

NELSON FRANCISCO SERRÃO JÚNIOR

**Avaliação da Qualidade de Vida, Força Muscular
Respiratória e Distância Percorrida no Teste de
Caminhada de Seis Minutos em pacientes com
Hipertensão Arterial Pulmonar sob Tratamento
Farmacológico Específico**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia em
Clínica Médica, da Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP
para obtenção do título de Doutor em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Thais Helena Abraão Thomaz Queluz

Co-orientador: Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo

**BOTUCATU
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *SULAMITA SELMA CLEMENTE COLNAGO*

Serrão Junior, Nelson Francisco.

Avaliação da qualidade de vida, força muscular respiratória e da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob tratamento farmacológico específico / Nelson Francisco Serrão Júnior. – Botucatu : [s.n.], 2012

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Thais Helena Abraão Thomaz Queluz

Capes: 40101002

1. Hipertensão pulmonar. 2. Qualidade de vida. 3. Caminhada. 4. Força muscular respiratória.

Palavras-chave: Distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; Fisioterapia; Força muscular respiratória; Hipertensão arterial pulmonar; Qualidade de vida.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os
pacientes que lutam bravamente pela vida,
assim como a todos os profissionais de
saúde que os auxiliam.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me manter, orientar e auxiliar nesta jornada, pois Ele sabe que não foi fácil.

A minha mãe, Elita Rodrigues da Luz, que sempre me incentivou nos estudos e faz de tudo para que as horas difíceis sejam doces e serenas.

Ao Dr Hugo Hyung Bok Yoo por essa longa jornada de ensino e paciência, dedicação e perseverança! Meus sempre sinceros agradecimentos!

E em especial, minha orientadora, Profa. Titular Dra Thais Helena Abraão Thomaz Queluz, obrigado por todo ensinamento e paciência.

E a todos, que diretamente ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste sonho em realidade.

ΕΠΪΓΡΑΦΕ

*“Respirar é viver, mas saber respirar
é viver bem” (AZEREDO, 1980).*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	i
Resumo	ii
Abstract	iii
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	10
3 METODOLOGIA	12
3 Casuística e Métodos	13
3.1 Local	13
3.2 Delineamento do Estudo	13
3.3 Casuística	14
3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	14
3.5 Metodologia	14
3.6 Materiais e Equipamentos	17
3.7 Análise Estatística	17
	19
4 RESULTADOS	
4.1 Descrição geral da amostra	20
4.2 Avaliação da Qualidade de Vida	24
4.3 Avaliação da Força Muscular Respiratória (FMR)	32
4.4 Avaliação da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6), Classe Funcional (CF) e Índice Percebido de Esforço (IPE) segundo Borg	34
4.5 Correlações entre Distância Caminhada de Seis Minutos (DTC6) e Força Muscular Respiratória (FMR)	37
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÕES	48
7 REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AF – Aspecto Físico

ALK1 – receptor like-kinase tipo 1 ativado

BMPRII – gene do receptor de proteína morfogenética óssea

CF – Capacidade Funcional

CVF – Capacidade Vital Forçada

DC – Débito Cardíaco

DTC6 – Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos

DV – Desvio Padrão

ECO – Ecocardiograma

FC – Frequência Cardíaca

FMR – Força Muscular Respiratória

HP – Hipertensão Pulmonar

HAPI – Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática

HAP – Hipertensão Arterial Pulmonar

HIV – vírus da imunodeficiência humana

HPDTC – Hipertensão Pulmonar decorrente de Doença do Tecido Conjuntivo

IC – Insuficiência Cardíaca

IMC – Índice de Massa Corpórea

IPE – Índice Percebido de Esforço

mmHg – Milímetros de Mercúrio

NYHA – New York Heart Association

PAD – Pressão do Átrio Direito

PA_O – Pressão da Artéria Aorta

PAP – Pressão Arterial Pulmonar

PAPD – Pressão da Artéria Pulmonar Diastólica

PAPM – Pressão Pulmonar Média

PEMáx – Pressão Expiratória Máxima

PIMáx – Pressão Inspiratória Máxima

POAP – Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar

PSAP – Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

RVP – Resistência Vascular Pulmonar

RVS – Resistência Vascular Sistêmica

SATO₂ – Saturação de Oxigênio

SC – Superfície Corpórea

SF-36 – Short Form 36

TEPCH – Tromboembolia Pulmonar Crônica Hipertensiva

VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo

VO₂ – Pico de Consumo de Oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS

bpm	batimentos por minuto
l	litro
m	metro
min	minuto
ml	mililitro
rpm	respiração por minuto
s	segundos
°	grau angular
:	para (proporção)
\geq	maior ou igual
\leq	menor ou igual
\pm	mais ou menos
%	porcentagem
=	igual
+	mais
-	menos
x	vezes
/	dividido
*	valor atingiu significância estatística

RESUMO

SERRÃO JR, NF; QUELUZ, THA. Avaliação da Qualidade de Vida, Força Muscular Respiratória e da Distância percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos em Pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar sob Tratamento Farmacológico Específico. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2012.

Introdução: A Hipertensão Pulmonar (HP) é definida clinicamente como aumento na pressão vascular pulmonar causada por condições associadas com aumento na pressão arterial pulmonar e/ou venosa. Hemodinamicamente, é definida como aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mmHg no repouso, resistência vascular pulmonar (RVP) superior a 4 Unidades Wood, ou quando o gradiente transpulmonar é superior a 10-12 mmHg. Muitos pacientes e clínicos atribuem a dispnéia e fadiga ao descondicionamento físico e à fraqueza muscular global e dos músculos respiratórios, podendo levar o paciente a piora da qualidade de vida. **Objetivos:** Avaliar a qualidade de vida, a força muscular respiratória (FMR) e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) em pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob tratamento farmacológico específico. **Metodologia:** Estudo descritivo, prospectivo, série de casos de hipertensão pulmonar em maiores de 18 anos, avaliados no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar no período entre fevereiro de 2007 a fevereiro de 2011. Após a consulta médica, foi aplicado o questionário SF-36 para avaliação da qualidade de vida. A seguir, os pacientes foram submetidos à avaliação da força muscular respiratória. Após descanso de 30 minutos, os pacientes realizaram DTC6. Os pacientes foram avaliados em três momentos: M0, sem tratamento farmacológico específico; M1, de dois a quatro meses após tratamento farmacológico específico; e M2, seis meses após M0. **Resultados:** Havia 16 mulheres e 6 homens, com idade média \pm DP de 48,46 \pm 15,4anos, 21 brancos e 1 não branco, 1 com classe funcional I, 10 com classe funcional II, 9 classe III e 2 classe IV segundo a NYHA modificada para HP. Em relação a qualidade de vida, todos os pacientes avaliados apresentaram melhora nos domínios dor (M0xM2 e M1xM2), aspecto emocional (M0xM1) e saúde mental (M0xM2). Na avaliação da força muscular inspiratória (PImáx) e força muscular expiratória (PEmáx), verificou-se melhora na PImáx e PEmáx (M1xM2). E na DTC6, foi verificado aumento na distância percorrida (M0xM1 e M0xM2) após o tratamento farmacológico específico. **Conclusão:** O tratamento farmacológico denotou melhora na qualidade de vida, melhora da FMR e da DTC6.

Palavras-Chave: Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos, Fisioterapia, Força Muscular Respiratória, Hipertensão Pulmonar, Qualidade de Vida.

ABSTRACT

SERRÃO JR, NF; QUELUZ, THA. Correlation of Quality of Life, Respiratory Muscle Strength and Six Minutes Walk Distance in Patients with Pulmonary Hypertension. Thesis (Doctoral) - College of Medicine of Botucatu, São Paulo State University (UNESP), Botucatu, 2011.

Introduction: Pulmonary Hypertension (PH) involves a group of clinical and physiopathological entities with similar characteristics that come from several main diseases. Patients show arterial pulmonary pressure ≥ 25 mmHg at rest, pulmonary vascular resistance (PVR) greater than 4 Wood Units, or transpulmonary gradient above 10-12 mmHg. Dyspnea and fatigue are the main symptoms; there is also lack of physical conditioning and global muscle weakness, including respiratory muscles. There are no studies assessing respiratory muscle force (RMF) in this population under specific treatment. **Aims:** Evaluation of quality of life, RMF and Six Minutes Walk Distance (6MWD) in patients with PH under specific pharmacologic treatment. **Patients and Method:** This is a descriptive, prospective case series study, of 22 PH patients over 18 years old, from the HC-FMB-UNESP Pulmonary Hypertension Clinic, evaluated at three moments: M0, without specific pharmacologic treatment; M1, two to four months after specific pharmacologic treatment; and M2, six months after M0. In all moments patients were submitted to clinical examination by the physician, RMF was assessed and the 6MWD was performed; then questionnaire SF-36 was applied in order to estimate quality of life. **Results:** most patients, 16 women and 6 men, average age \pm SD 48.5 ± 15.4 years-old, were classified in functional classes II (n=10) and III (n=9) according to NYHA modified for PH. Patients showed improvement in their quality of life, regarding pain (M0 x M2 e M1 x M2), emotional aspect (M0 x M1) and mental health (M0 x M2). As for RMF there was an improvement in maxIP and maxEP (M1 x M2). There was also an improvement in the distance covered in the 6MWD (M0 x M1 and M0 x M2). Correlation between RMF and distance covered in the SMWT was observed for the 3 moments. **Conclusion:** patients with PH of several etiologies under specific pharmacologic treatment show improvement in RMF and distance covered in the 6MWD, as well as improvement in physical and mental aspects of quality of life according to questionnaire SF-36. Obtaining the mentioned parameters is simple and cheap, contributing to evaluation in any phase of the disease.

Key-Words: Six Minutes Walk Distance, Physical Therapy, Respiratory Muscle Strength, Pulmonary Hypertension, Quality of Life.

1. INTRODUÇÃO

Hipertensão Pulmonar (HP) compreende um grupo de entidades clínicas e fisiopatológicas de aspecto semelhantes decorrentes de diversas doenças de base. É uma doença rara, progressiva e quase invariavelmente fatal, com incidência maior entre mulheres (1,7:1), comprometendo principalmente indivíduos jovens¹. O mais recente registro francês sugere que a prevalência de HP é em torno de 15 por um milhão de pessoas². Entre as mulheres, a prevalência é maior na terceira década e entre os homens na quarta década de vida, não há predomínio racial e a sobrevida média dos pacientes antes do uso rotineiro de novos fármacos para tratar a HP era de 2,8 anos após o diagnóstico por cateterismo cardíaco direito³.

Desde a década de 90, avanços importantes ocorreram no conhecimento de vários aspectos da HP, o que motivou a realização do 4º Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar em Dana Point, Califórnia, no ano de 2008¹.

No Brasil, os únicos dados epidemiológicos disponíveis são do estudo de Lapa⁴ na HP decorrente da esquistossomose, cujos resultados mostram prevalência variável que pode chegar a acometer 30% dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. Estudo realizado pelo grupo de Hipertensão Pulmonar do HC-INCOR FMUSP mostrou que em 7,7% dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica a HP foi confirmada por cateterismo cardíaco direito⁵.

HP é definida hemodinamicamente por aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPM) em valores ≥ 25 mmHg no repouso, resistência vascular pulmonar (RVP) com valores superiores a 4 Unidades Wood, ou quando o gradiente transpulmonar for superior a 10-12 mmHg^{6,7}. Há hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou hipertensão pré-capilar quando a pressão da artéria pulmonar for menor que 15mmHg⁷.

Sabe-se que uma série de fatores pode deflagrar o aparecimento da HP em indivíduos predispostos. São os denominados fatores de risco, dentre os quais destacam-

se: uso crônico de anorexígenos orais, infecção pelo vírus HIV, doenças do tecido conectivo, esquistossomose, hiperfluxo sanguíneo pulmonar decorrente de cardiopatias congênitas, hepatopatias crônicas, sobretudo associadas à hipertensão portal, tromboembolia pulmonar crônica, hipoventilação alveolar crônica causada por pneumopatias obstrutivas¹.

