como preditor independente de deterioração clínica em HAP, observou-se que para cada aumento de 1 pulso/min ocorre a elevação em

6% do risco de entrar na lista de transplante ou morte [56]. A septostomia atrial mostrou ser eficaz em reduzir a hiperatividade do SNA em pacientes com HAP, provavelmente pela redução da distensão do átrio direito. Estes pacientes, entretanto, evoluem com queda da oxigenação pela criação do shunt direito-esquerdo [57].

Os efeitos deletérios da ativação neuro-humoral relatados em pacientes com insuficiência cardíaca [58] [59] [60], incluem constrição e rigidez vascular que podem contribuir para a redução da perfusão muscular e retenção de sal e água aumentando a pós carga do VE, levando à deterioração adicional à sua função, e formando um ciclo vicioso. É possível que estes efeitos também estejam presentes na HAP e provoquem o aumento de sua sintomatologia [55] [57].

1.3.2 Mecanismos Periféricos

1.3.2.1 Fluxo sanguíneo periférico

A oferta de oxigênio na microcirculação depende de fatores integrados como o sangue, os pulmões, e o sistema cardiovascular. O sistema cardiovascular adequado corresponde não apenas ao débito cardíaco, mas também à estrutura vascular periférica e sua função para distribuição adequada do débito cardíaco aos músculos em atividade. Inferir que valores do DC representam o fluxo sanguíneo periférico (FSP) é um conceito equivocado e induz a erro na avaliação da oferta de oxigênio [51].

A distribuição preferencial do sangue oxigenado para o músculo em contração é um importante ajuste em exercício e requer dilatação e recrutamento dos vasos nos músculos ativos (e vasoconstrição nos demais leitos vasculares). Isto ocorre através de diversos mecanismos regulatórios, que envolvem o SNA (ativação simpática), metabolismo local (função endotelial) e fatores neurológicos (ativação ergoreflexos) [51]. Em indivíduos com insuficiência cardíaca, a prática regular de exercício otimizou função endotelial (otimizou a formação de óxido nítrico basal endotelial e a vasodilatação endotélio-dependente agonista mediada) após 6 meses [61]. Em ratos Wistar com HP, após 5 semanas de treinamento aeróbio, o mesmo não foi observado [62].

Como via final da oferta de oxigênio, o transporte deste para a mitocôndria muscular depende principalmente da relação capilar/fibra. Em casos de alteração da área de superfície das fibras, sem alterações da quantidade capilar, não espera-se reduzir o oxigênio que chega às mitocôndria [63]. Em indivíduos com HAPI não observou-se diferença significativa entre a área de superfície da fibra, nem entre a relação capilar/fibra [64].

1.3.2.2 Músculo esquelético

Os pacientes com HAP apresentam pelo menos 2 importantes mecanismos centrais para desenvolverem comprometimento da musculatura periférica: o baixo débito cardíaco e o estado adrenérgico exacerbado. Pode-se então inferir que alterações em um ou mais destes determinantes

resultará em alteração da musculatura estriada periférica.

Dados histológicos mostraram que em pacientes com HAP há uma certa substituição do metabolismo oxidativo pelo metabolismo glicolítico à biópsia muscular do vasto lateral, com diminuição significativa de fibras do Tipo I [64].

Estes achados sugerem que alterações nas fibras musculares esqueléticas podem contribuir ainda mais para a baixa extração e consumo de oxigênio, podendo levar a uma limitação da função muscular.

Em concordância, observou-se em indivíduos com HAP uma redução da força muscular respiratória volitiva (manovacuometria) (figura 4), de forma independente dos parâmetros hemodinâmicos (PAPm, RVP) e clínicos (TC6M, CF, $VO_{2\text{pico}}$) [65].

FIGURA 4 - Redução da força muscular respiratória em indivíduos com HAP [65].

($P_{I,\text{máx}}$: pressão inspiratória máxima; $P_{E,\text{máx}}$: pressão expiratória máxima; a) mulheres; b) homens; (///) HAPI; () Controle)

Quando mensurada de forma não volitiva (estimulação magnética), apresentou uma redução da força muscular respiratória, com correlação positiva com a distância caminhada no TC6M (figura 5) [66].

FIGURA 5 - Redução da força muscular respiratória em indivíduos com HAP com correlação com a distância no TC6M [66]. (6MWD: teste de caminhada de seis minutos; PImax: pressão inspiratória máxima)

Além da fraqueza muscular respiratória, os pacientes com HAP também apresentaram fraqueza da musculatura periférica de membros inferiores, tanto em manobras volitivas (dinamometria isocinética), quanto em manobras não volitivas (estimulação magnética) (figura 6), com correlação positiva com a capacidade de exercício (VO_{2pico} , $p=0,04$) [64].

FIGURA 6 - Redução da força muscular do quadríceps femoral em pacientes com HAP [64]. (TWq: estimulação magnética; MVC: dinamometria isocinética; () HAP; (■) Controle)

Na tentativa de reverter essa fraqueza muscular observada em HAP, surgiram os primeiros estudos de reabilitação em HAP. Mereles [67] demonstrou que após 15 semanas de exercícios respiratórios associados a exercícios físicos melhorou a qualidade de vida, a classe funcional, a distância caminhada no TC6M, o consumo de oxigênio no AT e no pico, e carga alcançada dos pacientes com HAP.

Entretanto, De Man [68] e Mainguy [69] em 12 semanas de treinamento conseguiram resultados mais modestos, pois não observaram aumentos na capacidade de exercício (VO_2). De Man [68] observou um aumento na capacidade de endurance, com o aumento da carga (W) no limiar

anaeróbico e do tempo total de exercício, e aumento de força e resistência do quadríceps, com aumento da capilaridade e da atividade de enzimas oxidativas. Mainguy [69] observou aumento na distancia percorrida no TC6M e no tempo de endurance no cicloergometro, associado a redução do CO_2 e do $V_E/V\text{CO}_2$ no “*isotime*” do primeiro teste. Houve redução de fibras do tipo IIX. Não encontrou aumento de força do quadríceps, de capilaridade e de atividade enzimática.

Tais dados sugerem, mas não nos permitem extrapolar, o efeito positivo que o treinamento tem no musculo periférico, nem a relação entre a característica muscular e a capacidade de exercício, visto a ampla variação dos resultados obtido nos três estudos.

1.4 O PAPEL DA MUSCULATURA ESTRIADA PERIFÉRICA

O interesse pelo papel dos fatores periféricos para explicar intolerância ao exercício surgiu visto que anormalidades centrais não são suficientes por si para explicar a intolerância ao exercício. Embora este frequentemente seja o foco principal, é bem estabelecido em outras doenças crônicas do coração e pulmão, que as anormalidades periféricas especialmente dos músculos esqueléticos, contribuam significativamente com os déficits encontrados [70] [71] [72].

Apesar da observação de que estes pacientes apresentam fraqueza muscular e que na avaliação da força muscular do quadríceps há correlação

com a capacidade de exercício [64], não existem informações sólidas que nos esclareçam se este acometimento muscular é preditor independente do acometimento hemodinâmico (ou não) na limitação da capacidade de exercício.

Apesar de já se ter esclarecido o grande papel do sistema muscular esquelético periférico no desempenho ao exercício nas patologias com disfunção ventricular esquerda, é necessário avaliar se estas alterações estão presentes também na musculatura estriada periférica dos pacientes com HAP, bem como suas respectivas repercussões funcionais e clínicas.

E por fim, e principalmente, ainda não foi possível determinar se as alterações musculares periféricas já descritas em pacientes com HAP são apenas mais uma manifestação do baixo débito cardíaco, ou seja, se são apenas uma consequência do status hemodinâmico comprometido, ou se em algum momento passam a ser um mecanismo independente de limitação ao exercício nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Caracterizar o papel da musculatura estriada periférica na limitação funcional ao exercício de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar se o sistema muscular esquelético periférico é um fator limitante e, independente, da capacidade funcional nos pacientes com HAP

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Todos os participantes deste estudo receberam uma cópia do termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (nº 0885/07). Esta foi lida e assinada, após o esclarecimento das dúvidas, registrando assim sua anuência.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

O presente estudo contou com a avaliação de duas populações: portadores de hipertensão arterial pulmonar como grupo HAP, e indivíduos saudáveis como grupo controle. O grupo de pacientes com HAP foi composto de pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e pacientes com hipertensão arterial pulmonar associada à esquistossomose (HAP-Sch).

3.2.1 Grupo HAP

Os pacientes incluídos no estudo procederam do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração

do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor / HC-FMUSP).

Dos 17 pacientes inicialmente incluídos no estudo, 1 foi excluído por apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica concomitantemente, evidenciada durante o teste de espirometria (n= 16).

Quanto à biópsia muscular, 1 paciente se recusou a realizar e 1 paciente não obteve o resultado da biópsia por perda de material coletado (amostra sem condições de análise). Estes pacientes, mesmo sem o dado da biópsia muscular, permaneceram no estudo.

3.2.1.1 Critérios de inclusão

- portadores de hipertensão arterial pulmonar idiopática, definido pela presença de pressão média de artéria pulmonar ≥ 25 mmHg em repouso, com pressão de oclusão de artéria pulmonar < 15 mmHg ao cateterismo cardíaco direito, na ausência de outras causas de hipertensão pulmonar, tais como: valvopatias, defeitos cardíacos congênitos, tromboembolismo pulmonar crônico ou doenças do parênquima pulmonar, avaliados através de investigação específica [20]

- portadores de hipertensão pulmonar arterial associada à esquistossomose, definido pela presença de HAP associada a achados ultrassonográficos hepáticos altamente sugestivos de esquistossomose mansônica (aumento do lobo esquerdo e/ou fibrose peri-portal [73]) e pelo menos um dos seguintes fatores associados: exposição à região endêmica para esquistossomose, tratamento prévio para esquistossomose ou

presença de ovos de *Schistossoma Mansoni* no exame de fezes ou na biópsia retal

- idade ≥ 18 anos
- classe funcional II ou III, conforme a classificação da NYHA [15]
- estabilidade clínica e sem alteração nas medicações de uso diário nas últimas 8 semanas
- ter realizado cateterismo cardíaco direito há menos de 6 meses antes da data de realização dos testes do protocolo, sem alteração nas medicações de uso diário caso o cateterismo tivesse sido realizado há mais de 8 semanas.

3.2.1.2 Critérios de exclusão

- presença de outras patologias cardiopulmonares
- outras formas de HAP, como hipertensão portopulmonar, HAP associada a doenças do tecido conectivo ou ainda HAP associada à infecção pelo HIV
- presença de patologias ósteo-musculares que limitassem a realização dos testes funcionais do estudo
- presença de diabetes mellitus
- uso crônico de corticosteróides orais
- uso de suplementação de oxigênio domiciliar

3.2.2 Grupo Controle

Como grupo controle, foram avaliados 10 indivíduos saudáveis, sem prática regular de atividade física. Estes foram pareados com o grupo HAP quanto ao índice de massa corpórea e ao gênero.

3.3 TIPO DO ESTUDO

O presente estudo é do tipo transversal, com avaliações de diversos sistemas em um único momento (fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Fluxograma do presente estudo (HAP: hipertensão arterial pulmonar, n: número de indivíduos)

3.3.1 Dados Obtidos da Investigação Diagnóstica

3.3.1.1 Dados hemodinâmicos

Para a confirmação do diagnóstico de HAP, os pacientes do Grupo de Hipertensão Pulmonar do InCor - FMUSP passam obrigatoriamente por ampla avaliação clínica e investigação complementar de rotina, que inclui exames sanguíneos (sorologias, auto-anticorpos), de imagem (angiotomografia de tórax e ecocardiografia transtorácica), de função pulmonar (espirometria), e de avaliação hemodinâmica invasiva (cateterismo cardíaco direito).

Os seguintes dados hemodinâmicos provenientes do cateterismo cardíaco direito, foram coletados do prontuário eletrônico dos pacientes: débito cardíaco (DC), pressão de átrio direito (PAD), pressão média da artéria pulmonar (PAPm), pressão da artéria pulmonar sistólica (PAP sistólica), pressão da artéria pulmonar diastólica (PAP diastólica), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP).

3.3.2 Dados Obtidos da Investigação Do Estudo

As avaliações foram realizadas em duas visitas ao Complexo do Hospital das Clínicas/FMUSP e uma visita ao Laboratório Fleury (tabela 2), com intervalo máximo de 5 dias entre elas. Durante as visitas, foram realizadas avaliações relacionadas aos dados demográficos, à qualidade de vida diária, à espirometria pulmonar, à caracterização da musculatura estriada periférica e à avaliação da limitação funcional.

VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3
DEMOGRÁFICOS E GERAIS Idade, gênero, peso, altura, classe funcional (NYHA/OMS), medicação	CARACTERIZAÇÃO DOS MÚSCULOS ESTRIADOS PERIFÉRICOS - Dinamometria isocinética - Tomografia computadorizada coxa	CARACTERIZAÇÃO DOS MÚSCULOS ESTRIADOS PERIFÉRICOS - Biópsia musculo vasto-lateral
QUALIDADE DE VIDA - <i>Short form 36 health survey</i>	FUNÇÃO PULMONAR - Prova de função pulmonar	
CARACTERIZAÇÃO DOS MÚSCULOS ESTRIADOS PERIFÉRICOS - Bioimpedância elétrica - Força muscular respiratória	AVALIAÇÃO DA LIMITAÇÃO FUNCIONAL - Teste exercício cardiopulmonar	
AVALIAÇÃO DA LIMITAÇÃO FUNCIONAL - Teste de caminhada de 6 minutos (2x)		

TABELA 2 - Descrição dos exames relacionados em cada visita, e sua ordem de realização. NYHA: *New York Heart Association*; OMS: organização mundial de saúde; 2x: o teste foi executado duas vezes.

Para evitar que ocorresse fadiga muscular e/ou exaustão, respeitamos o tempo de descanso mínimo de duas horas entre os testes de exercício realizados na mesma visita [74]. Como precaução, em relação às biópsias musculares, os pacientes com HAP foram orientados a não realizarem atividade física, além das atividades de vida diária (muito leves ou leves), 48 horas antes do exame.

3.3.2.1 Dados demográficos

Durante a entrevista inicial, foram coletadas informações como gênero, idade, peso, altura (calculado o índice de massa corpórea), medicamentos em uso (dose e tempo de uso) e classe funcional de acordo com a NYHA adaptada para pacientes com HP [31, 32].

3.3.2.2 Função pulmonar

Foi realizada seguindo as recomendações técnicas internacionais (*American Thoracic Society/European Respiratory Society* [75]). As variáveis obtidas foram: capacidade vital forçada, volume expiratório no 1º segundo, volume expiratório no 1º segundo / capacidade vital forçada, fluxo expiratório forçado entre 25 a 75% da capacidade vital forçada, fluxo expiratório máximo.

3.3.2.3 Teste de qualidade de vida

O questionário genérico de avaliação da qualidade de vida em saúde *Short Form 36 Health Survey* (SF-36) (anexo I) vem sendo amplamente utilizado na literatura para pacientes com HAP [35, 76] e captura informações confiáveis sobre a saúde funcional e o bem estar do ponto de vista do paciente. São chamados de genéricos pois podem ser usados em pessoas com ≥ 18 anos, doenças diversas e são adequados para diversas finalidades [77].

É constituído de 11 questões com 36 itens de múltipla escolha, que nos fornecem como resultado 8 domínios e 2 componentes como seguem:

- 08 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental.
- 02 componentes: componente físico e componente mental.

O questionário pode ser auto-administrado ou administrado por entrevista. Considerando as características socioculturais da população do nosso serviço, optamos pela entrevista, por uma única pessoa, com

experiência em avaliação de qualidade de vida. O cálculo dos escores foi realizado através do site oficial [78], provido pela *Medical Outcomes Trust and Qualitymetric Incorporated*.

Cada domínio e componente apresenta uma escala de valor de 0 a 100, onde zero corresponde à pior condição de qualidade de vida e 100 a melhor. Entretanto, é recomendado que os usuários baseiem suas interpretações sobre os escores baseados em normas (média= 50, desvio padrão= 10), em vez dos escores de 0-100 pontos. Neste caso, para todos os domínios e componentes, as pontuações abaixo de 45 em repostas individuais e abaixo de 47 em respostas de grupo (média) devem ser interpretadas como estando abaixo da média para a população em geral [79].

Os componentes são medidas práticas de serem analisadas, uma vez que são derivadas dos valores dos domínios, como um resumo, e seus resultados já são baseados em normas.

3.3.2.4 Bioimpedância elétrica

A análise de bioimpedância elétrica da composição corporal foi realizada utilizando-se o aparelho *Biodynamics 310®* (*Biodynamics Corporation, EUA*), previamente disponível no complexo HCFMUSP.

A bioimpedância é capaz de estimar a composição corporal total quanto à porcentagem de tecido adiposo (% massa gordurosa), de tecido muscular (% massa magra) e de hidratação (% água), utilizando uma corrente elétrica de baixa intensidade, que é imperceptível pelo paciente.

Cada um dos componentes do corpo (ossos, gordura, músculo e água) tem uma condutividade diferente para a corrente elétrica. A corrente percorre mais rápido pelos tecidos magros, que possuem mais água e eletrólitos (melhores condutores elétricos) e mais devagar pelo tecido adiposo e pelos ossos (piores condutores elétricos).

Antes do exame são digitados no monitor a idade, o sexo, a estatura e o peso do indivíduo. O teste é realizado com 4 eletrodos, sendo 2 colocados no dorso da mão direita e 2 no dorso do pé direito (figura 7A). Uma frequência de 50 kHz em corrente alternada passa pelo par de eletrodos de entrada, percorre o corpo e é medida no par de eletrodos de saída. Os valores inseridos no aparelho (figura 7B) associados ao valor de biorresistência, fornecerão a composição corporal.

FIGURA 7 - Bioimpedância elétrica

3.3.2.5 Tomografia computadorizada de coxa

A tomografia computadorizada tem sido utilizada para análise da composição corporal segmentar pois diferencia os tecidos com densidades distintas, propiciando uma quantificação objetiva da massa muscular da coxa [80].

Para se calcular a área seccional transversa (AST) do músculo da coxa

dominante de modo não invasivo, utilizamos o equipamento *Philips Medical Systems™* (*iSite PACS 4.1 Philips Health Care Informatics; CA, USA*; janela padrão WL 140/WW 4000UH e a ferramenta do software integrado “*freehand ROI*”), disponível no complexo InCor-HCFMUSP.

A imagem do terço médio da coxa foi obtida com cortes tomográficos de 12 mm de espessura, do ponto médio entre a sínfise púbica e o côndilo inferior do fêmur direito, sem administração de contraste. Com esta imagem obtida, delineou-se manualmente com um cursor, o contorno do grupo muscular e o contorno do fêmur (para sua exclusão) e mensurou-se a área entre estes dois contornos (figura 8), obtendo-se então a AST do terço médio da coxa dominante.

FIGURA 8 - Imagem tomográfica para cálculo da área da secção transversal de coxa de um indivíduo normal do grupo controle.

3.3.2.6 Manovacuometria

A pressão dos músculos respiratórios foi mensurada utilizando o manovacuômetro analógico Gerar® (São Paulo, Brasil) com escala de -150 à +150 cmH₂O. A pressão inspiratória máxima foi aferida a partir do volume residual, e a pressão expiratória máxima a partir da capacidade pulmonar total, com o indivíduo sentado em uma cadeira, apoiado com as costas $\approx 90^\circ$ e os dois pés apoiados no chão, afastados em paralelo na largura do quadril.

Para a realização das manobras com menor variabilidade, foram oferecidas aos sujeitos, instruções adequadas e encorajamento durante as mensurações [81]. Durante as manobras o indivíduo utilizou clipe nasal para impedir a passagem de ar pelas narinas e foi instruído a não permitir escape de ar em torno do bucal. Durante as manobras de expiração forçada, pode acontecer dos músculos da bochecha auxiliarem a expulsão do ar, portanto, para evitar este efeito o avaliador segurou e restringiu as bochechas durante toda a expiração. Cada manobra foi repetida 5 vezes para minimizar o efeito aprendido [82] e entre elas checava-se a necessidade de nova calibração do manovacuômetro.

3.3.2.7 Dinamometria isocinética

A força e a resistência da musculatura extensora e flexora do joelho foram avaliadas através do dinamômetro isocinético da marca *Byodex* (*Biodex Multi-Joint System3, Shirley, NY*) (figura 9), pertencente ao Laboratório de Estudos do Movimento (LEM) do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo (IOT/FMUSP). Este equipamento realiza o movimento a uma velocidade constante (isocinético), medindo o pico de torque (força exercida pela musculatura vezes a distância percorrida) e o trabalho total da musculatura testada. A precisão e confiabilidade das medidas são asseguradas pela calibração mensal do dinamômetro, de acordo com especificações do fabricante.

FIGURA 9 - dinamômetro isocinético da marca Byodex Multi-Joint System3, Shirley, NY

A avaliação era precedida por breve período de preparo muscular, articular e cardiovascular, com atividade aeróbica leve em bicicleta ergométrica (pedalar a 30 Km/h em carga 0 W) durante 5 minutos, seguida de exercícios de alongamento muscular. O dinamômetro foi calibrado conforme especificações do fabricante e todos os testes foram realizados pelos dois mesmos avaliadores.

Após o aquecimento os participantes foram posicionados para a avaliação, sentados na cadeira ajustável do dinamômetro. A cadeira foi ajustada para que a fossa poplíteia estivesse apoiada na parte inferior do assento da cadeira, e para que o epicôndilo lateral do fêmur estivesse alinhado com o eixo mecânico de rotação do dinamômetro. Em seguida foram colocados os cintos de estabilização da região torácica, pélvica e femoral da perna dominante para minimizar qualquer movimento que pudesse interferir no resultado do teste. Também foi observada a estabilização da coxa em sua porção distal com o objetivo de minimizar o movimento femoral. O braço da alavanca foi ajustado e fixado imediatamente acima do maléolo medial da perna dominante. Os participantes foram orientados a segurar firmemente na manopla lateral do assento durante a realização do teste.

Antes de iniciar o teste, realizamos correção da força exercida pela gravidade no segmento através de um dispositivo do dinamômetro e o estabelecimento da amplitude de movimento de 0° extensão para 90° de flexão.

Os músculos foram avaliados bilateralmente no modo concêntrico, nas velocidades angulares de 60°/s (6 repetições) e 240 °/s (20 repetições), iniciando a avaliação pelo membro não dominante para servir como aprendizado. Antes de cada teste válido, foram realizadas três repetições submáximas do movimento para sua familiarização. Foram oferecidos estímulos verbais (dizendo em voz alta “força, força, força...”) e visuais (gráfico representando a força exercida da voluntária). Entre cada teste,

respeitamos um tempo de descanso de mínimo de 2 minutos.

Ao final dos testes obtivemos as medidas de pico de torque e taxa de trabalho total (absolutas e corrigidas pelo peso corporal) para cada velocidade angular, no movimento de extensão da perna dominante.

3.3.2.8 Biópsia muscular

A biópsia do músculo vasto lateral foi realizada no Laboratório Fleury, por equipe médica treinada, ambiente apropriado e livre de contaminação, através da retirada de fragmentos do músculo quadríceps do lado dominante.

Não foi necessário jejum. Os pacientes que fizessem uso de anticoagulante oral, heparina ou ácido acetilsalicílico, suspenderam a medicação 7 dias antes do procedimento e reiniciaram 7 dias após, sob orientação do médico titular.

Após anestesia local com xilocaína a 1% (figura 10A), procedia-se com uma abertura da pele com bisturi na região da coxa (≈ 2 cm) (figura 10B), seguido de divulsionamento do tecido subcutâneo (figura 10C), secção da fáscia muscular e exposição do tecido muscular.

FIGURA 10 - Biópsia do músculo vasto-lateral

Através de pinçamentos delicados e secção do tecido muscular com tesoura, foram retirados em torno de quatro fragmentos de tecido muscular por paciente, medindo em torno de $0,5 \text{ mm}^3$ cada (figura 10D) e então a fáscia muscular e a pele eram suturadas. Após o procedimento, o paciente recebia uma bolsa de gelo para colocar sobre o curativo cirúrgico, por 30 min e era orientado a repetir o procedimento 3x/dia, em casa. Em caso de dor forte, usavam analgésico comum, como paracetamol (*Tylenol®*) e evitavam antiinflamatório pelo risco de aumentar o hematoma.

Os pacientes foram orientados a não dirigirem após o procedimento, evitar esforço muscular nas primeiras 24 horas, e não realizar atividade física na primeira semana seguinte. Também foram orientados que em caso

de qualquer sangramento, secreção, vermelhidão ou ferida, assim como dor ou inchaço excessivos na região da biópsia, a entrar em contato com a Central de Atendimento ao Cliente para que seja feito contato com o médico responsável pelo procedimento.

Quanto aos fragmentos musculares retirados, logo após o procedimento cirúrgico estes eram colados em um círculo de cortiça usando *tissue tek*, com as fibras em direção perpendicular à cortiça e congelados imediatamente em isopentano resfriado em nitrogênio líquido, e estocados a -80°C .

Os fragmentos musculares foram então submetidos a cortes coronais sequenciais (espessura de 6 a 8 micras) em criostato a uma temperatura de -25°C . Os cortes realizados em pelo menos dois fragmentos musculares de cada indivíduo foram submetidos à técnica de imunohistoquímica por peroxidase. Os anticorpos primários usados foram: Miosina lenta (*myosin-1*, *anti-mouse*, *clone A4.951*, *Hybridoma Bank*, diluição de 1:100), miosina rápida (*myosin-2*, *anti-mouse*, *clone WB-MHCf*, *Novocastra*, diluição 1:100) e miosina 2A (*anti-mouse*; *clone SC-71*; *Hybridoma Bank*, diluição 1:100). As lâminas foram examinadas em microscópio óptico e fotografadas em aumento 20X.

