

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas**

**DISSERTAÇÃO**

UMA ANÁLISE DO PAPEL DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA OXIMETRIA DE  
PULSO DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS NA  
PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO  
PULMONAR PRÉ-CAPILAR

Rafaela Bernardo Gerson

Porto Alegre, 2023

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas**

UMA ANÁLISE DO PAPEL DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA OXIMETRIA DE  
PULSO DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS NA  
PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO  
PULMONAR PRÉ-CAPILAR

Rafaela Bernardo Gerson

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Marli Maria Knorst

Porto Alegre, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Gerson, Rafaela Bernardo  
UMA ANÁLISE DO PAPEL DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA  
OXIMETRIA DE PULSO DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DOS  
SEIS MINUTOS NA PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES  
COM HIPERTENSÃO PULMONAR PRÉ-CAPILAR / Rafaela  
Bernardo Gerson. -- 2023.  
92 f.  
Orientadora: Marli Maria Knorst.

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

1. Hipertensão pulmonar . 2. Teste da caminhada de  
6 minutos. 3. Oximetria. I. Knorst, Marli Maria,  
orient. II. Título.

## SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS.....	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT .....	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	16
2.1 Hipertensão pulmonar.....	16
2.1 Introdução.....	16
2.1.1 Definição hemodinâmica .....	16
2.1.2 Classificação clínica.....	18
2.1.2.1 Hipertensão arterial pulmonar.....	19
2.1.2.2 Hipertensão pulmonar secundária à doença cardíaca esquerda.....	20
2.1.2.3 Hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar e/ou hipóxia.....	21
2.1.2.4 Hipertensão pulmonar secundária à obstrução vascular crônica por tromboembolismo ou trombose in situ das artérias pulmonares.....	21
2.1.2.5 Hipertensão pulmonar com mecanismos indeterminados e/ou multifatoriais.....	22
2.1.2.6 Hipertensão pulmonar pré e pós capilar combinada.....	22
2.1.3 Avaliação clínica .....	22
2.1.3.1 Diagnóstico.....	22
2.1.3.2 Prognóstico e mortalidade.....	24
2.1.3.3 Estratificação de risco.....	24
2.1.4 Tratamento.....	29
2.2.1 Teste da caminhada de seis minutos.....	30

2.2.2 Monitorização por oximetria de pulso.....	33
2.2.3 Papel do TC6m na hipertensão pulmonar .....	34
3. JUSTIFICATIVA.....	36
4. OBJETIVOS .....	37
4.1 Objetivo primário.....	37
4.2 Objetivos secundários.....	37
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	38
6. ARTIGO CIENTÍFICO.....	47
7. CONCLUSÕES.....	81
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
9. ANEXO.....	83

## LISTA DE QUADROS

### REFERENCIAL TEÓRICO

<b>Quadro 1.</b> Definição hemodinâmica da hipertensão pulmonar.....	<b>17</b>
<b>Quadro 2.</b> Classificação clínica de hipertensão pulmonar atualizada em 2018 pelo <i>World Symposium of Pulmonary Hypertension</i> .....	<b>18</b>
<b>Quadro 3.</b> Avaliação de risco em hipertensão pulmonar arterial (modelo de três estratos) .....	<b>26</b>
<b>Quadro 4.</b> Classe funcional (CF) da Organização Mundial de Saúde (OMS) para pacientes com hipertensão pulmonar.....	<b>27</b>
<b>Quadro 5.</b> Grau de recomendação do teste de caminhada dos seis minutos nas diferentes indicações clínicas.....	<b>32</b>

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

<b>Tabela 1.</b> Distribuição dos pacientes entre os grupos de hipertensão pulmonar.....	<b>69</b>
<b>Tabela 2.</b> Características da população.....	<b>70</b>
<b>Tabela 3.</b> Resultado dos testes da caminhada.....	<b>71</b>
<b>Tabela 4.</b> Análise multivariável utilizando o método de Regressão de Cox para predição de mortalidade .....	<b>74</b>