Além disso, há também as formas idiopáticas que estão inquestionavelmente vinculadas a uma modificação no substrato genético, associada às mutações no gene do receptor de proteína morfogenética óssea (BMPRII), localizado no cromossomo 2q31-33. Mutações neste gene levam à proliferação desordenada especialmente de células musculares lisas⁸ e ao aparecimento de casos isolados ou familiares de Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI). Assim, a mutação genética têm sido investigada como possível desencadeadora ou modificadora da doença¹. Qualquer que seja o mecanismo, ou mecanismos desencadeadores, a HP depende de uma série de fatores para o seu desenvolvimento. Muitos destes estão relacionados à extensão e gravidade da disfunção endotelial, que se expressa por três eventos da mais alta relevância e complexidade fisiopatológica: vasoconstrição, inflamação e trombose. A quase totalidade dos recursos terapêuticos que tem sido desenvolvida para o tratamento da HP tem como alvo um ou mais desses três mecanismos⁹.

Por ser uma disfunção crônica da vasculatura pulmonar, a HP cursa com aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, elevação persistente da pressão da artéria pulmonar e conseqüente disfunção cardíaca direita, estando, portanto, associada com significativa morbidade e mortalidade^{6,9,10,11}.

O modelo fisiopatológico aceito para determinar o surgimento e a evolução da HP envolve a disfunção do endotélio vascular pulmonar como papel central nesta síndrome, seja em pacientes com estímulos desencadeadores bem identificados ou não⁸.

De acordo com esse modelo, após um insulto inicial ocorre dano às células endoteliais pulmonares, gerando pronunciada tendência à vasoconstrição e trombose, com aumento da produção de fatores pró-coagulantes e diminuição de substâncias anticoagulantes, expressão de citocinas e produção de matriz extracelular¹². Há, também, aumento de moléculas de adesão no endotélio e secreção de moléculas vasoconstritoras (endotelina), com conseqüente aumento do tônus vascular pela diminuição de prostaciclina e fator relaxante endotelial. Como resultado, a pressão arterial pulmonar se eleva, aumentando o estresse sobre a parede vascular, gerando maior dano ao endotélio, que pode ser agravado por outros fatores como hipoxemia, acidose respiratória e aumento de radicais livres¹³.

Suspeita-se de HP quando a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) mensurada pela ecocardiografia transtorácica encontra-se ≥ 35 mmHg. Entretanto, é confirmada somente pelo encontro de PAPM ≥ 25 mmHg em repouso no cateterismo cardíaco direito, que é considerado o padrão ouro para esse diagnóstico¹⁴.

Segundo as Diretrizes Brasileiras para o manejo da Hipertensão Pulmonar¹⁵, a sensibilidade e a especificidade da PSAP mensuradas por ecocardiografia, variam de 0,79 a 1,00 e 0,60 a 0,98 respectivamente. Outros autores^{9,16} relatam taxa de discrepância entre valores de ecocardiografia e cateterismo cardíaco direito variando de 13 à 66%. Portanto, a estimativa da PSAP por ecocardiografia pode ser imprecisa, mas este exame é, atualmente, utilizado para triagem para detectar a presença de HP.

A classificação da HP está baseada nas alterações clínicas associadas e a classificação funcional baseia-se na gravidade dos sintomas.

A classificação atual da HP foi proposta no 4º Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (Dana Point, Califórnia, 2008), a qual manteve o esboço e a filosofia das classificações anteriores, com modificações para alguns subgrupos.

Segundo essa classificação, a HP é dividida de acordo com sua etiologia em cinco grupos: grupo 1, caracterizado por HP de causas idiopática, hereditária, induzidas por drogas e toxinas, associadas com outras doenças, a HP persistente do recém-nascido e a HP decorrente de doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar; no grupo 2 encontra-se a HP decorrente de doença cardíaca esquerda; no grupo 3 está a HP decorrente de doença pulmonar e/ou hipóxia; o grupo 4 é constituído pela HP crônica tromboembólica e no grupo 5 está a HP associada com mecanismos multifatoriais desconhecidos¹. A descrição detalhada desta classificação está no Anexo I desse trabalho.

A Organização Mundial de Saúde¹⁷ alterou o sistema de classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) para pacientes com HP, para selecionar pacientes em resposta à tolerância ao exercício, dispnéia e fadiga. Este esquema oferece importantes informações prognósticas e é usado em pesquisas e algoritmos terapêuticos⁹. Para compor essa avaliação são levados em consideração sintomas como fadiga e dispnéia, relatados pelos pacientes.

Os primeiros sintomas da HP são insidiosos e inespecíficos, o que retarda sobremaneira seu diagnóstico. O principal deles é a dispnéia progressiva, com um intervalo médio de dois anos entre seu aparecimento e o diagnóstico¹⁸. A fadiga é o segundo sinal e/ou sintoma mais comum e, frequentemente associada ao descondicionamento físico e à fraqueza muscular global, tanto de membros superiores e inferiores, como também dos músculos respiratórios^{19,20}. Dor torácica, provavelmente resultado da sub-perfusão do ventrículo direito, é encontrada na metade destes pacientes durante o curso da doença. Vertigem, síncope e hemoptise podem ocorrer quando o coração direito começa a se tornar insuficiente e incapaz de manter o débito cardíaco adequado¹⁰.

A limitação progressiva da capacidade funcional tem implicação direta na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes com HP. A avaliação da qualidade de vida é importante fonte de informações clínicas e prognósticas adicionais em pacientes com HP, revelando como essa doença e sua terapêutica têm impacto na habilidade dos pacientes em realizar e desfrutar as atividades de vida diária^{20,21}.

O SF-36 é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida formado por 36 itens divididos em oito domínios que avaliam tanto aspecto físico como aspecto mental, resultando em um escore final que varia de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior e 100 a melhor qualidade de vida²². O SF-36 é muito utilizado em várias áreas da saúde e tem também sido utilizado na HP para avaliação prognóstica antes e após tratamento clínico^{21,23}. A versão brasileira validada do SF-36 foi elaborada por Ciconelli et al²⁴.

Ainda, considerando-se o componente físico, é importante salientar a relação entre fraqueza muscular global e o desempenho nas atividades diárias, que nos pacientes com HP são limitadas pela dispnéia ao esforço e pela fadiga. Tais sintomas foram atribuídos principalmente a um desequilíbrio na produção do oxigênio e seu consumo, devido à sobrecarga no ventrículo direito. Entretanto, o prejuízo da função muscular respiratória pode, em parte, também contribuir para o desenvolvimento destes sintomas¹⁹. Além disso, a fraqueza muscular respiratória parece ser um preditor independente de pior prognóstico desses pacientes²⁰. Contudo, o papel da força muscular respiratória e sua disfunção nos pacientes com HP permanecem ainda pouco conhecidos²⁵. Porém, alguns estudos^{26,27} têm demonstrado que a atrofia muscular, diminuição de enzimas oxidativas e aumento da proporção de fibras musculares do tipo II podem levar ao início precoce de acidose láctica e capacidade aeróbica reduzida com consequente fraqueza muscular respiratória.

A força dos músculos respiratórios pode ser avaliada diretamente por meio de medidas estáticas, como as pressões respiratórias máximas ou inferida, utilizando-se alguma manobra dinâmica, como a ventilação voluntária máxima²⁸.

A mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas é relativamente simples, rápida e não invasiva, fornecendo índices da força dos músculos inspiratórios e expiratórios: pressão inspiratória máxima (PIMáx) e pressão expiratória máxima (PEMáx), respectivamente. Os valores de PIMáx e PEMáx são dependentes não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que são realizadas as medidas e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório²⁸.

A fraqueza muscular respiratória em pacientes com HP pode reduzir o fluxo sanguíneo para os músculos respiratórios, gerando atrofia muscular generalizada²⁹ e interferir na atividade e na função de membros inferiores, levando ao descondicionamento físico global.

A capacidade funcional cardiopulmonar pode ser avaliada através da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), que tem sido preconizada e utilizada na avaliação de resultados de programas de reabilitação pulmonar. É um teste simples e de fácil realização, bastante utilizado e faz parte do índice multidimensional³⁰. É considerado um teste submáximo, pois o paciente é instruído a caminhar na máxima velocidade tolerada durante seis minutos, mediante incentivos verbais padronizados³¹.

A utilização da DTC6 tem se mostrado um método alternativo fácil, bem tolerado e de baixo custo para avaliação da capacidade funcional cardiopulmonar. Tem boa reprodutibilidade e uma relação significativa entre a distância percorrida no teste e o consumo de oxigênio. Além disso, as mudanças na distância percorrida ao longo do

tempo podem ser úteis na avaliação da resposta ao tratamento farmacológico específico em pacientes com HP³².

Valores prognósticos e de referência no tratamento da HP devem ser ajustados individualmente. Pacientes com HP conseguem alcançar a distância de 400m, principalmente no estágio inicial da doença, sendo este considerado valor de referência para tal população atualmente. Indivíduos mais jovens (entre a terceira e quarta década de vida) são capazes de andar 500m ou mais, mesmo com HP grave e disfunção no ventrículo direito. DTC6 < 332m com dessaturação de oxigênio < 10% indicam maior gravidade da HP nesses pacientes, assim como aqueles que apresentam DTC6 inferior a 250m, apresentam pior prognóstico³³.

O arsenal terapêutico da HP é limitado, embora novos fármacos tenham sido incorporados nos últimos anos. As opções, algumas com ressalvas importantes, são: anticoagulante oral, oxigenoterapia, diuréticos, digitálicos, bloqueadores de canal de cálcio, e ainda, medicações específicas como os inibidores da fosfodiesterase 5, bloqueadores dos receptores da endotelina e derivados da prostaciclina^{13,34,35,36,37}.

No Brasil estão disponíveis comercialmente o inibidor da fosfodiesterase 5 (citrato de sildenafil) e o bloqueador dos receptores da endotelina (bosentana).

O citrato de sildenafil aumenta o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), prolongando o efeito vasodilatador do óxido nítrico. Estudo com dez voluntários sadios em uso de 100mg de citrato de sildenafil mostrou menor aumento da pressão arterial pulmonar quando submetido à hipóxia³⁸. Desde então, vários relatos de casos e estudos experimentais têm sugerido efeito benéfico deste fármaco na HP e na tromboembolia pulmonar crônica hipertensiva (TEPCH)^{39,40,41}.

A bosentana é um bloqueador dos receptores da endotelina. A endotelina é um potente vasoconstritor, ativando-se ao se ligar aos seus receptores (endotelina A – ET-A

e endotelina B – ET-B) encontrados nas células endoteliais e células musculares lisas vasculares. Os receptores ET-A são predominantemente encontrados nas células musculares lisas dos vasos e induzem a vasoconstrição pelo aumento intracelular de cálcio. Já os receptores ET-B são encontrados nas células endoteliais, e estimulam a liberação de vasodilatadores como a prostaciclina e o óxido nítrico⁴². Estudos randomizados e controlados^{43,44} mostraram melhora da capacidade ao exercício, da hemodinâmica, do grau da dispnéia e aumento da sobrevida nos pacientes com HAPI e HP secundária a doença do colágeno em classe funcional New York Heart Association III/IV.

No Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Faculdade de Medicina, após o diagnóstico confirmado por cateterismo cardíaco direito, iniciam-se as medidas gerais de suporte e tratamento farmacológico específico dos pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), de acordo com as recomendações estabelecidas no 4º Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar de 2008 (Anexo II).

Apesar das opções farmacológicas, não há estudos que avaliaram os efeitos da medicação específica sobre a força muscular respiratória em pacientes com HAP.

Nossa hipótese é que pacientes com HAP sob tratamento farmacológico específico apresentam melhora hemodinâmica com consequente melhora clínica, manifestada pela redução da classe funcional, aumento da força muscular respiratória, da DTC6 e melhora da qualidade de vida.

2. OBJETIVOS

Avaliar a qualidade de vida, a força muscular respiratória e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob tratamento farmacológico específico.

3. METODOLOGIA

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Local

O estudo foi realizado no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), que tem um hospital geral universitário de nível terciário, localizado na região Centro-Oeste do Estado de São Paulo, que atende predominantemente pacientes do Sistema Único de Saúde.

É um centro de referência regional do Estado de São Paulo na avaliação e tratamento da Hipertensão Pulmonar que atende, em média, 25 pacientes por mês.