As fotos foram exportadas para o software *ImageJ - Image Processing na Analysis in Java* (NIH- <http://rsbweb.nih.gov/ij/>) para a contagem da proporção de fibras do tipo I, IIa e IIx. A imunocoloração usando o anticorpo para a isoforma da miosina 2A produz forte marcação nas fibras do tipo 2A, fraca marcação nas fibras do tipo 2B e ausência de marcação para as fibras

do tipo 1, a qual facilita a diferenciação dos três principais tipos de fibras (figura 11). Foram contadas apenas as células com contorno completo dentro da fotografia.

FIGURA 11 - Tipagem das miosinas (Branca= Tipo I; Marrom= Tipo IIa; Intermediária=Tipo IIx)

Em seguida, para a obtenção da área de secção transversal das fibras, em μm^2 , foi usada uma ferramenta de contorno manual das células e para evitar diferença foi realizada por apenas um avaliador. Esta ferramenta foi calibrada a partir de uma régua fotografada com o mesmo aumento de 20X das fotografias musculares.

A contagem dos tipos e a mensuração da área da fibra terminavam quando obtínhamos, no mínimo, 400 células por pacientes.

3.3.2.9 Teste de caminhada de seis minutos

O teste de caminhada de seis minutos é padronizado pela *American Thoracic Society* [83]. O teste foi realizado num corredor de 30 metros de comprimento, em linha reta e plano, com marcações a cada três metros por fita adesiva no chão. Em cada extremidade havia um cone para sinalizar a mudança de direção.

Antes do teste, o paciente descansava em um banco, durante 5 min. Neste momento eram dadas as instruções do teste. Os indivíduos caminharam na máxima velocidade tolerada, sem trotar ou correr, durante seis minutos. Durante o teste, podiam reduzir a velocidade e/ou realizar pausas se achassem necessário. O avaliador, neste momento, orientava que retornasse a caminhar logo que se sentisse capaz. Também durante o teste, a cada minuto, o avaliador dizia as frases de incentivo padronizadas. Os indivíduos foram orientados a andar em “círculos” e não realizar o formato de oito (8).

Antes do início, ao termino e após dois minutos do repouso aferiu-se a pressão arterial (*BPW 100, Microlife*), a frequência cardíaca e a saturação de pulso de oxigênio (*3100 WristOx, Nonin Medical Inc*). Nestes momentos, os pacientes eram interrogados sobre o índice de Borg de dispnéia e o índice de Borg de dor/cansaço em membros inferiores. Durante o terceiro minuto de caminhada aferiu-se apenas a frequência cardíaca e a saturação de pulso, para não interferir no teste. Ao final do teste, a distância total caminhada era anotada.

3.3.2.10 Teste de exercício cardiopulmonar

Os testes foram realizados no aparelho *CardiO₂ System[®]* (*Medical Graphics Corporation, St. Paul, Mo, USA*) (figura 12), em cicloergômetro de membros inferiores (*CPE 2000[®]*, *Medical Graphics Corporation, St. Paul, Mo, USA*).

FIGURA12 - Ergoespirômetro

Os indivíduos foram preparados antes dos testes com a colocação dos eletrodos para o eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, oxímetro de pulso, o manguito do esfigmomanômetro e recebiam orientações gerais. Em seguida colocavam o clipe nasal e o bucal com coletor de saliva. Neste bucal estavam conectados sensores de fluxo e uma linha de amostra dos gases expirados que coletavam dados respiração por respiração. O teste iniciava com um período de aquecimento de 2 minutos, com posterior fase

incremental (5 a 15 W/min, de acordo com a aptidão física individual), visando um tempo total de teste de 8 a 10 minutos para adequada resposta metabólica.

Durante o TECP, obteve-se o consumo de oxigênio (VO_2), a produção de dióxido de carbono (VCO_2), a ventilação minuto (V_E), a frequência respiratória (FR), o equivalente ventilatório para o oxigênio e para o dióxido de carbono ($\text{V}_\text{E}/\text{VO}_2$ e $\text{V}_\text{E}/\text{VCO}_2$) e a pressão parcial final de oxigênio e de dióxido de carbono ($\text{P}_{\text{ET}}\text{O}_2$ e $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$). Demais variáveis foram calculados posteriormente, a partir destes valores.

Além da monitoração previamente descrita com o ECG e com a oximetria de pulso e a aferição da pressão arterial, também foi aferida a sensação de dispnéia (Borg de dispnéia) e a dor e/ou cansaço em membros inferiores (Borg MMII). Em repouso, a cada 2 min de exercício, ao término e após 2 min de recuperação, anotava-se estas variáveis.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos serão apresentados sob a forma de média (desvio padrão), enquanto os categóricos serão apresentados sob a forma de proporção.

A comparação das diferentes variáveis entre os grupos HAP e controle foi realizada com o teste T de *Student*, para as variáveis contínuas e com o teste exato de *Fisher*, para as variáveis categóricas. A mesma abordagem

foi utilizada para a comparação entre os subgrupos HAPI e HAP-Sch.

O método de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis de interesse.

Para a determinação das variáveis preditoras da capacidade de exercício nos pacientes com HAP, foi aplicado o modelo de regressão linear múltipla, tendo o consumo de oxigênio máximo como variável dependente. Em virtude do número limitado de pacientes incluídos no estudo, optamos por comparar modelos com duas variáveis e não construir modelos com múltiplas variáveis, dada a alta chance de “*overfitting*”.

4. RESULTADOS

4.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E FUNCIONAIS

A população do estudo consistiu de 16 indivíduos no grupo HAP (sendo 10 com HAP Idiopática e 6 com HAP associada à Esquistossomose) e 10 indivíduos no grupo controle.

Os dados demográficos e funcionais basais do grupo HAP em comparação com o grupo controle encontram-se na tabela 3. Na tabela 4, encontram-se os dados do subgrupo HAPI em comparação ao HAP-Sch.

TABELA 3 - Características gerais: HAP x Controle

	HAP	Controle	p
Dados antropométricos			
Idade – anos	41,6 (13,3)	34,1 (3,1)	0,046*
Gênero - masculino/feminino	4/12	3/7	0,780
Índice de Massa Corporal - Kg/m ²	25,4 (3,4)	24,5 (4,2)	0,542
Espirometria			
CVF - % predito	86,8 (17,6)	112,3 (43,6)	0,053
VEF1 - % predito	87,6 (19,6)	94,6 (16,4)	0,361
VEF1/CVF - % predito	81,0 (6,3)	75,1 (16,3)	0,296
Classe Funcional - NYHA/OMS modificada para pacientes com Hipertensão Pulmonar			
% II	68,8		
% III	31,3		
Diagnóstico			
% HAP Idiopática	62,5		
% HAP Esquistossomose	37,5		
Hemodinâmica - Cateterismo cardíaco à direita			
PAD - mmHg	9,1 (4,0)		
PAPm – mmHg	60,0 (18,3)		
POAP – mmHg	10,9 (3,0)		
DC - l/min	4,7 (1,6)		

HAP: hipertensão arterial pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organização Mundial da Saúde; PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco.

TABELA 4 - Características gerais: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Dados antropométricos			
Idade – anos	34,6 (9,1)	53,2 (11,1)	0,003*
Gênero - masculino/feminino	3/7	1/5	0,551
Índice de Massa Corpórea - Kg/m ²	26,0 (3,7)	24,4 (2,6)	0,372
Função Pulmonar - Espirometria			
CVF - % predito	90,4 (15,8)	81,5 (20,4)	0,358
VEF1 - % predito	90,9 (17,1)	82,7 (23,6)	0,447
VEF1/CVF - % predito	82,0 (4,6)	79,7 (8,6)	0,507
Classe Funcional - NYHA/OMS modificada para pacientes com Hipertensão Pulmonar			
% II	60	83,3	0,330
% III	40	16,7	
Hemodinâmica - Cateterismo cardíaco à direita			
PAD - mmHg	10,3 (4,4)	6,8 (1,3)	0,112
PAPm - mmHg	60,3 (21,6)	59,4 (11,0)	0,932
POAP - mmHg	11,3 (3,2)	10,2 (2,7)	0,520
DC - l/min	4,7 (1,9)	4,6 (0,9)	0,960

HAPI: hipertensão arterial pulmonar; HAP-Sch: hipertensão arterial associada à Esquistossomose; CVF: capacidade vital forçada; VEF1: volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF; NYHA: *New York Heart Association*; OMS: Organização Mundial da Saúde; PAD: pressão de átrio direito; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; DC: débito cardíaco.

As características dos pacientes com HAP são compatíveis com grupos descritos previamente [84]. A comparação com o grupo controle não evidenciou diferenças em relação ao índice de massa corpórea e à função pulmonar, avaliada pelo teste espirométrico. Contudo, os pacientes com HAP são mais velhos quando comparados ao grupo controle, particularmente em função dos pacientes com HAP-Sch.

O grupo HAP é predominantemente composto de pacientes em CF II; sendo que o subgrupo HAP-Sch apresenta maior proporção de pacientes com melhor classe funcional em relação ao subgrupo com HAPI, embora sem diferença estatística.

Os dados hemodinâmicos invasivos confirmam a presença de

hipertensão arterial pulmonar, com débito cardíaco dentro do limite da normalidade, compatível com o achado funcional previamente descrito.

A diferença na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes com HAP, em relação ao grupo controle, foi analisada através dos componentes físico e mental, derivados da análise dos oito domínios do questionário de qualidade de vida relacionado à saúde SF-36 (Tabela 5). Enquanto nenhuma diferença significativa foi evidenciada com relação ao componente mental, o componente físico do grupo com HAP é significativamente menor que o do grupo controle. Não houve diferenças significativas na avaliação entre os subgrupos com HAPI e HAP-Sch (tabela 6).

TABELA 5 - Qualidade de vida: HAP x Controle

	HAP	Controle	p
Qualidade de Vida – Questionário genérico de qualidade de vida em saúde <i>Short Form 36 Health Survey</i>			
Componente Físico	38,5 (12,3)	51,5 (5,0)	0,001*
Componente Mental	48,8 (12,8)	48,2 (8,1)	0,887

HAP: hipertensão arterial pulmonar.

TABELA 6 - Qualidade de vida: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Qualidade de Vida – Questionário genérico de qualidade de vida em saúde <i>Short Form 36 Health Survey</i>			
Componente Físico	38,9 (10,7)	37,7 (15,5)	0,851
Componente Mental	47,6 (14,2)	50,8 (10,9)	0,646

HAPI: hipertensão arterial pulmonar; HAP-Sch: hipertensão arterial associada à Esquistossomose.

4.2 CARACTERÍSTICAS MUSCULARES

4.2.1 Análise Quantitativa

Através da bioimpedância corporal, observamos que os pacientes com HAP possuem massa magra diminuída e massa gordurosa aumentada em comparação aos indivíduos do grupo controle. A tomografia computadorizada de coxa pela análise da área de secção transversal, entretanto, não evidenciou diferença estatisticamente significativa (tabela 7). Ao analisarmos os subgrupos HAPI e HAP-Sch, não encontramos diferença significativa (tabela 8).

TABELA 7 - Características musculares: HAP x Controle

	HAP	Controle	p
Bioimpedância Corporal			
% massa gordurosa	28,6 (3,6)	24,6 (4,4)	0,019*
% massa magra	71,4 (4,9)	76,2 (6,6)	0,044*
Área de secção transversal - Tomografia computadorizada de coxa direita			
AST - cm ²	108,5 (25,9)	120,5 (34,9)	0,323

HAP: hipertensão arterial pulmonar; AST: área de secção transversal.

TABELA 8 - Características musculares: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Bioimpedância Corporal			
% massa gordurosa	28,5 (3,4)	28,7 (4,1)	0,891
% massa magra	72,5 (4,8)	69,5 (4,9)	0,262
Área de secção transversal - Tomografia computadorizada de coxa direita			
AST - cm ²	113,2 (31,1)	100,6 (12,2)	0,365

HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à Esquistossomose; AST: área de secção transversal.

4.2.2 Análise Funcional

A força dos músculos respiratórios foi mensurada através da medida das pressões respiratórias máximas (tabela 9). Pacientes com HAP apresentam redução tanto da pressão inspiratória máxima quanto da pressão expiratória máxima (valor absoluto e % do predito), em comparação com os indivíduos do grupo controle, sem diferença entre os grupos HAPI e HAP-Sch (tabela 10).

Ao analisarmos a força muscular inspiratória predita [85], observamos que mais da metade dos pacientes com HAP não conseguiram gerar pressões abaixo de -70 mmHg, sendo essa proporção significativamente maior que a encontrada no grupo controle (gráfico 1).