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO

<b>Figura 1.</b> Diagrama dos pacientes arrolados no estudo.....	<b>68</b>
<b>Figura 2.</b> Sobrevida em 3 anos (Kaplan-Meier) dessaturadores no nadir <i>versus</i> não dessaturadores no nadir.....	<b>72</b>
<b>Figura 3.</b> Sobrevida (Kaplan-Meier) dessaturadores no final <i>versus</i> não dessaturadores final.....	<b>73</b>
<b>Figura 4.</b> Sobrevida (Kaplan-Meier) dessaturadores no nadir 20 <i>versus</i> não dessaturadores no nadir 20.....	<b>75</b>
<b>Figura 5.</b> Sobrevida (Kaplan-Meier) dessaturadores no final <i>versus</i> não dessaturadores final excluindo pacientes com esclerose sistêmica .....	<b>76</b>
<b>Figura 6.</b> Sobrevida (Kaplan-Meier) dessaturadores ao final <i>versus</i> não dessaturadores entre pacientes que não utilizaram oxigênio no TC6m.....	<b>77</b>
<b>Figura 7.</b> Sobrevida em 1 ano (Kaplan-Meier) pacientes que caminharam uma distância maior ou igual a 440 metros <i>versus</i> menor que 440 metros.....	<b>78</b>
<b>Figura 8.</b> Sobrevida em 1 ano (Kaplan-Meier) pacientes que caminharam uma distância maior ou igual a 165 metros <i>versus</i> menor que 165 metros.....	<b>79</b>
<b>Figura 9.</b> Sobrevida (Kaplan-Meier) pacientes que fizeram pausa durante o teste da caminhada de 6 minutos <i>versus</i> os que não fizeram pausa.....	<b>80</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- AD** - átrio direito
- ATS** - *American Thoracic Society*
- BNP** - peptídeo natriurético tipo-B
- CF** - classe funcional
- DC** - débito cardíaco
- DP** - derrame pericárdico
- DPI** - doença pulmonar intersticial
- DPOC** - doença pulmonar obstrutiva crônica
- ERS** - *European Respiratory Society*
- ES** - esclerose sistêmica
- FEVD** - fração de ejeção do ventrículo direito
- FC** - frequência cardíaca
- HAP** - hipertensão arterial pulmonar
- HIV** - infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
- HP** - hipertensão pulmonar
- HPTEC** - hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
- IVDFVD** – índice de volume diastólico final do ventrículo direito
- IVS** - índice de volume sistólico
- IC** - intervalo de confiança
- ICC** - insuficiência cardíaca congestiva
- NT-proBNP** - porção N-terminal do péptido natriurético tipo B
- OMS** - Organização Mundial de Saúde
- PMAP** - pressão média na artéria pulmonar
- POAP** - pressão de oclusão da artéria pulmonar
- PSAP** - pressão sistólica da da artéria pulmonar
- O<sub>2</sub>** - oxigênio
- RVP** - resistência vascular pulmonar
- SpO<sub>2</sub>** - saturação de oxigênio pela oximetria de pulso
- SvO<sub>2</sub>** - saturação venosa mista de oxigênio
- TAPSE** - excursão sistólica do plano do anel tricúspide
- TECP** - teste de exercício cardiopulmonar