3.2 Delineamento do estudo

Este é um estudo descritivo, prospectivo, série de casos de HAP em pacientes maiores de 18 anos avaliados no Ambulatório de Hipertensão Pulmonar no período entre novembro de 2008 e fevereiro de 2011.

Anamnese, exame físico e conduta foram realizadas pelos médicos assistentes da disciplina de pneumologia, que fizeram a classificação funcional modificada para HP (Quadro 1) de cada paciente.

Os pacientes foram avaliados em três momentos: M0, sem tratamento farmacológico específico; M1, de dois a quatro meses após tratamento farmacológico específico, e M2, seis meses após M0. Em todos os momentos os pacientes foram submetidos ao exame clínico por médicos da disciplina, e à seguir, responderam ao questionário SF-36, tiveram a FMR mensurada e realizaram a DTC6.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (OF. 474/2008-CEP)

(Anexo III) e todos os pacientes incluídos aceitaram participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo IV).

3.3 Casuística

Foram estudados 22 pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, cuja ecocardiografia transtorácica apresentava valor da PSAP \geq a 35mmHg e cujo cateterismo cardíaco direito evidenciava PAPM no repouso \geq a 25mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar $<$ 15 mmHg, caracterizando hipertensão pulmonar pré-capilar com indicação de tratamento farmacológico específico.

3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos com ausência de instabilidade hemodinâmica, com suspeita de HP pela ecocardiografia transtorácica mostrando PSAP \geq 35mmHg, cateterismo cardíaco direito ao repouso com PAPM \geq 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar $<$ 15 mmHg, caracterizando hipertensão pulmonar pré-capilar com indicação de tratamento farmacológico específico. Foram excluídos pacientes que apresentassem limitações cognitivas que prejudicassem a compreensão das questões e/ou limitações físicas que impedissem a avaliação da força muscular respiratória e/ou DTC6 e os pacientes que se recusaram a participar do estudo.

3.5 Metodologia

Os pacientes foram submetidos ao Questionário de Qualidade de Vida SF-36, que é um questionário sucinto, porém abrangente, de fácil aplicabilidade e compreensão²⁴. Contém 36 questões: dez sobre aspectos físicos, duas sobre aspectos sociais, quatro sobre limitações devidas a problemas na saúde física, três sobre limitações devidas a problemas emocionais, cinco sobre saúde mental, quatro sobre vitalidade (energia/fadiga), duas sobre dor, cinco sobre percepções sobre a saúde em geral, e uma sobre mudança no estado de saúde. O questionário gera oito notas de 0 a 100, uma para cada item avaliado: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (Anexo V).

Para a mensuração da FMR foi utilizado o manovacuômetro, instrumento clássico para avaliar a força dos músculos respiratórios. A mensuração das pressões respiratórias estáticas traduz a força dos músculos respiratórios avaliados. A força dos músculos respiratórios, portanto, é a maior pressão que pode ser gerada durante uma inspiração (partindo do volume residual) e expiração máximas (partindo da capacidade pulmonar total) contra uma via aérea ocluída, sempre ao repouso²⁸.

Após a realização da manovacuometria, os pacientes permaneceram em repouso por 30 minutos antes de começar a DTC6. O paciente era instruído a caminhar em solo plano e em linha reta com uma velocidade bem tolerada durante seis minutos, mediante incentivos verbais padronizados. Como o teste depende de características de ajuste individual da velocidade, que é determinada pelo paciente, ele pode ser interrompido pelo próprio paciente se julgar necessário ou pelo aplicador do teste se as condições exigirem³¹.

A DTC6 é composta pelas seguintes variáveis: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistêmica, saturação de oxigênio e índice percebido de esforço (IPE) segundo escala de Borg, as quais são aferidas antes e logo após o teste.

Os pacientes foram avaliados também pelo Índice Percebido de Esforço (IPE) segundo Escala de Borg (Quadro 2). O IPE é uma escala que avalia a sensação de cansaço físico e dispnéia frente a uma atividade física proposta, podendo variar desde atividades de vida diária até atividades físicas pré-determinadas, como antes e após a DTC6 em indivíduos com HP⁶⁹.

A classe funcional modificada para a HP dos pacientes estudados foi estabelecida pelos médicos assistentes da disciplina de Pneumologia em todos os momentos do estudo.

Classe I	Pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope
Classe II	Pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope
Classe III	Pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope
Classe IV	Pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta em qualquer esforço

Fonte: Levine¹⁰; Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Hipertensão Pulmonar¹⁵.

QUADRO 1 – Classificação da New York Heart Association modificada para HP / Organização Mundial de Saúde.

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

Fonte: Shah et al⁶⁹.

QUADRO 2 – Escala modificada de Borg.

O tempo de avaliação da qualidade de vida foi em média de 30 minutos; da FMR foi em torno de 15 minutos e da DTC6 10 minutos. Todas essas avaliações foram realizadas nos três momentos estudados.

3.6 Materiais e Equipamentos

Os equipamentos usados no presente estudo foram um Manovacuômetro Digital MVD 300, marca Global Med (2005), microprocessado, de avaliação gráfica digital, com capacidade de armazenamento de 999 exames respiratórios e um Oxímetro Nonim Onix de dedo para avaliação da saturação periférica de oxigênio e da frequência cardíaca.

3.7 Análise Estatística

Para análise dos dados foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 13.0) (Chicago, EUA). Por apresentarem distribuição não normal os resultados foram expressos em medianas e percentis 25-75%, com exceção da idade que foi expressa em média e desvio padrão (M±DP). Na avaliação dos dados das

variáveis emparelhadas nos três momentos (M0, M1 e M2) foi utilizado o teste de Friedman. Para comparação das variáveis entre dois momentos (M0 x M1, M0 x M2 e M1 x M2) foi utilizado o Teste de Wilcoxon. Para quantificar a associação entre duas variáveis foi utilizado do Teste de Correlação de Spermann. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

No ambulatório de Hipertensão Pulmonar havia 120 pacientes com hipótese diagnóstica de HP e com ecocardiografia transtorácica evidenciando PASP \geq 35 mmHg . De acordo com o protocolo do serviço, todos deveriam ser submetidos ao cateterismo cardíaco direito. Entretanto, 12 pacientes se recusaram a se submeter ao exame e 26 pacientes ainda aguardavam o exame no momento do início deste estudo, resultando, portanto, em 38 pacientes excluídos.

Dos 82 pacientes submetidos ao cateterismo, 11 apresentaram PAPM em repouso $<$ 25mmHg e 71 PAPM \geq 25mmHg. Desses, 20 tiveram um único retorno, 29 tiveram apenas dois retornos e 22 pacientes tiveram pelo menos três retornos sendo, portanto, incluídos no estudo, conforme descrito na Figura 1.

4.1 Descrição geral da amostra

As características gerais, demográficas e clínicas da casuística total no primeiro momento de avaliação (M0) são apresentadas na TABELA 1 e os dados individuais dos pacientes estão nos anexos VI, VII e VIII deste trabalho.

Dos 22 pacientes, 16 (72,64%) eram mulheres e seis (27,24%) homens, com média de idade de $48,46 \pm 15,4$ anos, 21 (95,34%) brancos e um (4,54%) não branco. Considerando-se a CF dos pacientes segundo a NYHA modificada para HP, um (4,5%) paciente apresentava CF I, dez (45,4%) apresentavam CF II, nove (40,9%) CF III e dois (9,1%) CF IV. A etiologia da HP foi HAPI em sete pacientes, TEPCH em sete pacientes, doenças do tecido conectivo em quatro, doença cardíaca congênita em três e sarcoidose em um.

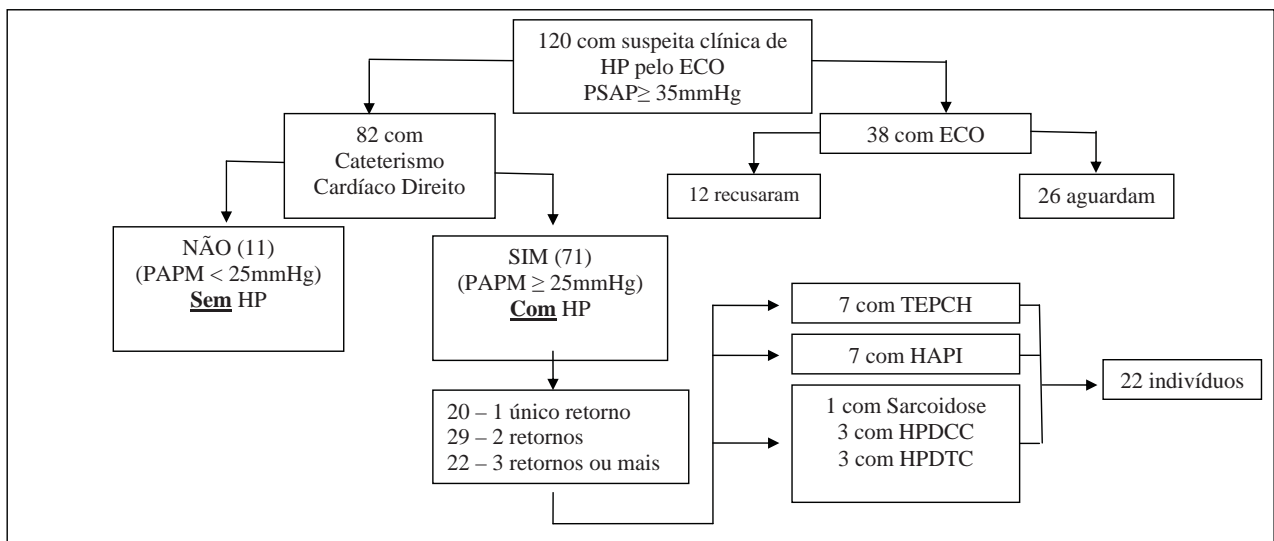


FIGURA 1 – Organograma do recrutamento dos pacientes

(HP-Hipertensão Pulmonar; ECO-Ecocardiograma; mmHg-milímetros de mercúrio; PSAP-Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; PAPM - Pressão da Artéria Pulmonar Média; TEPCH - Tromboembolia Pulmonar Crônica Hipertensiva; HAPI - Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática; HPDCC - Hipertensão Pulmonar decorrente de Doença Cardíaca Congênita; HPDTC - Hipertensão Pulmonar decorrente de Doenças do Tecido Conectivo)

As medianas e percentis 25-75%, da PSAP detectada por ecocardiografia transtorácica e da PAPM mensurada no cateterismo cardíaco direito foram, respectivamente, 74,0/60,0-93,5 mmHg e 45,5/33,3-59,4 mmHg. Os valores para todos os demais parâmetros avaliados pelo cateterismo estão expressos por medianas e percentis 25-75% na Tabela 1.

Todos os pacientes tinham indicação clínica para tratamento específico da HAP: 15 (68,10%) pacientes faziam uso de inibidores de fosfodiesterase-5, seis (27,24%) pacientes faziam uso de bloqueadores dos receptores de endotelina e um (4,54%) paciente estava sob uso de bloqueadores dos canais de cálcio.