Através da dinamometria isocinética, que analisou a resistência e a força muscular da coxa, pudemos constatar no grupo HAP, uma importante redução tanto na resistência quanto na força muscular em ambas as velocidades angulares analisadas (tabela 9). Ao analisarmos os subgrupos HAPI e HAP-Sch, não encontramos diferença significativa (tabela 10).

TABELA 9 – Avaliação da função muscular: HAP x Controle

	HAP	Controle	p
Musculatura respiratória			
PI _{máx} - mmHg	- 61,9 (14,6)	- 92,0 (17,3)	<0,001*
PI _{máx} - % predito	64,2 (16,9)	89,3 (17,0)	0,001*
PE _{máx} - mmHg	89,0 (20,6)	116,0 (20,4)	0,003*
PE _{máx} - % predito	89,4 (18,5)	110,2 (25,2)	0,023*
Musculatura de MMII - Dinamometria Isocinética			
Velocidade angular 240°/s: extensão de joelho direito			
Trabalho total - J	659,6 (242,8)	932,7 (295,6)	0,017*
Trabalho/peso corporal - J/kg	64,5 (18,9)	92,4 (14,7)	0,001*
Pico de torque - N-M	61,4 19,0	83,9 24,9	0,016*
Pico de torque/peso corporal - N-M/kg	86,2 23,9	123,7 16,3	<0,001*
Velocidade angular 60°/s: extensão de joelho direito			
Trabalho total- J	345,3 (104,5)	469,2 (118,4)	0,010*
Trabalho/peso corporal - J/kg	132,4 (32,2)	185,0 (24,2)	<0,001*
Pico de torque - N-M	108,9 (31,9)	147,0 (39,3)	0,012*
Pico de torque/peso corporal - N-M/kg	153,1 (35,8)	217,2 (25,3)	<0,001*

HAP: hipertensão arterial pulmonar; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima; PE_{máx}: pressão expiratória máxima.

GRÁFICO 1- Percentagem de pacientes que se enquadram com PI_{máx} acima ou abaixo de 70% do predito. HAP: hipertensão arterial pulmonar; PI_{máx}: pressão inspiratória máxima.

TABELA 10 – Avaliação da função muscular: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Musculatura respiratória			
Plmáx - mmHg	- 66,0 (8,4)	- 55,0 (20,5)	0,150
Plmáx- % predito	65,3 (12,4)	62,2 (24,9)	0,734
PEmáx - mmHg	94,5 (19,6)	80,0 (20,5)	0,181
PEmáx- % predito	89,4 (19,1)	89,5 (19,4)	0,994
Musculatura de MMII - Dinamometria Isocinética			
Velocidade angular 240º/s: extensão de joelho direito -			
Trabalho total - J	749,6 (188,4)	509,6 (264,2)	0,052
Trabalho/peso corporal - J/kg	68,8 (15,6)	57,3 (23,0)	0,249
Pico de torque - N-M	69,6 (14,2)	47,9 (19,2)	0,021*
Pico de torque/peso corporal - N-M/kg	92,7 (19,7)	75,2 (28,0)	0,163
Velocidade angular 60º/s: extensão de joelho direito -			
Trabalho total - J	382,4 (103,8)	283,5 (77,9)	0,064
Trabalho/peso corporal - J/kg	138,2 (36,5)	122,7 (23,0)	0,369
Pico de torque - N-M	119,4 (32,3)	91,5 (27,3)	0,090
Pico de torque/peso corporal - N-M/kg	157,8 (40,1)	145,2 (28,9)	0,515

HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à Esquistossomose; Plmáx: pressão inspiratória máxima; PEmáx: pressão expiratória máxima.

4.2.3 Análise Funcional ao Exercício

A capacidade funcional ao exercício foi analisada através dos resultados do teste de caminhada de seis minutos e do teste de exercício cardiopulmonar.

Analisando primeiramente o TC6M, observamos que houve diferença significativa na distância caminhada, onde os pacientes com HAPI concluíram o teste com uma distancia caminhada menor (valor absoluto e % do predito) e maior dessaturação de oxigênio que os indivíduos do grupo controle (tabela 11), demonstrando limitação funcional importante mesmo em exercício submáximo.

Os indivíduos do subgrupo HAPI e HAP-Sch tiveram comportamento semelhante no TC6M (tabela 12).

TABELA 11 - Teste de caminhada de seis minutos: HAP x Controle

	HAP	Controle	p
Distância Caminhada - m	490,8 (85,3)	632,1 (34,7)	< 0,001*
Distância Caminhada - % predito	87,5 (14,1)	109,5 (7,2)	< 0,001*
Repouso (0 min)			
Borg dispnéia	0,3 (0,7)	0,0 (0,0)	0,068
Borg membros inferiores	0,3 (0,8)	0,1 (0,3)	0,568
SpO ₂ -%	94,9 (2,9)	97,0 (1,0)	0,016*
FR - rpm	17,1 (4,1)	15,4 (3,0)	0,281
FC - bpm	78,7 (13,6)	83,6 (16,8)	0,428
PAS - mmHg	118,3 (13,0)	113,0 (8,3)	0,246
PAD - mmHg	80,7 (10,4)	77,9 (5,5)	0,371
Final (6 min)			
Borg dispnéia	3,8 (1,2)	2,7 (1,2)	0,823
Borg membros inferiores	2,2 (2,5)	3,9 (1,3)	0,028*
SpO ₂ -%	92,1 (4,6)	96,9 (1,2)	0,001*
FR - rpm	27,9 (7,3)	22,8 (4,5)	0,057
FC - bpm	123,7 (15,0)	119,8 (20,3)	0,581
PAS - mmHg	135,3 (21,0)	138,9 (22,1)	0,682
PAD - mmHg	85,6 (9,5)	90,0 (14,7)	0,356
Outros			
FC máx - % predito	70,8 (7,6)	68,3 (10,0)	0,469
Δ Borg dispnéia	2,5 (1,2)	2,7 (1,2)	0,643
Δ Borg membros inferiores	1,9 (2,7)	3,8 (1,5)	0,031*
Δ SpO ₂	-2,8 (3,8)	-0,1 (1,0)	0,040*

HAP: hipertensão arterial pulmonar; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD pressão arterial diastólica; FC máx: frequência cardíaca máxima alcançada no teste.

TABELA 12 - Teste de caminhada de seis minutos: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Distância Caminhada - m	522,4 (72,6)	438,2 (83,7)	0,052
Distância Caminhada - % predito	90,5 (12,3)	82,3 (16,5)	0,275
Repouso (0 min)			
Borg dispnéia	0,5 (0,8)	0,2 (0,4)	0,453
Borg membros inferiores	0,3 (0,9)	0,2 (0,4)	0,751
SpO ₂ -%	96,2 (1,5)	92,8 (3,4)	0,062
FR - rpm	16,8 (4,2)	17,5 (4,3)	0,755
FC - bpm	82,2 (11,9)	73,0 (15,4)	0,200
PAS - mmHg	119,3 (14,5)	116,2 (13,2)	0,672
PAD - mmHg	82,7 (10,6)	77,5 (10,5)	0,350
Final (6 min)			
Borg dispnéia	3,2 (1,1)	2,2 (1,2)	0,103
Borg membros inferiores	2,2 (2,4)	2,2 (2,9)	0,990
SpO ₂ -%	93,0 (5,0)	90,7 (3,8)	0,342
FR - rpm	27,1 (7,4)	29,3 (7,4)	0,570
FC - bpm	125,4 (14,9)	120,8 (16,1)	0,574
PAS - mmHg	134,8 (21,6)	136,2 (22,1)	0,905
PAD - mmHg	87,9 (10,7)	81,7 (6,1)	0,214
Outros			
FC máx - % predito	70,8 (7,9)	70,8 (7,9)	0,920
Δ Borg dispnéia	2,7 (1,1)	2,0 (1,3)	0,619
Δ Borg membros inferiores	1,8 (2,9)	2,0 (2,7)	0,248
Δ SpO ₂	-3,2 (4,7)	-2,2 (1,6)	0,985

HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à Esquistossomose; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC máx: frequência cardíaca máxima alcançada no teste.

No teste de exercício cardiopulmonar (tabela 13), observamos também, uma importante redução da capacidade de exercício máximo ($R > 1,05$ em pacientes com HAP e $R > 1,15$ nos indivíduos do grupo controle), evidenciada através do menor trabalho realizado tanto em valores absolutos quanto em porcentagem do predito.

Em repouso, observamos que os pacientes do grupo HAP apresentaram aumento significativo da frequência respiratória e do $P_{ET}O_2$, além de redução do $P_{ET}CO_2$.

No pico do exercício, tanto o consumo de oxigênio quanto a produção

de dióxido de carbono são menores no grupo com HAP. A frequência cardíaca e a saturação de pulso de oxigênio também são menores em relação ao grupo controle. O $P_{ET}CO_2$ inicia baixo e se mantém nos mesmos níveis até o pico do exercício, formando um platô durante todo o exame.

O pulso de O_2 , que em repouso é semelhante nos dois grupos, no pico do exercício é significativamente menor no grupo com HAP, indicando um baixo volume sistólico e/ou falência em aumentar a extração de oxigênio.

A inclinação V_E/VCO_2 está elevada em pacientes com HAP, pois mesmo com o aumento da ventilação não há produção correspondente de dióxido de carbono, como encontrado nos indivíduos normais.

Ao analisarmos a performance de exercício nos subgrupos HAPI e HAP-Sch, não encontramos diferença no TECP entre estes dois grupos (tabela 14).

TABELA 13 – Teste de exercício cardiopulmonar: HAP x Controle

	HAP	Controle	p
Basal			
VO ₂ - ml/min	274,0 (50,2)	282,0 (60,2)	0,716
VCO ₂ - ml/min	255,5 (81,0)	230,9 (71,7)	0,439
PET O ₂ - mmHg	102,8 (7,7)	93,2 (4,7)	0,002*
PET CO ₂ - mmHg	27,8 (4,8)	33,0 (2,6)	0,005*
FR - rpm	21,9 (9,0)	14,8 (4,0)	0,028*
Volume corrente - ml	594,1 (107,9)	622,4 (133,2)	0,557
FC - bpm	86,5 (12,5)	84,4 (11,3)	0,673
Pulso O ₂ - ml/bpm	3,2 (0,7)	3,4 (1,0)	0,562
Borg dispnéia	0,5 (1,1)	0,3 (0,9)	0,595
Borg membros inferiores	0,5 (1,1)	0,1 (0,2)	0,237
SpO ₂ - %	96,6 (1,8)	97,3 (0,7)	0,196
Pico do Esforço			
Trabalho máximo - W	82,9 (27,7)	129,2 (30,2)	0,001*
Trabalho máximo - % predito	60,5 (18,6)	86,2 (12,3)	0,001*
VO ₂ - ml/min	1029,6 (349,9)	1562,1 (443,6)	0,002*
VO ₂ - % predito	54,4 (18,3)	74,1 (7,1)	0,001*
VCO ₂ - ml/min	1191,6 (414,5)	1941,7 (486,3)	< 0,001*
VCO ₂ - % predito	51,7 (16,7)	76,7 (9,1)	< 0,001*
PET O ₂ - mmHg	110,0 (8,5)	103,6 (5,7)	0,045*
PET CO ₂ - mmHg	25,8 (6,9)	34,6 (4,7)	0,002*
R	1,1 (0,1)	1,25 (0,1)	0,027*
FR - rpm	37,0 (8,7)	34,6 (6,2)	0,445
Volume corrente - ml	1468,7 (446,5)	1787,4 (351,2)	0,068
FC - % predito	81,2 (8,1)	88,1 (8,7)	0,051
Pulso O ₂ - ml/bpm	6,75 (2,0)	9,9 (3,8)	0,013*
Pulso O ₂ - % predito	65,9 (20,5)	84,8 (10,9)	0,014*
Borg dispnéia	4,9 (2,7)	4,6 (2,8)	0,813
Borg MMII	5,7 (3,1)	6,1 (2,1)	0,708
SpO ₂ - %	94,2 (3,9)	97,0 (1,2)	0,038*
Outros			
Δ Borg dispnéia	4,1 (2,7)	4,3 (3,0)	0,837
Δ Borg membros inferiores	4,9 (3,3)	6,0 (2,1)	0,347
Δ SpO ₂	-2,2 (3,1)	-0,3 (1,2)	0,072
Resposta ventilatória - Inclinação V _E /VCO ₂ no PCR	44,1 (6,5)	30,3 (2,1)	0,001*
Resposta metabólica - ml/min / W	8,7 (2,4)	9,8 (1,3)	0,215
Resposta cardiovascular - bpm / L/min	86,3 (59,6)	66,76 (26,4)	0,340

HAP: hipertensão arterial pulmonar; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: produção de dióxido de carbono; PETO₂: pressão parcial final de oxigênio; PETCO₂: pressão parcial final de dióxido de carbono; R: razão de trocas gasosas; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; Pulso O₂: pulso de oxigênio; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; Δ Borg dispnéia: Borg dispnéia pico – Borg dispnéia repouso; Δ Borg membros inferiores: Borg membros inferiores pico – Borg membros inferiores repouso; Δ SpO₂: saturação de pulso de oxigênio pico – saturação de pulso de oxigênio repouso; V_E/VCO₂: equivalente ventilatório para o dióxido de carbono; PCR: ponto de compensação respiratória.