**TC6m** - teste da caminhada de seis minutos

**VEF<sub>1</sub>** - volume expiratório forçado no primeiro segundo

**VE/VCO<sub>2</sub>** - equivalente ventilatório de dióxido de carbono

**VO<sub>2</sub>** – consumo de oxigênio

**WSPH** - simpósio mundial de hipertensão pulmonar

## RESUMO

**Introdução:** O teste da caminhada de seis minutos (TC6m) é um teste de fácil execução e baixo custo, que tem papel importante na avaliação e seguimento dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar com implicação prognóstica bem estabelecida. Além da distância percorrida, o teste avalia a presença de dessaturação durante a realização de exercício submáximo. A última diretriz da ATS/ERS de padronização do TC6m recomenda a monitorização contínua da oximetria durante o teste, alegando maior sensibilidade na detecção de dessaturação induzida pelo exercício, porém a utilidade dessa prática ainda não está bem estabelecida. **Objetivo:** Comparar sobrevida em 3 anos de pacientes com hipertensão pulmonar pré-capilar que dessaturam durante o TC6m utilizando a SpO<sub>2</sub> mais baixa durante o teste (nadir) e utilizando a SpO<sub>2</sub> ao final do teste com os pacientes que não dessaturam durante o TC6m e avaliar fatores associados com mortalidade. **Métodos:** Coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de hipertensão pulmonar grupo 1 e grupo 4 que realizaram TC6m com monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> durante os anos 2015 a 2019. Realizada revisão no prontuário médico das informações clínicas, exames complementares e seguimento para obtenção do desfecho clínico (estado de vida). Indivíduos sem informações de seguimento disponíveis no prontuário foram contatados por telefone e consultados dados de mortalidade da Central de Registro Civil do Estado do Rio Grande do Sul. O cálculo da sobrevida foi feito pelo método de Kaplan-Meier e para a análise de fatores associados com a mortalidade foi utilizado o método de regressão de Cox. **Resultados:** Noventa e dois pacientes foram incluídos na coorte. Do total, 25% da amostra apresentou critérios de dessaturação durante o teste, que não foi detectada ao utilizar a SpO<sub>2</sub> final. Ocorreram 23 óbitos durante o seguimento, 29% dos que dessaturaram no final, 13% dos que dessaturaram apenas no nadir e 25% dos que não dessaturaram, não atingindo diferença estatisticamente significativa de mortalidade entre os grupos. Mesmo com ajustes para confundidores como idade, classe funcional, peptídeo natriurético tipo-B e distância percorrida, não houve diferença de mortalidade entre os grupos. Pausar o TC6m e uma menor distância percorrida (<165 m) e níveis de aumentados de BNP foram marcadores de pior prognóstico. Caminhar mais de 440 m se associou com melhor sobrevida. **Conclusão:** O estudo

corrobora que a monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> aumenta a sensibilidade para detecção de dessaturação ao esforço, porém o achado de dessaturação com a saturação nadir não foi um marcador de maior mortalidade.

**Palavras-chave:** Teste de caminhada de 6 minutos; Oximetria; Hipóxia; Sobrevida; Hipertensão Pulmonar.

# AN ANALYSIS OF THE ROLE OF CONTINUOUS PULSE OXIMETRY MONITORING DURING THE SIX-MINUTE WALK TEST IN PREDICTING MORTALITY IN PATIENTS WITH PRECAPILLARY PULMONARY HYPERTENSION

## ABSTRACT

**Introduction:** The six-minute walk test (6MWT) is an easy and inexpensive test that has an important role in the evaluation and follow-up of patients with pulmonary hypertension. The distance walked during the test has well-established prognostic implications. The test can also evaluate the presence of desaturation during submaximal exercise. The most recent ATS/ERS guideline for the standardization of the 6MWT recommends continuous monitoring of oximetry during the test, claiming greater sensitivity in detecting exercise-induced desaturation, but the usefulness of this practice has not been well established. **Objective:** To compare the survival of patients with pre-capillary pulmonary hypertension who desaturate at the 6MWT using the lowest SpO<sub>2</sub> during continuous monitoring (nadir SpO<sub>2</sub>), who desaturate using only the SpO<sub>2</sub> at the end of the test and those who do not desaturate during the 6MWT and to evaluate characteristics associated with mortality. **Methods:** A retrospective cohort of patients diagnosed with pulmonary hypertension group 1 and group 4 who underwent a 6MWT with continuous SpO<sub>2</sub> monitoring at the Pulmonary Physiology Unit of the Pulmonology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre during the years 2015, 2016, 2017, 2018 and 2019. A review was carried out in the medical record of clinical information, complementary exams and follow-up to obtain the clinical outcome (state of life). Individuals who did not have follow-up information available in their medical records were contacted by telephone. Survival was calculated using the Kaplan-Meier method and the Cox regression method was used to analyze factors associated with mortality. **Results:** Ninety-two patients were included in the cohort. In the sample, 25% of the individuals presented criteria for desaturation using the lowest SpO<sub>2</sub> during the test (nadir), which was not detected when using the final SpO<sub>2</sub>. There were 23 deaths during the 3 year follow-up, 29% of which desaturated at the end, 13% of which desaturated only at the nadir and 25% of which did not desaturate, with no statistically significant difference between the

groups. Even with adjustments for confounders such as age, functional class, B-type natriuretic peptide and distance walked, there was no difference in mortality. Pausing during the 6MWT and a shorter distance covered were markers of worse prognosis. **Conclusion:** The study corroborates that continuous monitoring of SpO<sub>2</sub> increases the sensitivity for detecting desaturation on exertion, however the finding of desaturation with the nadir saturation was not a marker of worst survival.