Variáveis	M0
	(N=22)
PAPM (mmHg)	45,5/33,3-59,4
Gênero	16F/6M
PAPS (mmHg)	74/60-93,5
Idade em anos (M±DP)	48,4±15,4
PAPD (mmHg)	33/23-37
Raça	21B/1N
Pwedge (mmHg)	13/7,5-1,5
NYHA: N (%)	
PAo (mmHg)	96/79,5-104,5
Classe I	1 (4,5)
RVP (dinas/seg/m ²)	656/539,4-870,6
Classe II	10 (45,45)
RVS (dinas/seg/m ²)	288/200-442,7
Classe III	9 (40,9)
IC (L/min/m ²)	2,5/2,1-3,7
Classe IV	2 (9,1)
DC (L/min)	3,6/3,1-5
Etiologias: N (%)	
FC (bpm)	84/73,5-94
TEPCH	7 (31,8)
SATO ₂ (%)	90/86,5-94
HAP	7 (31,8)
Sarcoidose	1 (04,5)
Doença Cardíaca Congênita	3 (13,6)
Doença do Tecido Conectivo	4 (18,2)
Medicamentos: N (%)	
Inibidores de Fosfodiesterase 5	15 (68,9)
Bloqueadores dos receptores de endotelina	6 (27,3)
Bloqueadores dos canais de cálcio	1 (04,5)
Variáveis Laboratoriais (Mediana/Percentil 25-75%)	
Ecocardiografia	
PSAP (mmHg)	74,0/60,0-93,5
Cateterismo Cardíaco Direito	
SC (m ²)	1,7/1,5-1,9
PAD (mmHg)	6/4-12,5

(M±DP-Média±Desvio Padrão; IMC-Índice de Massa Corpórea; NYHA-New York Heart Association; TEPCH tromboembolia pulmonar crônica hipertensiva; HAPI- hipertensão arterial pulmonar idiopática; PSAP- Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar; SC-Superfície Corpórea; PAD-Pressão do Átrio Direito; PAPM-Pressão da Artéria Pulmonar Média; PAPS-Pressão da Artéria Pulmonar Sistólica; PAPD-Pressão da Artéria Pulmonar Diastólica; POAP-Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar; PAo-Pressão da Artéria Aorta; RVP-Resistência Vascular Pulmonar; RVS-Resistência Vascular Sistêmica; IC-Índice Cardíaco; DC-Débito Cardíaco; FC-Frequência Cardíaca; SATO₂-Saturação de Oxigênio).

TABELA 1 – Características gerais, demográficas e laboratoriais da casuística total (n=22) no primeiro momento da avaliação.

4.2 Avaliação da Qualidade de Vida

Os valores do domínio **capacidade funcional** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 2. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora em relação a M0 x M1 e M1 x M2, evidenciando melhora da capacidade funcional.

Paciente / Domínio	Momentos		
	M0	M1	M2
1	15	40	65
2	70	70	80
3	5	5	10
4	75	90	80
5	20	10	10
6	75	65	95
7	60	85	65
8	100	100	100
9	40	25	35
10	35	30	25

11	75	80	75
12	15	20	40
13	35	35	10
14	80	75	75
15	25	80	70
16	25	25	20
17	40	35	30
18	50	45	20
19	65	90	95
20	25	30	40
21	25	20	40
22	25	30	80
Mediana	37,50	37,50	52,50
Percentil 25-75%	25-68,7	26,2-78,7	26,2-78,7

TABELA 2 – Valores do domínio capacidade funcional segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **aspecto físico** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 3. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M1 em relação a tal domínio, sugerindo melhora do aspecto físico entre estes momentos.

Paciente / Dominio	Momentos		
	M0	M1	M2
1	0	100	0
2	100	25	0
3	25	0	0
4	100	100	100
5	25	0	0
6	25	0	100
7	0	100	100
8	50	100	100
9	25	0	25
10	0	25	0
11	50	25	20
12	0	25	50
13	0	50	0

14	0	100	100
15	0	75	100
16	0	0	0
17	0	0	0
18	25	100	0
19	0	25	100
20	50	25	0
21	0	0	0
22	0	0	0
Mediana	0,00	25,00	0,00
Percentil 25-75%	0-25	0-93,7	0-100

TABELA 3 – Valores do domínio aspecto físico segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **estado geral de saúde** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 4. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M1 e entre M0 x M2 em relação a tal domínio, sugerindo melhora do aspecto estado geral de saúde entre estes momentos.

Paciente / Dominio	Momentos		
	M0	M1	M2
Estado Geral de Saúde			
1	37	47	80
2	57	57	77
3	30	6	37
4	87	82	82
5	35	20	5
6	52	87	87
7	47	37	47
8	50	87	92
9	87	92	85
10	45	75	47

11	87	55	52
12	65	72	92
13	72	72	40
14	100	92	92
15	72	92	92
16	65	35	15
17	37	47	52
18	47	47	42
19	52	62	57
20	30	62	72
21	32	35	32
22	45	52	55
Mediana	51,0	59,5	56,0
Percentil 25-75%	37-72	44,5-83,2	41,5-85,5

TABELA 4 – Valores do domínio estado geral de saúde segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **dor** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 5. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M2 e M1 x M2 em relação a tal domínio, sugerindo melhora da dor entre estes momentos.

Paciente / Dominio	Momentos		
	Dor	M0	M1
1	100	100	84
2	84	100	100
3	31	0	42
4	61	100	61
5	90	33	100
6	100	33	100
7	84	100	100
8	52	100	72
9	100	0	100
10	42	100	41
11	100	100	100
12	84	67	100

13	51	0	100
14	72	100	100
15	22	100	72
16	72	100	72
17	61	0	100
18	62	0	12
19	100	33	84
20	42	33	61
21	22	33	61
22	61	0	62
Mediana	67,00	50,00	84,00
Percentil 25-75%	48,7-92,5	0-100	61-100

TABELA 5 – Valores do domínio dor segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **vitalidade** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 6. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M1 e M0 x M2 em relação a tal domínio, sugerindo melhora da vitalidade entre estes momentos.

Paciente / Domínio	Momentos		
	Vitalidade	M0	M1
1	90	85	60
2	55	80	90
3	20	30	10
4	60	85	85
5	30	0	0
6	85	95	85
7	70	70	70
8	35	80	60
9	45	30	40
10	45	40	65
11	95	85	75

12	50	20	95
13	65	65	40
14	75	60	60
15	35	80	75
16	30	55	10
17	45	40	50
18	5	15	10
19	40	40	55
20	40	45	40
21	35	40	50
22	50	80	65
Mediana	45,00	57,50	60,00
Percentil 25-75%	35-63,7	40-80	40-73,7

TABELA 6 – Valores do domínio vitalidade segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **aspecto social** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 7. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M1 e M0 x M2 em relação a tal domínio, sugerindo melhora do aspecto social entre estes momentos.

Paciente / Dominio	Momentos		
	M0	M1	M2
Aspecto Social			
1	34	47	11
2	100	100	100
3	34	58	23
4	69	69	100
5	13	68	68
6	100	100	100
7	69	100	82
8	100	100	100
9	34	33	67
10	36	82	67
11	100	100	100

12	0	49	89
13	46	68	46
14	100	100	100
15	67	100	100
16	58	100	34
17	23	34	49
18	56	100	69
19	58	93	71
20	47	34	34
21	46	24	68
22	69	23	58
Mediana	57,00	75,50	68,50
Percentil 25-75%	34,5-69	47,5-100	51,2-100

TABELA 7 – Valores do domínio aspecto social segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **aspecto emocional** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 8. Para este domínio, quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M1 e M0 x M2, sugerindo melhora do aspecto emocional entre estes momentos.

Paciente / Dominio	Momentos		
	M0	M1	M2
Aspecto Emocional			
1	100	100	33
2	100	100	100
3	0	0	0
4	100	100	100
5	0	33	0
6	100	33	100
7	0	100	67
8	100	100	100
9	33	0	33
10	33	100	100
11	67	100	100

12	33	67	33
13	0	0	0
14	100	100	100
15	33	100	100
16	0	100	100
17	0	0	0
18	33	0	0
19	0	33	0
20	0	33	0
21	0	33	0
22	0	0	100
Mediana	33,00	50,00	50,00
Percentil 25-75%	0-91,7	8,2-100	0-100

TABELA 8 – Valores do domínio aspecto emocional segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores do domínio **saúde mental** do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 9. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora entre M0 x M1 e M0 x M2 em relação a tal domínio, sugerindo melhora do aspecto saúde mental entre estes momentos.

Paciente / Dominio	Momentos		
	M0	M1	M2
Saúde Mental			
1	28	68	52
2	68	88	92
3	36	32	20
4	44	80	72
5	40	52	24
6	64	60	88
7	80	68	68
8	76	76	76
9	88	72	84
10	64	64	84
11	100	92	96

12	64	80	96
13	56	68	76
14	80	84	84
15	56	84	84
16	52	80	72
17	45	68	28
18	16	20	0
19	68	60	72
20	40	32	40
21	68	48	52
22	60	76	80
Mediana	62,00	68,00	74,00
Percentil 25-75%	44,2-68	60-80	52-84

TABELA 9 – Valores do domínio saúde mental segundo SF-36 nos três momentos estudados.

Os valores de todos os domínios avaliados do questionário de qualidade de vida SF-36 estão descritos na TABELA 10. Quando comparados os momentos entre si, houve evidencia de melhora da qualidade de vida, quando comparados M2 x M0 e M2 x M1, no domínio dor, M1 x M2 no domínio aspectos emocionais e entre M2 x M0 no aspecto saúde mental, com diferenças estatisticamente significantes.

Domínios	Mediana (Percentil 25-75%)			Análise Estatística			
	M0	M1	M2	Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon M1 x M0	M2 x M0	M2 x M1
Capacidade Funcional	37,5 (25-68,7)	37,5 (26,2-78,7)	52,5 (26,2-78,7)	0,72	0,38	0,15	0,46
Aspecto Físico	0 (0-25)	25 (0-93,7)	0 (0-100)	0,70	0,10	0,19	0,66
Estado Geral de Saúde	51 (37-72)	59,5 (44,5-83,5)	56 (41,5-85,5)	0,46	0,35	0,33	0,77
Dor	67 (48,7-92,5)	50 (0-100)	84 (61-100)	0,10	0,23	0,03*	0,03*
Vitalidade	45 (35-63,7)	57,5 (40-80)	60 (40-73,7)	0,10	0,23	0,45	0,48
Aspecto Social	57 (34,5-69)	75,5 (47,5-100)	68,5 (51,2-100)	0,57	0,30	0,45	0,48
Aspecto Emocional	33 (0-91,7)	50 (8,2-100)	50 (0-100)	0,07	0,05*	0,08	0,56

Resultados

TABELA 10 – Comparação dos valores dos oito domínios avaliados pelo SF-36 nos três momentos estudados.**4.3 Avaliação da Força Muscular Respiratória (FMR)**

Com relação aos valores da força muscular respiratória, determinada pela medida da PIMáx e PEMáx, quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora da PIMáx entre M0 x M1 e M0 x M2, em relação a força dos músculos inspiratórios; quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve melhora da PEMáx entre M0 x M1, M1 x M2 e M0 e M2. Os resultados evidenciam aumento da força muscular respiratória entre tais momentos estudados (TABELA 11).

Paciente	Momentos					
	M0		M1		M2	
FMR	PIMAX	PEMAX	PIMAX	PEMAX	PIMAX	PEMAX
	Observado		Observado		Observado	
	(cmH ₂ O)		(cmH ₂ O)		(cmH ₂ O)	
1	88	163	76	118	76	136
2	34	44	55	52	53	60
3	75	90	29	42	73	73
4	46	53	39	49	42	55
5	89	85	107	163	113	187
6	129	161	117	143	120	173
7	74	77	75	102	81	107
8	70	44	85	83	89	104
9	51	76	36	84	39	60
10	39	77	35	58	45	86
11	41	78	75	89	77	90
12	66	118	61	114	80	118
13	13	94	33	99	25	62
14	49	105	60	86	56	119
15	31	44	41	52	46	59
16	70	109	87	119	87	119
17	52	66	42	47	49	73
18	78	112	17	82	49	125

Resultados

19	77	99	67	81	67	81
20	40	82	43	66	35	66
21	49	71	59	85	56	85
22	35	64	35	76	43	68
Mediana	51,50	80,00	57,00	83,50	56,00	85,50
Percentil 25-75%	40,2-74,7	67,2-103,5	36,7-75	60-101,2	45,2-79,2	66,5-118,7

TABELA 11 – Valores da força muscular inspiratória (PIMáx) e força muscular expiratória (PEMáx) nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

Os valores observados em relação à PIMáx, nos três momentos estudados, estão descritos na TABELA 12. Quando comparados os momentos entre si, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes entre M2 x M1, sugerindo aumento na força muscular inspiratória (PIMáx).

PIMáx						
Observado	Mediana (Percentil 25-75%)	Análise Estatística				
(cmH₂O)						
Observado	M0	51,5 (40,2-74,7)	Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon		
	M1	57 (36,7-75)		M1 x M0	M2 x M0	M2 x M1
	M2	56 (45,2-79,2)		0,21	0,70	0,11

TABELA 12 – Comparação dos valores observados da força muscular inspiratória (PIMáx) nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

Os valores observados em relação à PEMáx, nos três momentos estudados, estão descritos na TABELA 13. Quando comparados os momentos entre si, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes quando comparados os três momentos entre si e entre M2 x M1, sugerindo aumento na força muscular expiratória (PEMáx).