TABELA 14 – Teste de exercício cardiopulmonar: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Basal			
VO ₂ - ml/min	238,9 (59,8)	257,6 (24,3)	0,328
VCO ₂ - ml/min	267,2 (90,3)	236,2 (65,7)	0,478
PET O ₂ - mmHg	104,1 (8,5)	100,6 (6,2)	0,392
PET CO ₂ - mmHg	26,6 (5,2)	29,8 (3,6)	0,197
FR - rpm	21,9 (10,1)	21,8 (7,7)	0,983
Volume corrente - ml	634,0 (98,6)	527,6 (94,4)	0,052
FC - bpm	83,4 (11,6)	91,7 (13,2)	0,208
Pulso O ₂ - ml/bpm	3,4 (0,8)	2,8 (0,4)	0,135
Borg dispnéia	0,3 (0,7)	1,0 (1,7)	0,271
Borg membros inferiores	0,2 (0,6)	1,0 (1,7)	0,205
SpO ₂ - %	97,0 (1,3)	95,8 (2,6)	0,374
Pico do Esforço			
Trabalho máximo - W	90,2 (29,5)	70,9 (21,2)	0,187
Trabalho máximo - % predito	59,2 (17,0)	62,8 (22,6)	0,718
VO ₂ - ml/min	1075,3 (398,3)	953,4 (265,5)	0,518
VO ₂ - % predito	50,2 (14,0)	61,2 (23,7)	0,259
VCO ₂ - ml/min	1247,3 (462,0)	1099,0 (338,7)	0,507
VCO ₂ - % predito	48,4 (14,4)	57,2 (20,3)	0,326
PET O ₂ - mmHg	112,2 (5,3)	106,5 (12,0)	0,311
PET CO ₂ - mmHg	24,1 (4,5)	28,7 (9,5)	0,208
R	1,2 (1,0)	1,1 (0,2)	0,758
FR - rpm	36,4 (6,6)	38,2 (12,1)	0,697
Volume corrente - ml	1584,7 (422,1)	1275,4 (453,6)	0,189
FC - % predito	78,5 (7,5)	85,1 (7,8)	0,126
Pulso O ₂ - ml/bpm	6,9 (2,4)	6,4 (1,3)	0,677
Pulso O ₂ - % predito	62,5 (19,7)	71,0 (22,4)	0,453
Borg dispnéia	5,0 (2,8)	4,6 (2,7)	0,239
Borg MMII	5,6 (3,3)	5,8 (3,1)	0,431
SpO ₂ - %	94,5 (3,7)	93,6 (4,6)	0,695
Outros			
Δ Borg dispnéia	4,7 (3,0)	3,0 (2,0)	0,624
Δ Borg membros inferiores	5,4 (3,5)	4,0 (3,0)	0,285
Δ SpO ₂	-2,5 (3,6)	-1,8 (2,5)	0,833
Resposta ventilatória - Inclinação V _E /VCO ₂ no PCR	44,6 (8,8)	43,5 (3,0)	0,827
Resposta metabólica - ml/min / W	8,1 (2,3)	9,8 (2,4)	0,207
Resposta cardiovascular - bpm / l/min	88,8 (75,9)	82,1 (16,3)	0,792

HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à Esquistossomose; VO₂: consumo de oxigênio; VCO₂: produção de dióxido de carbono; PETO₂: pressão parcial final de oxigênio; PETCO₂: pressão parcial final de dióxido de carbono; R: razão de trocas gasosas; FR: frequência respiratória; FC: frequência cardíaca; Pulso O₂: pulso de oxigênio; SpO₂: saturação de pulso de oxigênio; Δ Borg dispnéia: Borg dispnéia pico – Borg dispnéia repouso; Δ Borg membros inferiores: Borg membros inferiores pico – Borg membros inferiores repouso; Δ SpO₂: saturação de pulso de oxigênio pico – saturação de pulso de oxigênio repouso; V_E/VCO₂: equivalente ventilatório para o dióxido de carbono; PCR: ponto de compensação respiratória.

4.2.4 Análise Microestrutural Muscular

Para a análise microestrutural foram analisados fragmentos do músculo vasto lateral onde, em concordância com os dados relatados anteriormente de redução de força/resistência muscular respiratória e periférica de coxa e de redução da capacidade de exercício, observamos redução da quantidade de fibras musculares do tipo I e aumento de fibras do tipo IIx (tabela 15), quando comparado a valores de normalidade encontrados na literatura. [86]

Ao analisarmos os subgrupos HAPI e HAP-Sch, o grupo HAP-Sch apresenta aumento maior da quantidade de fibras do tipo IIx em relação ao grupo HAPI (tabela 16).

TABELA 15 - Biópsia Vasto Lateral: HAP

HAP	
Biópsia Vasto Lateral	
% fibras musculares	
Tipo I	27,4 (8,6)
Tipo IIa	33,7 (8,5)
Tipo IIx	38,8 (8,5)
Área da fibra do tipo I	
Tipo I	3326,7 (736,0)
Tipo IIa	3061,8 (1222,7)
Tipo IIx	3029,2 (868,7)

HAP: hipertensão arterial pulmonar

TABELA 16 - Biópsia Vasto Lateral: HAPI x HAP-Sch

	HAPI	HAP-Sch	p
Biópsia Vasto Lateral			
% fibras musculares			
Tipo I	28,4 (9,4)	25,7 (7,7)	0,595
Tipo IIa	36,1 (9,0)	29,4 (6,2)	0,168
Tipo IIx	35,5 (7,2)	44,8 (7,7)	0,041*
Área da fibra do tipo I			
Tipo I	3312,5 (722,9)	3352,0 (845,0)	0,927
Tipo IIa	35 16,6 (1184,1)	2243,1 (867,0)	0,058
Tipo IIx	3343,8 (845,4)	2462,8 (632,2)	0,066

HAPI: hipertensão arterial pulmonar idiopática; HAP-Sch: hipertensão arterial pulmonar associada à Esquistossomose.

Para avaliarmos quais fatores poderiam estar associados ao consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico em ml/min) mensurado durante o TECP, realizamos análises de correlação e construímos gráficos de dispersão.

Evidenciou-se uma correlação significativa entre o VO_2 pico e a pressão inspiratória máxima ($p= 0,002^*$; $r= -0,584$), assim como com a pressão expiratória máxima ($p= <0,001^*$; $r= 0,638$), gráficos 2 e 3, respectivamente.

GRÁFICO 2 - Gráfico da relação entre o consumo de oxigênio e a pressão inspiratória máxima. (P_{Imax} : pressão inspiratória máxima; VO_2 pico: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar)

GRÁFICO 3 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus a pressão expiratória máxima.

(PEmáx: pressão expiratória máxima; VO_2 pico: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar)

A musculatura respiratória não é a única a apresentar este comportamento. Ao analisarmos a musculatura periférica, pudemos observar esta também apresenta uma correlação positiva entre do VO_2 pico com os valores da taxa de trabalho total a $240^\circ/\text{s}$ ($p = <0,001^*$; $r = 0,699$) e do pico de torque a $60^\circ/\text{s}$ ($p = <0,001^*$; $r = 0,837$), gráficos 4 e 5, respectivamente.

GRÁFICO 4 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus a taxa de trabalho a $240^\circ/\text{s}$.

(Taxa de trabalho total - $240^\circ/\text{s}$: taxa de trabalho total na dinamometria isocinética na velocidade angular de $240^\circ/\text{s}$; VO_2 pico: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar)

GRÁFICO 5 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus o pico de torque a $60^\circ/\text{s}$. Pico de torque - $60^\circ/\text{s}$: pico d torque na dinamometria isocinética na velocidade angular de $60^\circ/\text{s}$; VO_2 pico: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar)

A análise microestrutural muscular, nos possibilitou verificar que além de redução de força e resistência, estes músculos possuem alterações importantes de fibra muscular, com redução das fibras do tipo I, e estas alterações também estão correlacionadas com a redução da capacidade de exercício nestes indivíduos, avaliada pelo VO_2 pico ($p = 0,016^*$; $r = 0,630$), gráfico 6.

GRÁFICO 6 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus o percentil de fibras do tipo I. (Fibras tipo I: Fibras musculares do tipo I na biópsia muscular ; VO₂ pico: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar)

Os valores de débito cardíaco também apresentaram correlação positiva com o consumo de oxigênio no pico do exercício ($p= 0,015^*$; $r= 0,655$), gráfico 7.

GRÁFICO 7 - Gráfico de dispersão do consumo de oxigênio versus o débito cardíaco. (DC: débito cardíaco pelo cateterismo cardíaco; VO₂ pico: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar)

Pudemos observar, portanto, que a capacidade de exercício está correlacionada com as características musculares tais como força/resistência da musculatura respiratória e da musculatura periférica e do perfil de fibras musculares na musculatura periférica. Ao mesmo tempo, está correlacionada com o perfil hemodinâmico pelo débito cardíaco.

Considerando o caráter predominante da hemodinâmica nos pacientes com HAP, optamos por avaliar o quanto as características musculares influíam sobre a capacidade de exercício de forma independente do perfil hemodinâmico. Para tal, modelos de análise bivariada, com o VO₂ pico como variável dependente foram construídos, incluindo o débito cardíaco como marcador do perfil hemodinâmico e diferentes variáveis que evidenciassem o

perfil da musculatura periférica, fosse funcional, fosse estrutural. Tais modelos podem ser visualizados na tabela 17.

TABELA 17 - Análise bivariada de características hemodinâmica e musculares preditoras do consumo de oxigênio no pico teste de exercício cardiopulmonar

Constante	Modelo 1		Modelo2	
	R ² = 0,658		R ² = 0,815	
	Beta	p	Beta	p
Débito cardíaco - l/min	0,581	0,011*	0,378	0,040*
Taxa de trabalho total a 60%/s - J	0,484	0,027*		
Fibra do tipo I - %			0,679	0,002*

Variável dependente: consumo de oxigênio no pico do teste de exercício cardiopulmonar.

Podemos observar que as características musculares são preditoras independentes do consumo de oxigênio no pico do exercício, evidenciando que há presença de alterações musculares independentes da hemodinâmica, em pacientes portadores de HAP.

5 DISCUSSÃO

Pela primeira vez na literatura, ao nosso conhecimento, foi constatada que a alteração muscular observada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar é preditora do consumo de oxigênio no pico do exercício, de forma independente da hemodinâmica.

A população deste estudo foi composta de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, dos subtipos idiopática e associada à esquistossomose, de padrão clínico e hemodinâmico compatíveis com populações previamente descritas [84].

Todas as análises foram realizadas comparando o grupo HAP com o grupo controle e o subgrupo HAPI com o subgrupo HAP-Sch, a fim de determinar se um dos grupos exercia influência específica sobre a amostra total do estudo. A comparação entre os subgrupos HAPI e HAP-Sch nos permite afirmar que, conforme sugerido pela fisiopatologia, ambos são doenças com limitação hemodinâmica, clínica e funcional ao exercício semelhante. Com exceção à idade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os diversos dados analisados. Os indivíduos com HAP-Sch eram mais velhos do que os com HAPI, enquanto os indivíduos com HAPI possuíam idade semelhante ao grupo controle, conforme demonstrado anteriormente por Fernandes et al. [84]. Sendo assim, foi possível analisá-los como sendo uma única população e portanto, a partir deste ponto, as diferenças serão discutidas pontuando-se apenas os dois grupos principais: grupo HAP versus grupo controle.

A população de HAP estudada foi composta de adultos jovens, com predomínio do gênero feminino, conforme classicamente descrito [23] [24]

[25]. Os indivíduos do grupo controle foram selecionados e pareados para estas características. Em acordo com a definição hemodinâmica da doença [20], os pacientes apresentavam aumento da PAPm (60,0 mmHg ($\pm 18,3$)) com PAOP preservada (10,9 mmHg ($\pm 3,0$)) ao cateterismo cardíaco direito.

O predomínio de classe funcional II dos pacientes com HAP, bem como o valor normal do débito cardíaco à avaliação hemodinâmica invasiva, demonstram a identificação mais precoce da doença em nosso serviço, um centro de referência nacional para hipertensão pulmonar, assim como uma característica da seleção, uma vez que o protocolo previa a realização de exercício máximo, pacientes em classe funcional IV não foram incluídos no estudo. Os pacientes com HAP-Sch apresentaram uma tendência em possuir maior percentagem de indivíduos em classe funcional II, do que os pacientes com HAPI, similar aos dados previamente encontrados na literatura [84]. Entretanto, mesmo com classe funcional mais preservada, os pacientes com HAP-Sch apresentaram tendência a atingir menor distância caminhada no TC6M e menor trabalho máximo no TECP (tais resultados, contudo, não atingiram significância estatística).