**Keywords:** 6-Minute Walk Test; Oximetry; Hypoxia; Survival; Hypertension, Pulmonary.

## 1. INTRODUÇÃO

A circulação pulmonar em pessoas híidas é um sistema de baixa pressão, baixa resistência, alta complacência e alto fluxo sanguíneo. Em condições fisiológicas, elevações no débito cardíaco (DC) não levam a um aumento significativo da pressão na circulação pulmonar pois há uma redução da resistência vascular pulmonar (RVP) compensatória, o que ocorre através da distensão das artérias pulmonares, que apresentam alta complacência e mantêm a capacidade de vasodilatação. Pacientes com hipertensão pulmonar (HP) pré-capilar apresentam remodelamento arterial, obstrução vascular e vasoconstrição gerando redução da complacência vascular, aumento da pressão arterial pulmonar e da RVP. (Grippi MA *et al*, 2023) Estas alterações acarretam em aumento de pós-carga no ventrículo direito (VD) que com a progressão da doença resulta em insuficiência cardíaca direita. Durante o esforço há o aumento do DC devido a maior demanda de oxigênio pelos tecidos, aumentando a sobrecarga do VD. (Vallerand JR *et al*, 2019) A intolerância ao exercício é frequentemente o primeiro sintoma da HP e com a progressão da doença há uma redução na tolerância a esforços cada vez menores. (Humbert M *et al*, 2023)

O teste da caminhada de seis minutos (TC6m) é um exame de fácil realização que avalia a capacidade de exercício submáximo sem necessitar de aparelhos de alta complexidade. (Agarwala P *et al*, 2020) A distância percorrida durante o teste é uma das nove variáveis utilizadas em calculadoras de estratificação de risco de deterioração clínica e de mortalidade pela *European Respiratory Society* (ERS) (Humbert M *et al*, 2023). A diretriz recomenda a realização do TC6m na avaliação inicial do paciente com hipertensão arterial pulmonar (HAP), a cada 3 a 6 meses ou antes em caso de piora sintomática ou mudança da terapêutica. Apesar destas ferramentas de estratificação de risco terem sido utilizadas inicialmente apenas para pacientes com HAP, estudos recentes demonstraram que estas ferramentas também podem ser úteis para predizer risco de mortalidade em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) não operáveis ou com HP residual pós tromboendarterectomia. (Delcroix M *et al*, 2018, Humbert M *et al*, 2019) A presença de dessaturação no TC6m não faz parte dos escores de mortalidade na HP, porém em um estudo prospectivo com 34 pacientes com HAP não tratada observou-se que

cada redução percentual na saturação de oxigênio durante o TC6m estava associada a um aumento de 26% no risco de mortalidade e pacientes com dessaturação de O<sub>2</sub> maior do que 10% apresentaram um aumento de quase 3 vezes na mortalidade em 5 anos de acompanhamento. (Paciocco G *et al*, 2001)



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Introdução

A circulação pulmonar é usualmente um sistema de baixa pressão e alto fluxo sanguíneo, mantendo uma baixa resistência e alta complacência. (Waxman AB, 2012; Grippi MA *et al*, 2023) O aumento da pressão na circulação pulmonar leva a um aumento da pós-carga do VD. A persistência deste aumento de pressão arterial ocasiona inicialmente hipertrofia do VD com sua posterior dilatação e falência funcional. A HP pode ser encontrada em diversas doenças - pulmonares, cardíacas, sistêmicas e infecciosas. Para seguimento e manejo desta alteração é necessária a definição de sua etiologia, porém, independente da doença de base, a presença de HP está associada com maior gravidade e aumento de mortalidade. Estima-se que a prevalência mundial de HP seja em torno de 1%, podendo chegar a 10% na população acima de 65 anos. (Hoepfer MM *et al*, 2016)