PEMáx	Mediana (Percentil 25-75%)	Análise Estatística				
--------------	-----------------------------------	----------------------------	--	--	--	--

Observado (cmH ₂ O)	(p < 0,05)					
	Observado	M0	80 (67,2-103,5)	Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon	
	M1	83,5 (60-101,2)	M1 x M0		M2 x M0	M2 x M1
	M2	85,5 (66,5-118,7)	0,01*		0,59	0,43

TABELA 13 – Comparação dos valores observados da força muscular expiratória (PEMáx) nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

4.4 Avaliação da Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6), Classe Funcional (CF) e Índice Percebido de Esforço (IPE) segundo Borg

Os valores da DTC6, CF e IPE estão descritos na TABELA 14. Quando comparada mediana e percentil 25-75% nos três momentos avaliados, houve aumento da distância percorrida e do IPE entre M0 x M1 e M0 x M2, evidenciando melhora da distância percorrida e da sensação subjetiva de fadiga e dispnéia pelo IPE; a CF manteve-se inalterada nos momentos estudados; e houve evidência de melhora entre M0 x M1 e M0 x M2, sugerindo melhora da sensação subjetiva de fadiga e dispnéia entre os momentos estudados.

Paciente	Momentos									
	DTC6 (m)	M0			M1			M2		
		CF (NYHA)	IPE BORG	DTC6 (m)	CF (NYHA)	IPE BORG	DTC6 (m)	CF (NYHA)	IPE BORG	
1	291	III	1	279	II	2	280	III	3	
2	440	III	1	430	III	0	420	II	1	
3	340	IV	3	402	IV	8	369	III	2	
4	457	II	4	471	II	2	390	II	2	
5	450	III	4	420	III	5	423	III	3	
6	453	II	0	514	II	0	510	II	0	
7	361	II	0	432	I	0	459	I	0	
8	226	I	5	470	I	0	516	I	0	
9	238	II	2	320	II	0	276	II	0	

Resultados

10	253	II	2	240	II	1	270	II	0
11	360	II	1	436	II	0	426	I	0
12	354	III	4	458	III	1	366	II	0
13	330	III	0	310	III	2	174	III	2
14	360	II	3	442	I	0	420	I	0
15	303	III	0	345	II	0	330	II	0
16	480	III	3	425	II	0	375	III	2
17	240	III	0	375	III	0	330	III	0
18	381	II	0	360	II	0	371	II	2
19	454	II	0	510	II	0	500	II	0
20	288	III	2	170	II	1	240	II	1
21	240	II	3	225	II	0	210	II	6
22	180	IV	5	362	II	0	255	II	0
Mediana	347,00	II	2	411,00	II	0	370,00	II	0
Percentil 25-75%	261,7-425,2	II-III	5,75-17,25	326,2-440,5	II-III	0-1,25	277-422,2	II-III	0-2

TABELA 14 – Valores da distância percorrida na distância caminhada de seis minutos, classe funcional e índice percebido de esforço nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

As medianas e percentil25-75% da distância percorrida de seis minutos, nos três momentos estudados, estão descritos na TABELA 15. Quando comparados os momentos entre si, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes entre M1 x M0 e M2 x M1, sugerindo aumento na DTC6.

DTC6 (m)	Mediana (Percentil 25-75%)	Análise Estatística		
M0	347 (261,7-425,2)	Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon	
M1	411 (326,2-440,5)		M1 x M0	M2 x M0
M2	370 (277-422,2)		0,28	0,27

TABELA 15 – Comparação dos valores da distância percorrida de seis minutos nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

As medianas e percentil25-75% da classe funcional, nos três momentos estudados, estão descritos na TABELA 16. Quando comparados os momentos entre si,

foi possível observar diferenças estatisticamente significantes entre a CF nos três momentos estudados, entre M1 x M0 e M2 x M0, sugerindo melhora na CF em tais momentos estudados.

CF (I-IV)	Mediana (Percentil 25-75%)	Análise Estatística			
M0	II (II-III)	Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon		
M1	II (II-III)		M1 x M0	M2 x M0	M2 x M1
M2	II (II-III)	0,002*	0,011*	0,004*	0,414

TABELA 16 – Comparação dos valores da classe funcional nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

As medianas e percentil25-75% do índice percebido de esforço (IPE) segundo Borg, nos três momentos estudados, estão descritos na TABELA 17. Quando comparados os momentos entre si, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes entre o IPE (Borg) nos três momentos estudados e entre M1 x M0, evidenciando melhora desse índice em tais momentos estudados.

IPE (BORG) (0-10)	Mediana (Percentil 25-75%)	Análise Estatística			
M0	11,50 (5,75-17,250)	Teste de Friedman	Teste de Wilcoxon		
M1	0 (0-1,25)		M1 x M0	M2 x M0	M2 x M1
M2	0 (0-2)	0,036*	0,047*	0,719	0,117

TABELA 17 – Comparação dos valores da classe funcional nos pacientes avaliados nos três momentos estudados.

4.5 Correlações entre Distância Percorrida no Teste de Caminhada de Seis Minutos (DTC6) e Força Muscular Respiratória (FMR)

Os valores da correlação entre DTC6 e PIMáx estão descritos na TABELA 18. Tais valores, quando comparados entre os momentos, apresentaram diferenças significantes, evidenciando que quando houve melhora na força muscular inspiratória (PIMáx), houve também melhora na DTC6, após ao tratamento farmacológico específico.

Momentos	PIMáx x DTC6	Correlação de Spearman	Valor de p
M0	DTC6 X PIMáx observado	0,3583	0,05*
M1	DTC6 X PIMáx observado	0,7661	0,22
M2	DTC6 X PIMáx observado	0,7194	0,0005*

TABELA 18 – Valores da correlação de Spearman quando comparado DTC6 e PIMáx nos momentos estudados.

Os valores da correlação entre DTC6 e PEMáx estão descritos na TABELA 19. Tais valores e variáveis, quando comparados entre os momentos, apresentaram diferenças significantes, evidenciando que quando houve melhora na força muscular expiratória (PEMáx), houve também melhora na distância percorrida no DTC6, devido ao tratamento farmacológico específico.

Momentos	PEMáx x DTC6	Correlação de Spearman	Valor de p
M0	DTC6 X PEMáx observado	0,3988	0,03*
M1	DTC6 X PEMáx observado	0,1672	0,22
M2	DTC6 X PEMáx observado	0,4117	0,02*

TABELA 19 – Valores da correlação de Spearman quando comparado DTC6 e PEMáx nos momentos estudados.

Durante o período do estudo, nenhum dos pacientes incluídos foi a óbito.

5. DISCUSSÃO

A presente casuística, constituída por 22 pacientes, pertence a um serviço de referência bem estruturado e com condutas padronizadas. Portanto, os resultados obtidos podem contribuir para o aumento do conhecimento sobre a HAP em nosso país.

Esta série, formada por pacientes com HAP de etiologias diversas, sendo sete HAPI, sete com TEPCH, quatro HAP associada à DTC, três com DCC e uma com sarcoidose, tem pouca similaridade com a casuística de Lapa⁵ que caracterizaram pacientes com HAP de dois centros de referência da cidade de São Paulo e observaram que 50% dos pacientes tinham HAPI, 30% tinham HP associada à esquistossomose e 10% tinham HAP associada às DTC. É possível que devido ao fato da disciplina de Pneumologia da FMB-UNESP ser também um serviço de referência em tromboembolia pulmonar tenhamos um número grande de TEPCH e, ao contrário, como não estamos em zona endêmica de esquistossomose ou de grande número de migrantes de tais regiões não houve nesta série nenhum paciente com hipótese diagnóstica associada à esquistossomose. Portanto, em um país continental e multirracial como o Brasil a incidência e a prevalência de HAP devem apresentar diferenças regionais marcantes.

A hipótese do presente trabalho é de que pacientes com HAP sob tratamento farmacológico específico apresentem melhora hemodinâmica com consequente melhorara clínica, com redução da CF, aumento da FMR e da DTC₆ e melhora da qualidade de vida.

Sabe-se que na HAP o tratamento farmacológico não é curativo, mas objetiva tornar os pacientes menos sintomáticos, levando-os pelo menos para CF II⁴⁵. Os resultados deste trabalho mostram que os pacientes no momento inicial do estudo, antes do tratamento farmacológico específico, estavam predominantemente nas classes funcionais II e III e clinicamente não se observou relação entre CF, FMR e DTC₆.

Provavelmente, este fato se deve à dificuldade em se classificar corretamente os pacientes de CF intermediárias, II e III, devido tanto às diferenças inter-observadores quanto às sutilezas dos sinais e sintomas de cada paciente.

Alguns autores^{5,46} sugerem o agrupamento de pacientes de CF I e II em um único grupo, denominado pouco sintomático, e os pacientes de CF III e IV, em outro grupo, denominado muito sintomático, em uma tentativa de se reduzir as dificuldades de classificação funcional. No presente trabalho não foi utilizada este tipo de classificação porque a CF foi estabelecida por médicos da disciplina e não pelos autores do trabalho.

Observou-se que 94,5% de nossos pacientes eram sintomáticos corroborando o relato de literatura⁴⁵ de que pacientes com HAP, em geral, procuram atendimento médico já em fase bastante sintomática.

Um achado interessante do presente estudo é a taxa de discrepância entre a estimativa da PSAP na ecocardiografia transtorácica e a medida invasiva de PAPM pelo cateterismo cardíaco direito. Dos 120 pacientes com PSAP \geq 35mmHg estimada pela ecocardiografia, 82 foram submetidos ao cateterismo cardíaco direito e 71 deles apresentaram PAPM \geq 25mmHg, mostrando 13,5% de taxa de discrepância entre valores de pressão arterial pulmonar estimados pela ecocardiografia e os mensurados pelo cateterismo cardíaco direito. Consideramos esta taxa boa, uma vez que os dados de literatura⁹ mostram variações de 13 a 56%, dependendo da gravidade da HAP.

Todos os pacientes estudados tinham, de acordo com os protocolos utilizados pelo serviço, indicação para tratamento específico da HAP. A maioria dos pacientes (86,4%) apresentava, em M0, CF II e III, as quais são mais responsivas ao tratamento farmacológico específico^{11,47,48,49}.

Os resultados mostraram que pacientes sob tratamento farmacológico específico apresentaram aumento da mediana da DTC6 e da FMR. Entretanto, na análise individual dos pacientes (Anexo VII) observa-se que apenas 59,1% deles aumentaram a DTC6 em M1 e em M2. Esta análise individual permite a observação de que estes pacientes, em geral, se mantiveram estáveis durante os seis meses de estudo, sugerindo que o tratamento farmacológico específico retardou a evolução da doença. Entretanto, como este é um estudo descritivo e, portanto, sem grupo controle, os resultados não permitem nenhuma conclusão definitiva sobre o papel do tratamento na evolução da doença.

Os dados do presente trabalho mostram que pacientes com HAP sob tratamento farmacológico específico melhoram a FMR, um achado original, já que não há na literatura estudos que tenham avaliado a FMR sob tratamento farmacológico específico neste tipo de população. Contudo, a análise individual dos pacientes (Anexo VII) mostra que apenas 50% deles aumentaram a PIM_{ax} em M1 e 59,1% em M2. Em relação à PEM_{ax}, 50% deles aumentaram a PIM_{ax} no primeiro momento e 68,2% no segundo momento. De qualquer forma, houve melhora na FMR em pelo menos metade dos pacientes, talvez por melhora hemodinâmica e consequente aumento da irrigação tecidual dos músculos esqueléticos periféricos e respiratórios. Outros estudos, com número maior de pacientes e com tempo de observação mais extenso devem ser realizados para confirmar esta hipótese.