Os pacientes com HAP, na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde SF-36, apresentaram redução do componente físico. Entretanto, apesar da redução do mesmo, este resultou em um valor acima ao valor que é correlacionado com a piora da sobrevida, previamente relatado por Martins e col. [30], onde maior sobrevida se escore >32 sem tratamento específico, que foi o caso dos nossos pacientes, ou >38 após 16 semanas de tratamento específico.

A composição corporal avaliada pelo índice de massa corpórea [64, 65, 87] e pela tomografia computadorizada de coxa [64] não apresentou diferença estatística entre os pacientes com HAP e o grupo controle. Os mesmos achados já foram descritos previamente, sem uma explicação clara para tal achado [64, 65, 87]. Talvez a tomografia não apresente sensibilidade suficiente para detectar pequenas alterações na massa muscular do quadríceps.

A bioimpedância elétrica não havia sido utilizada até o momento para a avaliação da composição corporal de pacientes com HAP. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [88, 89] e insuficiência cardíaca [90, 91], a bioimpedância vem sendo amplamente utilizada e apresenta alta correlação ($r= 0.95$; $p< 0.001$) e confiança ($\alpha= 0.98$; $p< 0.001$) quando comparada com método padrão ouro, o *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA) [88]. O DEXA é um exame de alto custo, mais completo, que permite além da avaliação da composição corporal, a avaliação da composição mineral e da densidade óssea [88]. No entanto, este diferencial não fazia parte dos objetivos principais deste estudo, e por isso optou-se por utilizar a BIA, onde os pacientes com HAP apresentaram redução de massa magra e aumento da massa gordurosa, conforme também observado em outras doenças, como DPOC e ICC [92, 93].

Associada à redução da massa magra em pacientes com HAP, pudemos observar importante limitação funcional da musculatura estriada respiratória e periférica, com redução das pressões inspiratória e expiratória máximas à manovacuometria (tanto para o valor absoluto e quanto para o

corrigido para o predito) e redução da força e resistência periférica dos músculos extensores de coxa à dinamometria isocinética (redução do pico de torque a 60°/s e do trabalho total a 240°/s; valor absoluto e corrigido para o peso corporal).

A redução da $PI_{m\acute{a}x}$ em aproximadamente 30% (32,72% em valor absoluto e 28,11% em valor predito) está em concordância com os achados da literatura em HAP [65] e em insuficiência cardíaca [94, 95], onde a $PI_{m\acute{a}x}$ encontrava-se reduzida em aproximadamente 28%.

Em pacientes com ICC a medida da $PI_{m\acute{a}x}$ tornou-se um alvo terapêutico de suma importância, pois observou-se uma associação desta com a sobrevida destes indivíduos; Meyer et al. demonstraram que pacientes com $PI_{m\acute{a}x} < -73,51$ mmHg apresentavam melhor prognóstico, com mortalidade de apenas 15% em 3 anos, enquanto os que possuíam $PI_{m\acute{a}x} > -39,75$ mmHg apresentaram um aumento para 50% [95].

Dall'Ago et al. demonstraram que os pacientes com ICC e fraqueza da musculatura respiratória ($PI_{m\acute{a}x} < 70\%$ predito), que realizaram treinamento de fortalecimento apenas da musculatura respiratória (12 semanas), apresentaram melhora na qualidade de vida, na capacidade funcional e na resposta ventilatória ao exercício. Mesmo após um ano de acompanhamento, e sem treinamento, este resultado se manteve parcialmente [96].

Verificamos em nosso grupo que mais da metade dos pacientes possuem $PI_{m\acute{a}x}$ abaixo de 70% do valor predito, valor indicado por Dall'Ago et al. [96] como fraqueza muscular respiratória com indicação para

treinamento muscular. Cabe estabelecer ainda se a fraqueza muscular dos pacientes com HAP também está relacionada a pior sobrevida; neste caso, podemos inferir que mais da metade dos nossos pacientes se encontravam no grupo de risco, com potencial benefício relacionado ao treinamento muscular.

Visto que a avaliação da musculatura respiratória é de custo acessível, simples execução, e viável de ser realizada inclusive em consulta ambulatorial, sugerem-se estudos mais aprofundados a cerca da sua importância como marcador prognóstico e como indicação de treinamento muscular específico.

Ao avaliarmos quais valores apresentavam correlação com a $Pl_{\text{máx}}$, observamos que houve ampla correlação com a capacidade funcional e de exercício (CF, distância percorrida no TC6M, VO_2 e V_E/VCO_2 no TECP, SpO_2 final no TC6M e no TECP, e pico de torque e trabalho total a 60 e 240°/s), mesmo não havendo correlação com os dados hemodinâmicos. Meyer et al. [65] também constataram que tais achados eram independentes da hemodinâmica (PAP_m , RV) em HAP.

Já Bauer et al. [87], em concordância ao nosso estudo, relataram correlação da $Pl_{\text{máx}}$ ($r=0,69$; $p<0,001$) e da $PE_{\text{máx}}$ ($r=0,63$; $p=0,01$) com a força da musculatura periférica, sugerindo pela primeira vez o acometimento de uma síndrome de fraqueza muscular sistêmica, aonde uma miopatia generalizada poderia estar presente, semelhante às encontradas em pacientes com ICC [94, 95, 97] .

Nosso estudo também observou este achado, corroborando com esta hipótese. As reduções de força da musculatura periférica observadas nos pacientes com HAP foram similares aos achados prévios na mesma doença, onde Bauer et al. [87] constataram fraqueza da musculatura estriada periférica de membro superior através da pressão de preensão palmar, e Mainguy et al. [64] encontraram redução da força da musculatura estriada periférica de membros inferiores, tanto em manobras volitivas quanto não volitivas.

Pudemos observar, então, que os pacientes com HAP possuem menor proporção de massa magra e menor força muscular tanto da musculatura respiratória quanto da musculatura esquelética. Baseando-se nestes dados, a redução da capacidade de exercício passou a ser esperada.

Ao analisarmos a capacidade de exercício dos pacientes com HAP, observamos redução funcional tanto no TC6M quanto no TECP, quando comparados ao grupo controle.

No teste de caminhada de seis minutos os pacientes com HAP apresentaram redução da distância caminhada (valor absoluto e predito), maior variação da SpO₂ e menor variação do índice de Borg referente a dor e/ou cansaço em membros inferiores.

Aferir a capacidade funcional através da distância percorrida no TC6M tem suas limitações, pois de acordo com a capacidade funcional do paciente, o teste pode estar limitado pelo efeito chão ou pelo efeito teto [43]. No efeito chão os pacientes são tão limitados que caminham menos do que 150m e alterações em seu status funcional podem não ser adequadamente

percebidas pela variação da distância caminhada. No efeito teto, os pacientes são tão preservados que caminham mais do que 450m e em caso de melhora funcional, não conseguem expressar adequadamente este ganho pois ficam limitados pela velocidade da caminhada e pelo máximo comprimento da passada. Entretanto, por ser simples, custo-eficaz, reprodutível e marcador prognóstico independente [44], o TC6M é amplamente utilizado na prática clínica para detectar deterioração funcional pela progressão da doença e/ou identificar melhora clínica secundária a tratamento farmacológico.

A distância percorrida no TC6M em pacientes com HAP foi considerada de prognóstico favorável, visto que valores <332m representariam mortalidade de 40% em um ano [44]. A maior variação da SpO_2 em relação aos controles pode ser explicada pela redução da oxigenação venosa mista com relação ventilação/perfusão preservada [74].

A variação do índice de Borg referente a dor e/ou cansaço em membros inferiores é menor em pacientes com HAP pois eles usualmente se exercitam abaixo do limiar anaeróbico, prevenindo exaustão e dispnéia intolerável, causada por sobrecarga ventilatória secundária ao aumento da produção de ácido láctico [74]. Um dado que favorece esta teoria é o valor do índice de Borg de dispnéia que é semelhante ao dos indivíduos do grupo controle. Já os indivíduos do grupo controle, por não apresentarem limitação ventilatória conseguem atingir velocidade mais elevadas de exercício, sem dispnéia. Entretanto, com maior grau de cansaço de membro inferiores, visto

que são sedentários e possuem uma eficiência reduzida no sistema de nutrição/excreção de metabólitos muscular.

Deboeck et al. observaram que pacientes com HAP apresentavam menor consumo de oxigênio (associado a menor equivalente ventilatório e RER) e maior queda de saturação de pulso de oxigênio durante o teste de caminhada submáximo (TC6M) do que no teste de bicicleta ergométrica máximo (TECP) [74].

Em nosso estudo também os pacientes com HAP apresentaram maior variação de saturação de pulso de oxigênio durante o TC6M do que no TECP, similar aos achados anteriores [74], pois durante o TC6M apresentam redução da oxigenação arterial explicada por uma redução na pressão parcial de oxigênio venosa mista na presença da relação ventilação /perfusão preservada por causa da maior extração de oxigênio em comparação com TECP.

Ao analisarmos as variáveis do teste cardiopulmonar durante o repouso, observamos que os pacientes com HAP apresentam maior frequência respiratória, maior $PETO_2$ e menor $PETCO_2$. Não esperamos que a elevada frequência respiratória seja por uma exacerbação do SNA visto que a frequência cardíaca em repouso dos dois grupos é semelhante. O aumento do $PETO_2$ em repouso, indica que mesmo no metabolismo basal os pacientes apresentam menor quantidade de oxigênio extraída pelos tecidos pela menor quantidade de tecido muscular e/ou pela ineficiência periférica da captação de oxigênio, enquanto o baixo $PETCO_2$ reflete não

necessariamente uma baixa produção de CO_2 , e sim uma produção de CO_2 que apresenta dificuldade em ser eliminada pela expiração [98].

No pico do exercício, durante o teste cardiopulmonar, o R (VCO_2/VO_2) atingiu níveis de exercício máximo nos pacientes com HAP, indicando um aumento da produção de CO_2 em relação ao consumo de oxigênio, característico do metabolismo anaeróbico. O mesmo foi observado no grupo controle [98].

Estes pacientes apresentaram redução do consumo de oxigênio pico, do pulso de oxigênio pico e da eficiência ventilatória, em concordância com estudos anteriores em HAP [47] [44] [99] [100] . Diferem dos pacientes com ICC por possuírem maior índice de Borg de dispnéia, maior equivalente ventilatório para o dióxido de carbono e menor pulso de oxigênio no pico do exercício [100].

O PETO_2 é elevado no pico do exercício, indicando que o aumento da ventilação resulta em baixa extração de O_2 por volume de ar ventilado, o que é esperado [98]; entretanto de forma desproporcional, sugerindo uma ineficiência periférica na extração do oxigênio, uma vez que há oxigênio que poderia ter sido consumido mas foi devolvido para a expiração, visto que simultaneamente está presente o predomínio do metabolismo anaeróbico demonstrado pelo valor de $\text{R} \geq 1,05$, que indica aumento da relação VCO_2/VO_2 , e nos demonstra uma escassez do oxigênio como substrato energético para a contração muscular.

O VCO_2 pico em HAP se eleva em comparação aos valores de repouso, mas em comparação com o grupo controle, apresenta redução

significativa. Isso ocorre pois, apesar do adequado incremento na ventilação, o $PETCO_2$ nesta população é baixo desde o repouso e mantém-se baixo durante todo o exercício, caracterizando um platô que se mantém até o pico do exercício. Este comportamento do $PETCO_2$ é característico de pacientes com HAP e auxilia na interpretação do teste de exercício cardiopulmonar [98].

A mensuração dos gases arteriais durante o exercício poderia complementar as informações acima, sobre os mecanismos fisiopatológicos relacionados ao consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono.

O equivalente ventilatório para o dióxido de carbono está elevado nos pacientes com HAP e é considerado marcador prognóstico [47] (assim como em outras doenças, como a ICC [101]). Na ICC, é explicado pelo aumento do espaço morto relativo ao baixo débito cardíaco, acidose láctica precoce [102] e aumento da sensibilidade química pelo aumento do tônus do SNA [103]. Na HAP, outros fatores podem estar associados como aumento do espaço morto por obliteração vascular e hipoxemia por shunt D-E quando da presença de FOP [104] [99].

A SpO_2 final foi menor em pacientes com HAP, entretanto, ao analisarmos a variação da SPO_2 não encontramos diferença estatisticamente significativa, provavelmente pela tendência de redução da SpO_2 já no repouso, no grupo HAP. Ao contrario do relatado por Deboeck et al.[100], nossos pacientes (em média) não evoluíram com hipoxemia e não apresentaram diferença quanto ao índice de Borg de dispnéia.

A limitação hemodinâmica na HAP, com diminuição do débito cardíaco pelo aumento da pós-carga de ventrículo direito, faz com que a frequência cardíaca e o volume sistólico no pico do exercício sejam menores do que em indivíduos normais, conforme os dados observados no presente estudo onde a FC pico e o pulso de O₂ (equivalente ao volume sistólico) estão reduzidos. [100] [104].