Vários autores^{11,43,50,51} observaram que o tratamento farmacológico específico aumenta a sobrevida de pacientes com HAP, melhora a capacidade ao exercício, a CF e as variáveis hemodinâmicas. A sobrevida média dos pacientes com HAP antes do uso rotineiro dos novos fármacos era de 2,8 anos após o diagnóstico³. Em uma metanálise

realizada por Macchia *et al*⁵², o tratamento atualmente proposto para HAP mostra-se útil na recuperação funcional dos pacientes, mas não melhora substancialmente a sobrevida à médio e longo prazo. Dos 1962 pacientes compilados por estes autores, 80% estavam em CF III/IV e tinham DTC6 média de 330m antes do tratamento farmacológico específico. Embora os tratamentos utilizados não tivessem reduzido a mortalidade, houve aumento estatisticamente significativo de 42,8m na DTC6, melhora da dispnéia e redução da CF de III para II. Na presente série houve aumento de 42,1m na DC6M, não havendo nenhum óbito durante o período de estudo.

Quanto à CF, 31,8% dos pacientes apresentaram melhora e 68,1% mantiveram-se estáveis em M1 e M2. Sitbon *et al*⁴⁴, estudando 29 pacientes com HAP sob tratamento farmacológico, relataram melhora na DTC6, nos parâmetros hemodinâmicos e na CF, bem como da qualidade de vida. Sastry *et al*⁵³, avaliando o tratamento farmacológico em 22 pacientes com HAPI, observaram melhora da tolerância ao exercício, do índice cardíaco e da qualidade de vida no domínio aspecto físico após 6 semanas de tratamento. Estes achados sugerem que a melhora hemodinâmica induz melhora da capacidade funcional e física dos pacientes com conseqüente melhora de aspectos da saúde mental. São relatadas ações potencialmente benéficas dos fármacos específicos para tratamento da HAP sobre o miocárdio, com aumento na fração de ejeção⁵⁴ e sobre outros territórios vasculares contribuindo para a estabilização clínica desses pacientes⁵⁵.

Questionários de qualidade de vida têm sido utilizados como marcadores de gravidade e de resposta terapêutica na HAP^{21,22,23,56}. McKenna *et al*⁵⁷, em 2006, realizaram na Inglaterra o primeiro estudo de validação do *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR), instrumento específico para avaliação da

qualidade de vida em pacientes com HAP. Em 2008, este questionário foi validado para a população americana⁵⁸. O CAMPHOR consiste em um instrumento que avalia os sintomas, a capacidade funcional e um escore separado da qualidade de vida. Até o momento, este instrumento não foi validado no Brasil. O SF-36, embora seja um instrumento genérico, tem sido o mais utilizado para avaliação de qualidade de vida em pacientes com HAP^{21,59}.

Antes do tratamento, os pacientes desta série apresentavam, em geral, baixa qualidade de vida, em especial no domínio aspecto físico, mas não houve relação destes achados com a CF, provavelmente pela dificuldade da classificação discutida anteriormente. Ao contrário, no estudo de Martins *et al*⁶⁰ os marcadores funcionais tiveram forte correlação com os domínios da avaliação da qualidade de vida; os oito domínios do SF-36 apresentaram correlação significativa com a CF sendo que os domínios relacionados à capacidade funcional e ao aspecto físico tiveram a melhor correlação.

No presente estudo, os pacientes tratados foram avaliados por um período relativamente curto (12 a 14 semanas), mas foi possível evidenciar-se pelo SF-36 melhora dos domínios dor e vitalidade (componente físico) e aspecto emocional e saúde mental (componente mental). Assim, os componentes físicos e mentais parecem ter grande impacto na qualidade de vida destes pacientes, o que é esperado pela gravidade da sintomatologia. Aspectos mentais são dependentes das condições físicas, mas sabe-se que pacientes vistos com mais frequência, em condições diferenciadas, como realizado neste trabalho, sentem-se mais cuidados e acolhidos e acabam melhorando suas condições mentais.

Martins *et al*⁶⁰ aplicando o SF-36 em pacientes com HAP, verificaram maior sobrevida naqueles sem tratamento específico que obtiveram escore > 32 no domínio aspecto físico ou > 38 após 16 semanas de tratamento específico, sugerindo um certo valor prognóstico deste domínio em pacientes com HAP.

A melhora do aspecto físico e do aspecto mental dos pacientes de nossa casuística quando avaliados pelo SF-36 parece acompanhar a melhora da FMR, variável que tem sido pouco estudada na HAP. A maioria dos trabalhos sobre FMR é realizada nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas, em especial na DPOC⁶¹ e na insuficiência cardíaca^{62,63}.

Pacientes com doenças cardíacas podem apresentar fraqueza e falência muscular decorrentes do comprometimento da função dos músculos respiratórios⁶⁴. Forgiarini *et al*⁶⁵ constataram decréscimo da função pulmonar e da FMR nos pacientes com insuficiência cardíaca com CF III em relação aos pacientes com CF II, na comparação da PEMáx. Além disso, sabe-se que o comprometimento do sistema cardiopulmonar prejudica a função pulmonar e, principalmente, a FMR⁶⁴. No presente estudo, os pacientes apresentavam, na primeira avaliação, PEMáx e PIMáx reduzidas, porém, após tratamento farmacológico específico, houve evidência de aumento da FMR tanto no primeiro quanto no segundo momento.

Tais achados apresentaram boa correlação quando comparados PIMáx e DTC6, assim como PEMáx e DTC6. Estas correlações evidenciam que quanto mais elevada estiver a FMR, maior será a DTC6 e, conseqüentemente, haverá melhora da limitação física. É possível que este fato contribua, também, para a melhora dos aspectos mentais observada em nossos resultados. O presente estudo é o primeiro relato da literatura que

correlaciona FMR e DTC6 em pacientes com HAP sob tratamento farmacológico específico.

Assim como Miyamoto *et al*⁶⁶, que estudaram vários marcadores prognósticos de mortalidade não invasivos na HAP, em nossa série a mediana da DC6M foi superior a 332m. Estes autores mostraram que a DTC6 poderia ser utilizada como marcador independente da mortalidade, uma vez que pacientes capazes de caminhar, pelo menos, 332m apresentavam sobrevida significativamente maior que os pacientes que não atingiram essa distância durante o teste. Nossos resultados revelaram que, após o tratamento farmacológico específico, a DTC6 teve aumento estatisticamente significativo em M1, sugerindo uma resposta terapêutica eventualmente mais acentuada à curto prazo. Segundo vários estudos^{2,40,67} é pouco provável que pacientes com HAP sob monoterapia com fármacos específicos por via oral se mantenham estáveis por longo tempo.

Sitbon *et al*⁴⁴ mostraram que, sob tratamento específico, pacientes que conseguiam igualar ou superar a distância caminhada de 380m tinham sobrevida maior. Paciocco *et al*⁶⁸ evidenciaram ainda que, a cada aumento de 50 metros na DTC6, obtém-se uma redução do risco de morte da ordem de 18%. Na presente casuística, as medianas alcançadas foram de 64m em M1 e de 23m em M2, mas nossos resultados não permitem nenhuma conclusão sobre a sobrevida destes pacientes

Um ponto original do presente estudo foi a correlação positiva entre FMR e DTC6 em pacientes com HAP. É provável que a melhora hemodinâmica induzida pelo tratamento farmacológico tenha aumentado a força muscular contribuindo para o aumento da distância caminhada. Portanto, a mensuração da FMR, que é um teste simples e não invasivo, pode ser utilizada na avaliação rotineira de pacientes com HAP.

Por fim, deve-se ressaltar que os grupos de pacientes com HAPI e com TEPCH tiveram comportamentos semelhantes em relação às variáveis estudadas nos três momentos do estudo, sugerindo que uma vez que a HAP esteja instalada a evolução é comum, independentemente da etiologia.

Em resumo, o presente trabalho evidenciou que pacientes com HAP de diversas etiologias sob tratamento farmacológico específico por doze a 14 semanas apresentam melhora da FMR, da DTC6 e melhora de aspectos físicos e mentais da qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36. Ainda, a obtenção dos parâmetros descritos é simples e de baixo custo, podendo contribuir para a avaliação em qualquer fase da doença.

6. CONCLUSÕES

Pacientes com HAP de diversas etiologias sob tratamento farmacológico específico apresentam melhora da FMR, da DTC6 e melhora de aspectos físicos e mentais da qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36. A obtenção dos parâmetros descritos é simples e de baixo custo, podendo contribuir para a avaliação em qualquer fase da doença.

7. REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simonneau S, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 Suppl 1: 43-54.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (17): 1573-619.
3. Rich S, Rubin L, Walker AM, Schneeweiss S, Abenhaim L. Anorexigens and pulmonary hypertension in the united states: results from the surveillance of north american pulmonary hypertension. *Chest*. 2000; 117 (3): 870-4.
4. Lapa, MS. Avaliação do comprometimento da função do endotélio em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática e em esquistossomóticos. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.
5. Lapa MS, Ferreira EVM, Jardim C, Martins BCS, Arakaki JSO, Souza R. Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev Assoc Med Brás*. 2006; 52 (3): 139-43.
6. Hemnes AR, Champion HC. Right heart function and haemodynamics in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 Suppl 160: 11-9.
7. Marius MH, Humbert M, Saggat R. Definition, classification and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30 (4): 369-75.
8. Kwapiszewska G, Wygrecka M, Marsh LM, Schmitt S, Trösler R, Wilhelm J, et al. Fhl-1 a new key protein in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008; 118 (11): 1183-94.
9. Fischer MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 (7): 615-21.
10. Levine DJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: implication for respiratory care. *Respir Care*. 2006; 51 (4): 368-81.
11. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (8): 1380-6.

12. Fischlera M, Speicha R, Dorschner L, Nicod L, Domenighetti G, Tammd G, Pulmonary hypertension in Switzerland: treatment and clinical course. *Swiss Med Wkly.* 2008; 138 (25–26): 371-8.
13. Minai OA, Budev, MM. Diagnostic strategies for suspected pulmonary arterial hypertension: a primer for the internist. *Clev Clin J Med.* 2008; 74 (10): 737-47.
14. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, Mc Crory, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126 Suppl 1: 35– 62.
15. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar: classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2005; 31 Suppl 2: 1-8.
16. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011; 365 (1): 44-53.
17. BRASIL. Ministério da Saúde: portal da saúde SUS. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10817>. Acesso em outubro/2009.
18. Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the united states 1979-1996. *Chest.* 2000; 117 (3): 796-800.
19. Syong H, Cheung C, Solomon D, Seow CY, Kuo KH. Adaptive response of pulmonary arterial smooth muscle to length change. *J Appl Physiol.* 2008; 104 (4): 1014-20.
20. Ganderton L, Jenkins S, Gain K, Fowler R, Winship P, Lunt D, et al. Short term effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension: protocol for a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med.* 2011; 11 (25): 1-7.
21. Condliffe R. Living with pulmonary hypertension: quality not just quantity. *Europ Respir J.* 2011; 38 (3): 512–3.
22. Genta PR, Jatene FB, Terra-Filho M. Qualidade de vida antes e após tromboendarterectomia pulmonar: resultados preliminares. *J Bras Pneumol.* 2005; 31 (1): 48-51.
23. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (14):1482-89.
24. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de

- qualidade de vida SF-36 (Brasil – SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39 (3): 143-50.
25. Kabitz HJ, Schwoerer A, Bremer H-C, Sonntag F, Walterspacher S, Walker D, et al. Impairment of respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Clinical Science.* 2008; 114 (2): 165-71.
 26. Mainguy V, Maltais F, Saey D, Gagnon P, Martel S, Simon M, et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2010; 65 (2): 113-7.
 27. De Man FS, Van Hees HW, Handoko ML, Niessen HW, Schaliij I, Humbert M, et al. Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (10):1411-8.
 28. Parreira VF, França DC, Zampa CC, Fonseca MM, Tomich GM, Britto RR. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. *Rev Bras Fisioter.* 2007; 11 (5): 361-8.
 29. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest.* 2004; 98 (5): 1091-4.
 30. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher1 CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007; 29 (1): 185–209.
 31. American Toracic Society. ATS statement: guidelines for six minute walk test. *Am Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (1): 111-7.
 32. Rostagno C, Gensini GF. Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. *Intern Emerg Med.* 2008; 3 (3): 205-12.
 33. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Europ Heart J.* 2004; 25 (4): 2243–78.
 34. Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension: expectation for RHO-kinase inhibitors. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 211 (4): 309-20.
 35. Clozel M, Hess P, Rey M, Iglarz M, Binkert C, Qiu C. Bosentan, sildenafil, and their combination in the monocrotaline model of pulmonary hypertension in rats. *Exper Biol and Med.* 2006; 231 (6): 967-73.
 36. Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. *Vasc Heal and Risk Manag.* 2009; 5: 607-19.

37. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary Hypertension. *Vasc Heal and Risk Manag.* 2006; 2 (4): 411-22.
38. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonarzarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 104 (4): 424–8.
39. Lepore JJ, Maroo A, Pereira, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (6): 677–80.
40. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 2002; 136 (7): 515–22.
41. Humbert M, Sitbon O, Simmoneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1425-36.
42. Kim NHS, Rubin LJ. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2002; 7 (1): 9-19.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346 (16): 896–903..
44. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Pulmonary arterial hypertension antagonist bosentan in patients with effects of the dual endothelin receptor. *Chest.* 2003; 124: 247-54.
45. Galiè N, Hoeper MM, Humbert Torbicki MA, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1219-63.
46. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D’Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 702-10.
47. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327 (2): 76-81.
48. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P, Hervé P, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1996; 93: 484-8.

49. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MCJ. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008; 133: 183-9.
50. Chinello P, Cicalini S, Cortese A, Cicini MP, Petrosillo N. Bosentan and sildenafil in the treatment of HIV-associated pulmonary hypertension. *Infectious Disease Reports*. 2011; 3 (2): e14.
51. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, MD, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 Suppl 12: 62-7.
52. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007; 153 (6): 1037-47.
53. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, Raju S. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1149-53.
54. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007; 116: 238-48.
55. Franchi SM, Barreto AC, Cícero C, Castro CRP, Ribeiro ZVS, Lopes AA. Seguimento de dois anos em pacientes com hipertensão arterial pulmonar sob tratamento com sildenafil. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 21: 1-7.
56. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30 (6): 473-83.
57. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006; 15 (1): 103-15.
58. Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, McKenna SP. United States validation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR). *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (1): 124-30.
59. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J*. 2006; 28: 808-15.
60. Martins BCS, Souza R. Avaliação da qualidade de vida na hipertensão arterial pulmonar [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.

61. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 91: 320–9.
62. Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, Kirschke A; Schellberg D, Kubler W, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation*. 2001; 103 (17): 2153–8.
63. Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressures in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 42–7.
64. Azeredo C. Fisioterapia respiratória moderna in: métodos de avaliação em fisioterapia respiratória. 3a ed. São Paulo: Manole; 1993.
65. Forgiarini Junior LA, Rubleski A, Garcia D, Tieppo J, Vercelino R, et al. Evaluation of respiratory muscle strength and pulmonary function in heart failure patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (1) 36-41.
66. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6-minute walk test in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161 (2): 487-92.
67. Mathai SC, Girgis RE, MR Fisher, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 29: 469-75.
68. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001; 17: 647–52.

ANEXOS

Classificação da Hipertensão Pulmonar (Dana Point, 2008)

1. Hipertensão Arterial Pulmonar
 - 1.1 HAP Idiopática
 - 1.2 Hereditária
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK1 , endogлина (com ou sem telangectasia hemorrágica hereditária)
 - 1.2.3 Desconhecida
 - 1.3 Indução por drogas e toxinas
 - 1.4 Associados com:
 - 1.4.1 Doenças do tecido conectivo
 - 1.4.2 Infecção por HIV
 - 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-oclusivo pulmonar e/ou Hemangiomatose capilar pulmonar
2. Hipertensão pulmonar decorrente de doença cardíaca esquerda
 - 2.1 Disfunção sistólica
 - 2.2 Disfunção diastólica
 - 2.3 Doenças valvares
3. Hipertensão pulmonar decorrente de doenças pulmonares e/ou hipóxia
 - 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 3.2 Doença pulmonar intersticial
 - 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão restritivo e obstrutivo misto
 - 3.4 Distúrbios do sono
 - 3.5 Hipoventilação alveolar
 - 3.6 Exposição crônica a altas altitudes
 - 3.7 Desenvolvimento de anormalidades
4. Hipertensão pulmonar crônica tromboembólica (HPCTE)
5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais desconhecidos
 - 5.1 Disfunções hematológicas: disfunção mieloproliferativa, esplenectomia
 - 5.2 Disfunções sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar das células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, neurofibromatose, vasculite
 - 5.3 Disfunções metabólicas: Doença do armazenamento de glicogênio, doença de Gaucher, disfunção de tireóide
 - 5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, falência renal crônica ou diálise

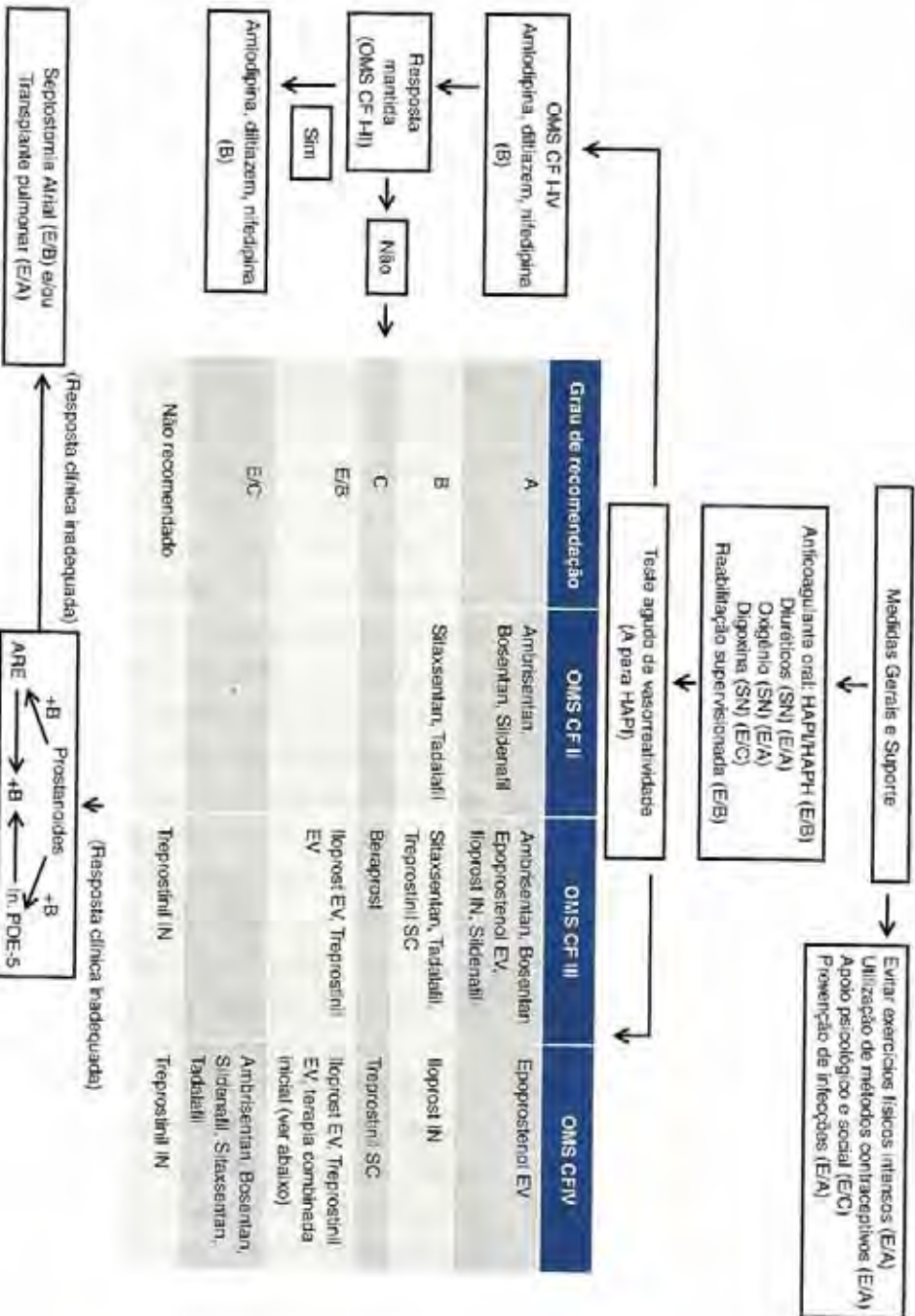
Modificações principais decorrentes da Classificação de Venezia estão realçadas em cinza. ALK1-receptor like-kinase tipo 1 ativado; BMPR2 receptor tipo 2 da proteína óssea morfogenética; HIV-virus da imunodeficiência humana

Fonte: Simonneau et al¹.

Algoritmo atualizado para tratamento da HAP adaptado de Barst et al. 18

Drogas com o mesmo nível de evidência são listadas por ordem alfabética e não preferência

Nem todas as drogas citadas estão disponíveis para tratamento no Brasil





Botucatu, 03 de novembro de 2008

Of. 474/08-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof^a. Dr^a. Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Prof^a Thais Helena,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Correlações clínicas e significância prognóstica do teste de caminhada de seis minutos e da força muscular respiratória em portadores de hipertensão arterial pulmonar e de doenças pulmonares intersticiais", a ser conduzido por Nelson Francisco Serrão Júnior, orientado por Vossa Senhoria, Co-orientado pelo Prof. Dr. Hugo Hyung Bok Yoo recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião do CEP de 03/11/2008.

Situação do Projeto: **APROVADO.** Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da execução deste projeto.

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA - DISCIPLINA DE PNEUMOLOGIA –FMB-UNESP

I. Identificação do paciente ou representante legal

Nome		
RG:	Sexo:	
Endereço		
Cidade	Bairro	
CEP:	Estado:	Fone:

II. Título da Pesquisa:

CORRELAÇÕES CLÍNICAS E SIGNIFICÂNCIA PROGNÓSTICA DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM PORTADORES DE HIPERTENSÃO PULMONAR

Pesquisadores Responsáveis: *Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz e Hugo Hyung Bok Yoo*, médicos, professores do Departamento de Clínica Médica da FMB-UNESP e *Nelson Francisco Serrão Júnior*, fisioterapeuta, aluno do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica

III. Explicações dos pesquisadores ao paciente ou representante legal:

- 1) Objetivo da pesquisa: Avaliar a distância que o voluntário andou no teste de caminhada dos seis minutos e da força dos músculos da respiração durante avaliação do voluntário.
- 2) Procedimentos utilizados: avaliação fisioterapêutica, durante avaliação clínica, durante seu atendimento no ambulatório de doenças do pulmão, distância caminhada por seis minutos e avaliação da força dos músculos da respiração do voluntário.
- 3) Complicações e riscos: pode apresentar dispnéia leve, que será tratada imediatamente.
- 4) Fui esclarecido que não receberei qualquer remuneração financeira para participar da pesquisa.
() sim () não
- 5) Fui esclarecido que minha identidade será preservada, mantendo-se em caráter confidencial todas as informações obtidas. () sim () não
- 6) Fui esclarecido que terei total liberdade de retirar meu consentimento e sair desta pesquisa a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento
() sim () não
- 7) Fui informado que receberei resposta a qualquer pergunta, esclarecimento do procedimento, riscos, benefícios ou qualquer outro assunto relacionado à pesquisa. () sim () não
- 8) Fui informado que os médicos e pesquisadores que participam deste projeto de pesquisa estarão à minha disposição para esclarecimento de qualquer questão relacionado à pesquisa.
() sim () não
- 9) Autorizo a apresentação dos resultados deste trabalho em reuniões científicas e revistas da especialidade.
() sim () não

ANEXO 4

IV. Consentimento pós-informado:

Eu, _____ abaixo assinado, declaro que fui esclarecido sobre o objetivo do presente estudo, assim como sobre os benefícios que podem resultar do estudo. Concordo, portanto, em participar, na qualidade de voluntário, do referido projeto de pesquisa, sob livre e espontânea vontade.