A causa conhecida até o momento para a redução da capacidade funcional ao exercício em HAP é o baixo débito cardíaco ocasionado pela redução da função do VD e aumento da pós-carga [99]. Entretanto, acreditamos que além deste fator central, a alteração da musculatura estriada periférica também seja um fator causal assim como relatado em doenças respiratórias e cardíacas [86] [105] [33]. Para podermos avaliar esta hipótese, optamos por realizar biópsia do músculo vasto-lateral para identificarmos as alterações microestruturais musculares.

Em comparação a controles da literatura [64], nossos achados sugerem diminuição de fibras tipo I e aumento de fibras tipo IIx. Esse mesmo padrão muscular foi descrito recentemente em pacientes com HAP [64] sugerindo que existe uma alteração da predominância do metabolismo energético, de um músculo com características oxidativas, para um músculo com características glicolíticas, causada por redução de oferta de oxigênio para as fibras musculares.

Em nosso estudo há uma pequena diferença entre a área dos tipos de célula, e se compararmos ao controle do estudo de Mainguy et al. [64] observamos uma tendência de atrofia das células do tipo I e hipertrofia das

células do tipo II; já Mainguy et al. verificaram tendência de hipertrofia de ambas as células (tipo I e tipo II), entretanto sem significância estatística. O mesmo estudo também analisou a capilaridade e a atividade enzimática das células, não evidenciando alteração estatisticamente significativa [64].

Os achados descritos sugerem então que a alteração musculatura estriada periférica pode de fato contribuir com a limitação da capacidade de exercício. Estes dados estão de acordo com achados anteriores em hipertensão pulmonar, onde a classificação funcional do paciente e o prognóstico foram mais correlacionados com as distâncias caminhadas do que a hemodinâmica [44], e também com os achados em DPOC [106] que mostram íntima relação entre a função muscular periférica e o TC6M.

Encontramos em nosso estudo que o consumo de oxigênio no pico do exercício correlacionou-se com a pressão da musculatura respiratória, com a resistência e força da musculatura estriada esquelética de membros inferiores e com a percentagem de fibras do tipo I, sugerindo que existe uma influência do músculo estriado na capacidade de exercício. Porém, o consumo de oxigênio no pico do exercício correlacionou-se também com o débito cardíaco, surgindo portanto a pergunta se esta alteração muscular é preditora mesmo da limitação funcional ao exercício ou se este dado é uma influência apenas do baixo débito cardíaco, sendo este o responsável direto por todos os achados.

Apenas com estas avaliações, não é possível estabelecer a independência destes fatores de limitação funcional. Portanto, para a elucidação de quais fatores estão associados ao consumo máximo de

oxigênio (ml/min), realizamos análises bivariadas usando uma característica estrutural ou uma de força do músculo periférico estriado e uma característica hemodinâmica (débito cardíaco), tendo o consumo de oxigênio máximo como variável dependente. O alto grau de colinearidade entre as variáveis funcionais e estruturais musculares e o número de pacientes incluídos no estudo impedem a construção de modelos multivariados contendo todas as variáveis de interesse.

Com a construção dos dois modelos, pudemos avaliar que determinadas características musculares (proporção de fibras do Tipo-I e força da musculatura estriada periférica de MMII), também são preditoras independentes do consumo de oxigênio no pico do exercício em pacientes portadores de HAP, além da característica hemodinâmica (débito cardíaco) já conhecida.

Nosso trabalho reforça, portanto, que a doença muscular em hipertensão arterial pulmonar exerce um papel de grande relevância na capacidade de exercício do indivíduo. Surge então uma variedade de questionamentos que a comunidade científica agora tem como obrigação investigar, como por exemplo o efeito da reabilitação cardiopulmonar como tratamento não farmacológico em HAP na tentativa do aumento do consumo máximo de oxigênio, visto que este é preditor independente de sobrevida nesta população, conforme demonstrado por Wensel e cols. onde indivíduos que atingiram $VO_{2pico} \geq 10,4$ ml/kg/min apresentaram maior sobrevida em 1 e 2 anos (91%, 95%) dos que não alcançaram este valor (50%; 95%), $p < 0.001$ [47].

Tradicionalmente, os pacientes com HAP eram alertados a limitar a atividade física diária pelo risco morte cardíaca súbita [107]. É certo que o prognóstico de pacientes com HAP melhorou com a introdução de vários medicamentos específicos [107], o que possibilitou estudos recentes com treinamento por exercício que mostraram melhora na qualidade de vida, na capacidade de exercício (VO_2) [67], na distância percorrida no TC6M [67, 69], na capacidade de *endurance* [68] [69], na força e resistência do quadríceps, assim como na capilaridade muscular e na atividade de enzimas oxidativas [68], com redução de fibras tipo IIx [69].

Apesar desses achados potencialmente benéficos do exercício físico, ainda não se pode recomendar o treinamento para todos os pacientes com HAP. Precisa-se ainda entender melhor qual o seu efeito sobre a função e remodelação do VD visto que durante o exercício a pressão da artéria pulmonar e a pós-carga do VD aumentam, resultando em uma elevação transitória da tensão da parede do VD [108]. Em insuficiência cardíaca esquerda tem sido demonstrado que mesmo uma elevação temporária do estresse da parede pode elevar fatores pró-inflamatórios, levando à infiltração de leucócitos no miocárdio [109].

Em HAP, não há dados na literatura robustos o suficiente, para afastar repercussões sobre a função cardíaca e hemodinâmica. De Man et al. observaram que após 12 semanas de treinamento de pacientes com HAP estável, os níveis de formação NTproBNP permaneceram inalterados (947 ± 429 ; 1.043 ± 462 pg.ml⁻¹, pré e pós treinamento, respectivamente) [68]. Em ratos Wistar, após 4 semanas de treinamento observou-se que o exercício

foi benéfico em HP estável, entretanto deletério em HP progressiva, com aumento do remodelamento vascular pulmonar, difusão de infiltrado leucocitário (CD-45) no ventrículo direito ($p<0,001$) e piora da sobrevida ($p=0,04$) [108].

Nossos achados reforçam a importância da avaliação muscular de pacientes com HAP, evidenciando seu relevante papel na capacidade de exercício destes pacientes; todavia, futuros estudos e ensaios clínicos ainda necessitam avaliar os efeitos do treinamento sobre a remodelação do ventrículo direito e sua função, e determinar os fatores que podem prever quais pacientes podem ou mesmo devem realizar treinamento físico por exercício.

6 CONCLUSÕES

Pacientes com hipertensão arterial pulmonar apresentam alteração estrutural e funcional da musculatura estriada periférica

Estas alterações determinam limitação da capacidade global de exercício de forma independente do padrão hemodinâmico característico da HAP

7 REFERÊNCIAS

1. Simonneau, G., I.M. Robbins, M. Beghetti, R.N. Channick, M. Delcroix, C.P. Denton, et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
2. Dawson, C.A., G.S. Krenz, K.L. Karau, S.T. Haworth, C.C. Hanger, and J.H. Linehan, *Structure-function relationships in the pulmonary arterial tree*. J Appl Physiol, 1999. **86**(2): p. 569-83.
3. Martin, K.B., J.R. Klinger, and S.I. Rounds, *Pulmonary arterial hypertension: new insights and new hope*. Respirology, 2006. **11**(1): p. 6-17.
4. Morrell, N.W., S. Adnot, S.L. Archer, J. Dupuis, P.L. Jones, M.R. MacLean, et al., *Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S20-31.
5. Christman, B.W., C.D. McPherson, J.H. Newman, G.A. King, G.R. Bernard, B.M. Groves, et al., *An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1992. **327**(2): p. 70-5.
6. Uren, N.G., P.F. Ludman, T. Crake, and C.M. Oakley, *Response of the pulmonary circulation to acetylcholine, calcitonin gene-related peptide, substance P and oral nicardipine in patients with primary pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(4): p. 835-41.
7. Giaid, A., M. Yanagisawa, D. Langleben, R.P. Michel, R. Levy, H. Shennib, et al., *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1993. **328**(24): p. 1732-9.
8. Giaid, A. and D. Saleh, *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1995. **333**(4): p. 214-21.
9. Humbert, M., N.W. Morrell, S.L. Archer, K.R. Stenmark, M.R. MacLean, I.M. Lang, et al., *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 13S-24S.
10. Greyson, C.R., *The right ventricle and pulmonary circulation: basic concepts*. Rev Esp Cardiol, 2010. **63**(1): p. 81-95.
11. *Fisiologia respiratória. Fundamentos e aplicações*. 1ª ed, ed. A.R. Leff and P.T. Schumacker. 1996: Interlivros. 213.
12. Souza, R., *Assessment of compliance in pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J, 2008. **29**(13): p. 1603-4.
13. Hatano, S. and T. Strasser, *Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting*. Geneva: World Health Organization, 1975, October 13-15, 1973.
14. Fishman, A.P., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. Clin Chest Med, 2001. **22**(3): p. 385-91, vii.
15. Simonneau, G., N. Galie, L.J. Rubin, D. Langleben, W. Seeger, G. Domenighetti, et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
16. Pozzan, G., Souza, R., Jardim, C., Dolhnikoff, M., Mello, G., Canzian, M., Bernardi, F., Mauad, T., Grunberg, K., *Histopathological features of pulmonary vascular disease in chronic Schistosomia mansoni infection are not different from those in idiopathic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**: p. A443.
17. Chaves, E., *[Pathology of the pulmonary vascular lesions in chronic schistosomiasis cor pulmonale]*. Rev Bras Malariol Doencas Trop, 1965. **17**(2): p. 159-73.
18. de Cleva, R., P. Herman, V. Pugliese, B. Zilberstein, W.A. Saad, J.J. Rodrigues, et al., *Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic Mansonic*

- schistosomiasis--prospective study*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(54): p. 2028-30.
19. WHO, *HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS*. CONSULTA PÚBLICA SAS/MS Nº 8, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2010.
 20. Badesch, D.B., H.C. Champion, M.A. Sanchez, M.M. Hoeper, J.E. Loyd, A. Manes, et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
 21. Lapa, M.S., E.V. Ferreira, C. Jardim, C. Martins Bdo, J.S. Arakaki, and R. Souza, *[Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo]*. Rev Assoc Med Bras, 2006. **52**(3): p. 139-43.
 22. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, M. Bertocchi, G. Habib, V. Gressin, et al., *Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era*. Circulation, 2010.
 23. McLaughlin, V.V., K.W. Presberg, R.L. Doyle, S.H. Abman, D.C. McCrory, T. Fortin, et al., *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. **126**(1 Suppl): p. 78S-92S.
 24. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, M. Bertocchi, G. Habib, V. Gressin, et al., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
 25. D'Alonzo, G.E., R.J. Barst, S.M. Ayres, E.H. Bergofsky, B.H. Brundage, K.M. Detre, et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. **115**(5): p. 343-9.
 26. Humbert, M., O. Sitbon, A. Chaouat, M. Bertocchi, G. Habib, V. Gressin, et al., *Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era*. Circulation, 2010. **122**(2): p. 156-63.
 27. Humbert, M., O. Sitbon, A. Yaici, D. Montani, D.S. O'Callaghan, X. Jais, et al., *Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2010. **36**(3): p. 549-55.
 28. Machado, R.D., O. Eickelberg, C.G. Elliott, M.W. Geraci, M. Hanaoka, J.E. Loyd, et al., *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S32-42.
 29. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, *Medical and surgical treatment options for pulmonary hypertension*. Am J Med Sci, 1998. **315**(3): p. 179-84.
 30. McDonnell, P.J., P.A. Toye, and G.M. Hutchins, *Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related?* Am Rev Respir Dis, 1983. **127**(4): p. 437-41.
 31. Barst, R.J., M. McGoon, A. Torbicki, O. Sitbon, M.J. Krowka, H. Olschewski, et al., *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 40S-47S.
 32. Rich, S., *Primary pulmonary hypertension*, ed. W.H. Organization. 1998, Evian, France.
 33. Pina, I.L., C.S. Apstein, G.J. Balady, R. Belardinelli, B.R. Chaitman, B.D. Duscha, et al., *Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention*. Circulation, 2003. **107**(8): p. 1210-25.
 34. Rich, S., *Primary pulmonary hypertension*. Prog Cardiovasc Dis, 1988. **31**(3): p. 205-38.

35. Souza, R., C. Jardim, B. Martins, F. Cortopassi, M. Yaksic, R. Rabelo, et al., *Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension*. Curr Med Res Opin, 2005. **21**(6): p. 907-11.
36. Souza, R., B.C. Martins, C. Jardim, F. Cortopassi, C.J. Fernandes, T. Pulido, et al., *Effect of sitaxsentan treatment on quality of life in pulmonary arterial hypertension*. Int J Clin Pract, 2007. **61**(1): p. 153-6.
37. Gan, C.T., S. Holverda, J.T. Marcus, W.J. Paulus, K.M. Marques, J.G. Bronzwaer, et al., *Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients*. Chest, 2007. **132**(1): p. 11-7.
38. Tei, C., K.S. Dujardin, D.O. Hodge, K.R. Bailey, M.D. McGoon, A.J. Tajik, et al., *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function*. J Am Soc Echocardiogr, 1996. **9**(6): p. 838-47.
39. Sitbon, O., M. Humbert, H. Nunes, F. Parent, G. Garcia, P. Herve, et al., *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(4): p. 780-8.
40. Kuhn, K.P., D.W. Byrne, P.G. Arbogast, T.P. Doyle, J.E. Loyd, and I.M. Robbins, *Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(4): p. 580-6.
41. Sitbon, O., V. Gressin, R. Speich, P.S. Macdonald, M. Opravil, D.A. Cooper, et al., *Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(11): p. 1212-7.
42. Wasserman, K., J.E. Hansen, D.Y. Sue, R. Casaburi, and B.J. Whipp, *Prova de esforço - Princípios e interpretação*. 3ª ed. Vol. 1. 2005: Editora Revinter.
43. Frost, A.E., D. Langleben, R. Oudiz, N. Hill, E. Horn, V. McLaughlin, et al., *The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect*. Vascu Pharmacol, 2005. **43**(1): p. 36-9.
44. Miyamoto, S., N. Nagaya, T. Satoh, S. Kyotani, F. Sakamaki, M. Fujita, et al., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 487-92.
45. Wonisch, M., F.M. Fruhwald, R. Maier, N. Watzinger, R. Hodl, W. Kraxner, et al., *Continuous haemodynamic monitoring during exercise in patients with pulmonary hypertension*. Int J Cardiol, 2005. **101**(3): p. 415-20.
46. Hansen, J.E., X.G. Sun, Y. Yasunobu, R.P. Garafano, G. Gates, R.J. Barst, et al., *Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest, 2004. **126**(3): p. 816-24.
47. Wensel, R., C.F. Opitz, S.D. Anker, J. Winkler, G. Hoffken, F.X. Kleber, et al., *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing*. Circulation, 2002. **106**(3): p. 319-24.
48. Wood, P.H., *Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps*. WHO Chron, 1980. **34**(10): p. 376-80.
49. Minotti, J.R., I. Christoph, R. Oka, M.W. Weiner, L. Wells, and B.M. Massie, *Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. Relationship to systemic exercise performance*. J Clin Invest, 1991. **88**(6): p. 2077-82.
50. Duscha, B.D., P.C. Schulze, J.L. Robbins, and D.E. Forman, *Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training*. Heart Fail Rev, 2008. **13**(1): p. 21-37.

51. *Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(4 Pt 2): p. S1-40.
52. Provencher, S., P. Herve, O. Sitbon, M. Humbert, G. Simonneau, and D. Chemla, *Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J, 2008. **32**(2): p. 393-8.
53. Clark, A.L. and J.G. Cleland, *The control of adrenergic function in heart failure: therapeutic intervention.* Heart Fail Rev, 2000. **5**(1): p. 101-14.
54. Provencher, S., D. Chemla, P. Herve, O. Sitbon, M. Humbert, and G. Simonneau, *Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 114-20.
55. Velez-Roa, S., A. Ciarka, B. Najem, J.L. Vachiery, R. Naeije, and P. van de Borne, *Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension.* Circulation, 2004. **110**(10): p. 1308-12.
56. Ciarka, A., V. Doan, S. Velez-Roa, R. Naeije, and P. van de Borne, *Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(11): p. 1269-75.
57. Ciarka, A., J.L. Vachiery, A. Houssiere, M. Gujic, E. Stoupel, S. Velez-Roa, et al., *Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension.* Chest, 2007. **131**(6): p. 1831-7.
58. Piepoli, M., A.L. Clark, M. Volterrani, S. Adamopoulos, P. Sleight, and A.J. Coats, *Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training.* Circulation, 1996. **93**(5): p. 940-52.
59. Ponikowski, P.P., T.P. Chua, D.P. Francis, A. Capucci, A.J. Coats, and M.F. Piepoli, *Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure.* Circulation, 2001. **104**(19): p. 2324-30.
60. Scott, A.C., R. Wensel, C.H. Davos, M. Kemp, A. Kaczmarek, J. Hooper, et al., *Chemical mediators of the muscle ergoreflex in chronic heart failure: a putative role for prostaglandins in reflex ventilatory control.* Circulation, 2002. **106**(2): p. 214-20.
61. Hambrecht, R., E. Fiehn, C. Weigl, S. Gielen, C. Hamann, R. Kaiser, et al., *Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure.* Circulation, 1998. **98**(24): p. 2709-15.
62. Gore, L., C. Reboul, S. Tanguy, M. Dauzat, and P. Obert, *Training does not affect the alteration in pulmonary artery vasoreactivity in pulmonary hypertensive rats.* Eur J Pharmacol, 2005. **527**(1-3): p. 121-8.
63. Richardson, R.S., E.A. Noyszewski, K.F. Kendrick, J.S. Leigh, and P.D. Wagner, *Myoglobin O₂ desaturation during exercise. Evidence of limited O₂ transport.* J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1916-26.
64. Mainguy, V., F. Maltais, D. Saey, P. Gagnon, S. Martel, M. Simon, et al., *Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Thorax, 2010. **65**(2): p. 113-7.
65. Meyer, F.J., D. Lossnitzer, A.V. Kristen, A.M. Schoene, W. Kubler, H.A. Katus, et al., *Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J, 2005. **25**(1): p. 125-30.

66. Kabitz, H.J., A. Schwoerer, H.C. Bremer, F. Sonntag, S. Waltersbacher, D. Walker, et al., *Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension*. Clin Sci (Lond), 2008. **114**(2): p. 165-71.
67. Mereles, D., N. Ehlken, S. Kreuscher, S. Ghofrani, M.M. Hoeper, M. Halank, et al., *Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. Circulation, 2006. **114**(14): p. 1482-9.
68. de Man, F.S., M.L. Handoko, H. Groepenhoff, A.J. van 't Hul, J. Abbink, R.J. Koppers, et al., *Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2009. **34**(3): p. 669-75.
69. Mainguy, V., F. Maltais, D. Saey, P. Gagnon, S. Martel, M. Simon, et al., *Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2010. **30**(5): p. 319-23.
70. Negrao, C.E. and H.R. Middlekauff, *Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure*. Heart Fail Rev, 2008. **13**(1): p. 51-60.
71. McKelvie, R.S., *Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications*. Heart Fail Rev, 2008. **13**(1): p. 3-11.
72. Malaguti, C., L.E. Nery, S. Dal Corso, L. Napolis, M.B. De Fuccio, M. Castro, et al., *Scaling skeletal muscle function to mass in patients with moderate-to-severe COPD*. Eur J Appl Physiol, 2006. **98**(5): p. 482-8.
73. Hatz, C., J. Jenkins, Q. Ali, M. Abdel-Wahab, G. Cerri, and M. Tanner, *A review of the literature on the use of ultrasonography in schistosomiasis with special reference to its use in field studies. 2. Schistosoma mansoni*. Acta Trop, 1992. **51**(1): p. 15-28.
74. Deboeck, G., G. Niset, J.L. Vachery, J.J. Moraine, and R. Naeije, *Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2005. **26**(4): p. 667-72.
75. *Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies*. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(5): p. 1202-18.
76. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
77. SF36 - Atualização do questionário de qualidade de vida em saúde. Disponível em: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>.
78. SF36 - Demonstração do escore do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida em saúde Short Form 36 Health Survey. Disponível em: <http://www.sf-36.org/demos/SF-36.html>.
79. SF36 - Vantagens dos escores baseados em normas [http://www.qualitymetric.com/Portals/0/Uploads/Documents/Public/Norm-based%20Scoring%20\(NBS\).pdf](http://www.qualitymetric.com/Portals/0/Uploads/Documents/Public/Norm-based%20Scoring%20(NBS).pdf).
80. Bernard, S., P. LeBlanc, F. Whittom, G. Carrier, J. Jobin, R. Belleau, et al., *Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(2): p. 629-34.
81. *ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(4): p. 518-624.
82. Souza, R.B.d., *Pressões respiratórias estáticas máximas*. Jornal Brasileiro de Pneumologia 2002. **28**(Supl 3).
83. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.

84. dos Santos Fernandes, C.J., C.V. Jardim, A. Hovnanian, S. Hoette, B.A. Dias, S. Souza, et al., *Survival in schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(9): p. 715-20.
85. Neder, J.A., S. Andreoni, M.C. Lerario, and L.E. Nery, *Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation*. Braz J Med Biol Res, 1999. **32**(6): p. 719-27.
86. Debigare, R., C.H. Cote, and F. Maltais, *Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(9): p. 1712-7.
87. Bauer, R., C. Dehnert, P. Schoene, A. Filusch, P. Bartsch, M.M. Borst, et al., *Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Respir Med, 2007. **101**(11): p. 2366-9.
88. Lerario, M.C., A. Sachs, M. Lazaretti-Castro, L.G. Saraiva, and J.R. Jardim, *Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which method to use in clinical practice?* Br J Nutr, 2006. **96**(1): p. 86-92.
89. Eisner, M.D., P.D. Blanc, S. Sidney, E.H. Yelin, P.V. Lathon, P.P. Katz, et al., *Body composition and functional limitation in COPD*. Respir Res, 2007. **8**: p. 7.
90. Parrinello, G., S. Paterna, P. Di Pasquale, D. Torres, A. Fatta, M. Mezzero, et al., *The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure*. J Card Fail, 2008. **14**(8): p. 676-86.
91. Uszko-Lencer, N.H., F. Bothmer, P.E. van Pol, and A.M. Schols, *Measuring body composition in chronic heart failure: a comparison of methods*. Eur J Heart Fail, 2006. **8**(2): p. 208-14.
92. Schols, A.M., R. Broekhuizen, C.A. Weling-Scheepers, and E.F. Wouters, *Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(1): p. 53-9.
93. Futter, J.E., J.G. Cleland, and A.L. Clark, *Body mass indices and outcome in patients with chronic heart failure*. Eur J Heart Fail, 2010.
94. Meyer, F.J., C. Zugck, M. Haass, L. Otterspoor, R.H. Strasser, W. Kubler, et al., *Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure*. Basic Res Cardiol, 2000. **95**(4): p. 333-42.
95. Meyer, F.J., M.M. Borst, C. Zugck, A. Kirschke, D. Schellberg, W. Kubler, et al., *Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance*. Circulation, 2001. **103**(17): p. 2153-8.
96. Dall'Ago, P., G.R. Chiappa, H. Guths, R. Stein, and J.P. Ribeiro, *Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 757-63.
97. Naeije, R., *Breathing more with weaker respiratory muscles in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2005. **25**(1): p. 6-8.
98. Skinner, J.S. and T.H. McLellan, *The transition from aerobic to anaerobic metabolism*. Research quarterly for exercise and sport, 1980. **51**(1): p. 234-248.
99. Sun, X.G., J.E. Hansen, R.J. Oudiz, and K. Wasserman, *Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 2001. **104**(4): p. 429-35.
100. Deboeck, G., G. Niset, M. Lamotte, J.L. Vachiery, and R. Naeije, *Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure*. Eur Respir J, 2004. **23**(5): p. 747-51.

101. Chua, T.P., P. Ponikowski, D. Harrington, S.D. Anker, K. Webb-Peploe, A.L. Clark, et al., *Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(7): p. 1585-90.
102. Wasserman, K., Y.Y. Zhang, A. Gitt, R. Belardinelli, A. Koike, L. Lubarsky, et al., *Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure*. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2221-7.
103. Johnson, R.L., Jr., *Gas exchange efficiency in congestive heart failure II*. Circulation, 2001. **103**(7): p. 916-8.
104. Riley, M.S., J. Porszasz, M.P. Engelen, B.H. Brundage, and K. Wasserman, *Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans*. Eur J Appl Physiol, 2000. **83**(1): p. 63-70.
105. Rabe, K.F., S. Hurd, A. Anzueto, P.J. Barnes, S.A. Buist, P. Calverley, et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(6): p. 532-55.
106. Dourado, V.Z., L.C. Antunes, S.E. Tanni, S.A. de Paiva, C.R. Padovani, and I. Godoy, *Relationship of upper-limb and thoracic muscle strength to 6-min walk distance in COPD patients*. Chest, 2006. **129**(3): p. 551-7.
107. Desai, S.A. and R.N. Channick, *Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension*. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2008. **28**(1): p. 12-6.
108. Handoko, M.L., F.S. de Man, C.M. Happe, I. Schaliij, R.J. Musters, N. Westerhof, et al., *Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension*. Circulation, 2009. **120**(1): p. 42-9.
109. Sun, M., M. Chen, F. Dawood, U. Zurawska, J.Y. Li, T. Parker, et al., *Tumor necrosis factor-alpha mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state*. Circulation, 2007. **115**(11): p. 1398-407.