Botucatu, _____ de _____ de _____

Paciente

Pesquisador

Pesquisador:

Nelson Francisco Serrão Júnior; Celular: (14) 8115-9979;

e-mail: nelson_fst@hotmail.com

Rua Flávio Benicasa, 207, Bairro Cidade Jardim, Botucatu CEP 18000-000

Orientadores:

Thais Helena Abrahão Thomaz Queluz; Tel:(14) 3882-2969;

e-mail: queluz@fmb.unesp.br

Hugo Hyung Bok Yoo; Tel (14) 3882-2969;

e-mail: hugo@fmb.unesp.br

Disciplina de Pneumologia-Departamento de Clínica Médica-FMB-UNESP

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: _____ Profissão: _____ (se aposentado descreva ocupação anterior)

Grau de instrução: _____ Cidade: _____ Tel: _____ HD: _____

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

1 - Em geral, você diria que sua saúde é:

- a. Excelente
- b. Muito boa
- c. Boa
- d. Ruim
- e. Muito ruim

2 - Comparando sua saúde em geral, há um ano atrás, como você a classifica:

- a. Muito melhor agora do que há um ano atrás
- b. Um pouco melhor agora do que há um ano atrás
- c. Quase a mesma coisa de um ano atrás
- d. Um pouco pior agora do que há um ano atrás
- e. Muito pior agora do que um ano atrás

3 - Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? Respostas: Sim. Dificulta muito (1); Sim. Dificulta um pouco (2); Não. Não dificulta de modo algum (3)

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

4 - Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? Resposta: Sim (1); Não (2)

- a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades _____
- b. Realizou menos tarefas do que gostaria _____
- c. Esteve limitado no seu trabalho ou em outras atividades _____
- d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex: necessitou de um esforço extra) _____

5 - Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? Resposta: Sim (1); Não (2)

- a. Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou outras atividades _____
- b. Realizou menos tarefas do que gostaria _____
- c. Não trabalhou ou não fez qualquer atividade com tanto cuidado como geralmente faz _____

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

- a. De forma nenhuma
- b. Ligeiramente

- c. Moderadamente
- d. Bastante
- e. Extremamente

7 - Quanta dor no corpo você teve durante as últimas quatro semanas?

- a. Nenhuma
- b. Muito leve
- c. Leve
- d. Grave
- e. Muito grave

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

- a. De maneira alguma
- b. Um pouco
- c. Moderadamente
- d. Bastante
- e. Extremamente

9 - Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você ultimamente. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você sente em relação às últimas quatro semanas.

Resposta: Todo o tempo (1)

- A maior parte do tempo (2)
- Uma boa parte do tempo (3)
- Alguma parte do tempo (4)
- Uma pequena parte do tempo (5)
- Nunca (6)

a. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força _____

- b. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa _____
- c. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo _____
- d. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo _____
- e. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia _____
- f. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido _____
- g. Quanto tempo você tem se sentido esgotado _____
- h. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz _____
- i. Quanto tempo você tem se sentido cansado _____

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

- a. Todo o tempo
- b. A maior parte do tempo
- c. Alguma parte do tempo
- d. Uma pequena parte do tempo
- e. Nenhuma parte do tempo

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

Resposta: Definitivamente verdadeiro (1)

- A maioria das vezes verdadeiro (2)
- Não sei (3)
- A maioria das vezes falsa (4)
- Definitivamente falso (5)

a. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas _____

- b. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço _____
- c. Eu acho que minha saúde vai piorar _____
- d. Minha saúde é excelente _____

PACIENTE	Medicação	PACIENTE	Medicação	PACIENTE	Medicação
1	Furosemida PDN AAS Sinvastatina ODP	9	Furosemida AAS Atenolol CaCO3 Citalopram	16	Marevan Furosemida ODP
2	AAS Digoxina Furosemida	10	Ticropidina Anlodipina	17	Marevan Clorana ODP HCTZ
3	Marevan Furosemida ODP	11	Marevan Losartan Digoxina	18	Miflazona Loratadina
4	Marevan Clorana Sulfato Ferroso Complexo B	12	Espironolactona Lasix ODP Omeprazol Lasix Puran	19	Losartana Espironolactona Lasix Marevan ODP Furosemida
5	Nifedipina Clavulin Complexo B Marevan Clorana ODP HCTZ	13	Propanolol Marevan	20	Marevan Losartan Digoxina Espironolactona Lasix
6	Puran T4 Digoxina Verapamil Nifedipina Eutirox Clexane Marevan PDN AAS infantil Ácido Fólico	14	ODP	21	ODP Omeprazol Lasix Puran
7	Miflazona Loratadina	15	Furosemida Marevan Ferrotrat Citoneurin	22	Furosemida Marevan Ferrotrat Citoneurin
8	Losartana Espironolactona Lasix Marevan ODP Furosemida				

PND – Prednisona; AAS – Ácido Acetil Salicílico; ODP – Oxigenoterapia Domicilar Prolongada; HCTZ – Hidroclorotiazida; CaCO₃ – Carbonato de Cálcio.

ANEXO VII

Anexo VII: dados demográficos, clínicos e laboratoriais de todos os pacientes estudados

Pte	S	Idade (anos)	Etiol.	PSAP (mmHg)	PAPM (mmHg)	Tto	Classe Funcional			Força muscular respiratória						DTC6 (m)		
							M0	M1	M2	M0		M1		M2		M0	M1	M2
										Plmax (cm H ₂ O)	PEmax (cm H ₂ O)	Plmax (cm H ₂ O)	PEmax (cm H ₂ O)	Plmax (cm H ₂ O)	PEmax (cm H ₂ O)			
1	M	66	HAPI	82	47	Si	III	II	III	88	163	76	118	76	136	291	279	280
2	M	48	HAPI	110	99	Si	III	III	II	34	44	55	52	53	60	440	430	420
3	F	40	HAPI	53	66	Si	IV	IV	III	75	90	29	42	73	73	340	402	369
4	F	75	HAPI	65	30	Si	II	II	II	46	53	39	49	42	55	457	471	390
5	M	42	HAPI	40	34	Si	III	III	III	89	85	107	163	113	187	450	420	423
6	M	45	HAPI	103	57,7	Si	II	II	II	129	161	117	143	120	173	453	514	510
7	F	20	HAPI	76	44	B	II	I	I	74	77	75	102	81	107	361	432	459
8	F	46	TEPCH	49	32	Si	I	I	I	70	44	85	83	89	104	226	470	516
9	F	70	TEPCH	74	48	Si	II	II	II	51	76	36	84	39	60	238	320	276
10	F	77	TEPCH	90	43	Si	II	II	II	39	77	35	58	45	86	253	240	270
11	M	48	TEPCH	49	83	Si	II	II	I	41	78	75	89	77	90	360	436	426
12	F	44	TEPCH	96	60	Si	III	III	II	66	118	61	114	80	118	354	458	366
13	F	42	TEPCH	75	66	Si	III	III	III	13	94	33	99	25	62	330	310	174
14	F	37	TEPCH	65	50,8	Si	II	I	I	49	105	60	86	56	119	360	442	420
15	F	51	DDTC	80	26	B	III	II	II	31	44	41	52	46	59	303	345	330
16	M	44	DDTC	80	32	B	III	II	III	70	109	87	119	87	119	480	425	375
17	F	35	DDTC	90	65	Si	III	III	III	52	66	42	47	49	73	240	375	330
18	F	52	DDTC	40	43	B	II	II	II	78	112	17	82	49	125	381	360	371
19	F	19	DCC	63	42	BCC	II	II	II	77	99	67	81	67	81	454	510	500
20	F	65	DCC	80	52	Si	III	II	II	40	82	43	66	35	66	288	170	240
21	F	37	DCC	NR	30	B	II	II	II	49	71	59	85	56	85	240	225	210
22	F	58	Sarc.	151	33	B	IV	II	II	35	64	35	76	43	68	180	362	255

B, bosentana; BCC, bloqueador de canal de cálcio; DCC, doença cardíaca congênita; DTC6, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; DDTC, doença difusa do tecido conectivo; Etiol, etiologia; F, Feminino; HAPI, hipertensão arterial pulmonar idiopática; M0, momento 0; M1, momento 1; M2, momento 2; M, masculino; NR, não realizou; Pte, paciente; PAPM, pressão da artéria pulmonar média; PEmax, pressão expiratória máxima; Plmax, pressão inspiratória máxima; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; S, sexo; Sarc, sarcoidose; Si, Sildenafil; TEPCH, tromboembolia pulmonar crônica hipertensiva; Tto, tratamento;

Anexo VIII: dados dos resultados obtidos nos domínios do SF-36 de todos os pacientes estudados

ANEXO VIII

Pte	Capacidade Funcional			Aspecto Físico			Estado Geral de Saúde			Dor			Vitalidade			Aspecto Social			Aspecto Emocional			Saúde Mental		
	MO	M1	M2	MO	M1	M2	MO	M1	M2	MO	M1	M2	MO	M1	M2	MO	M1	M2	MO	M1	M2	MO	M1	M2
1	15	40	65	0	100	0	37	47	80	100	100	84	90	85	60	34	47	11	100	100	33	28	68	52
2	70	70	80	100	25	0	57	57	77	84	100	100	55	80	90	100	100	100	100	100	100	68	88	92
3	5	5	10	25	0	0	30	6	37	31	0	42	20	30	10	34	58	23	0	0	0	36	32	20
4	75	90	80	100	100	100	87	82	82	61	100	61	60	85	85	69	69	100	100	100	100	44	80	72
5	20	10	10	25	0	0	35	20	5	90	33	100	30	0	0	13	68	68	0	33	0	40	52	24
6	75	65	95	25	0	100	52	87	87	100	33	100	85	95	85	100	100	100	100	33	100	64	60	88
7	60	85	65	0	100	100	47	37	47	84	100	100	70	70	70	69	100	82	0	100	67	80	68	68
8	100	100	100	50	100	100	50	87	92	52	100	72	35	80	60	100	100	100	100	100	100	76	76	76
9	40	25	35	25	0	25	87	92	85	100	0	100	45	30	40	34	33	67	33	0	33	88	72	84
10	35	30	25	0	25	0	45	75	47	42	100	41	45	40	65	36	82	67	33	100	100	64	64	84
11	75	80	75	50	25	20	87	55	52	100	100	100	95	85	75	100	100	100	67	100	100	100	92	96
12	15	20	40	0	25	50	65	72	92	84	67	100	50	20	95	0	49	89	33	67	33	64	80	96
13	35	35	10	0	50	0	72	72	40	51	0	100	65	65	40	46	68	46	0	0	0	56	68	76
14	80	75	75	0	100	100	100	92	92	72	100	100	75	60	60	100	100	100	100	100	100	80	84	84
15	25	80	70	0	75	100	72	92	92	22	100	72	35	80	75	67	100	100	33	100	100	56	84	84
16	25	25	20	0	0	0	65	35	15	72	100	72	30	55	10	58	100	34	0	100	100	52	80	72
17	40	35	30	0	0	0	37	47	52	61	0	100	45	40	50	23	34	49	0	0	0	45	68	28
18	50	45	20	25	100	0	47	47	42	62	0	12	5	15	10	56	100	69	33	0	0	16	20	0
19	65	90	95	0	25	100	52	62	57	100	33	84	40	40	55	58	93	71	0	33	0	68	60	72
20	25	30	40	50	25	0	30	62	72	42	33	61	40	45	40	47	34	34	0	33	0	40	32	40
21	25	20	40	0	0	0	32	35	32	22	33	61	35	40	50	46	24	68	0	33	0	68	48	52
22	25	30	80	0	0	0	45	52	55	61	0	62	50	80	65	69	23	58	0	0	100	60	76	80

M0, momento 0; M1, momento 1; M2, momento 2; Pte. paciente;

Fis.
Proc.
Rub.

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa "CORRELAÇÕES CLÍNICAS E SIGNIFICÂNCIA PROGNÓSTICA DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR E DE DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS" aprovado pelo CEP em 03/11/2008 teve seu título alterado para "AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA, FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E DISTÂNCIA PERCORRIDA NO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR SOB TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO" sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

08:26 06/03/2012 00000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Botucatu, 05/03/12.

Nome/Assinatura do(a) aluno(a): NELSON FRANCISCO SERRÃO JÚNIOR

Nome/Assinatura do(a) orientador (a): THAIS HELENA ABRAÃO THOMAZ QUELUZ

Programa de Pós Graduação em **FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA**

OBS.: Preencher formulário em 2 vias e protocolar no respectivo C.T.P.