#### 2.1.1 Definição hemodinâmica

Desde o 6º Simpósio Mundial em Hipertensão Pulmonar (*World Symposium on Pulmonary Hypertension*) em 2018 o conceito de HP foi alterado, sendo atualmente definida quando a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) encontra-se acima de 20 mmHg no repouso. (Simonneau G *et al*, 2019) Anteriormente a definição de HP considerava uma PMAP maior ou igual a 25 mmHg, sendo este parâmetro utilizado nos estudos realizados até então. A definição foi alterada após uma revisão da literatura (Kovacs G *et al*, 2009) demonstrar que a média da PMAP em indivíduos saudáveis é  $14.0 \pm 3.3$  mmHg, sendo 20mmHg o equivalente a dois desvios padrões acima da média. Além disso, estudos demonstraram que indivíduos com PMAP acima de 20mmHg apresentam pior capacidade física, aumento de hospitalizações e maior mortalidade quando comparados com pacientes com PMAP menores. O risco é progressivamente maior quanto maior a PMAP. (Maron BA *et al*, 2016; Douschan P *et al*, 2018; Kolte D *et al*, 2018)

Para diagnóstico e classificação da HP é necessária a avaliação hemodinâmica por cateterismo cardíaco direito para mensuração da PMAP e também da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), esta última utilizada para estimar a pressão venosa da circulação pulmonar. Com estes dados temos a classificação hemodinâmica da hipertensão pulmonar (**Quadro 1**). A HP é devida a mecanismo pré-capilar quando há aumento da PMAP com RVP e POAP baixa; mecanismo pós-capilar há aumento da PMAP e POAP com RVP baixa; e combinação de mecanismos pré e pós-capilar quando há elevação das três medidas.

**Quadro 1.** Definição hemodinâmica da hipertensão pulmonar

Definição	Características hemodinâmicas
Hipertensão pulmonar pré-capilar	PMAP > 20 mmHg POAP ≤15 mmHg RVP >2 WU
Hipertensão pulmonar pós-capilar isolada	PMAP > 20 mmHg POAP > 15 mmHg RVP ≤2 WU
Hipertensão pulmonar combinada pré e pós-capilar	PMAP > 20 mmHg POAP > 15 mmHg RVP > 2 WU

Adaptado da referência Humbert M *et al*, 2023

A RVP é calculada através da fórmula  $(PMAP - POAP)/DC$ . Dessa forma, a RVP encontra-se normal nos casos de HP pós-capilar isolada e também nos casos em que o aumento da PMAP é secundário ao aumento do DC (como nos pacientes com hipertireoidismo e em hepatopatas com hiperfluxo). O significado clínico de uma PMAP aumentada com POAP e RVP normais não é bem estabelecido, sendo este achado descrito como HP não classificável. (Humbert M *et al*, 2023)

## 2.1.2 Classificação clínica

Os pacientes com HP são classificados em cinco grupos de acordo com suas características hemodinâmicas e achados fisiopatológicos. (**Quadro 2**) (Humbert M *et al*, 2023)

**Quadro 2.** Classificação clínica de hipertensão pulmonar atualizada em 2018 pelo *World Symposium of Pulmonary Hypertension*

<b>1. Hipertensão arterial pulmonar</b>
1.1. Idiopática
1.1.1 Não respondedores ao teste de vasorreatividade
1.1.2 Respondedores agudos ao teste de vasorreatividade
1.2. Hereditária
1.3. Associada a fármacos e toxinas
1.4. Associada com
1.4.1. Doenças do tecido conectivo
1.4.2. Infecção pelo HIV
1.4.3. Hipertensão portal
1.4.4. Doença cardíaca congênita
1.4.5. Esquistossomose
1.5. HAP com comprometimento venoso/capilar proeminente
1.6. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
<b>2. Hipertensão pulmonar secundária à doença cardíaca esquerda</b>
2.1. Hipertensão pulmonar secundária à insuficiência cardíaca com FEVE preservada
2.2. Hipertensão pulmonar secundária à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida
2.3. Doença valvar
2.4. Condições cardíacas congênitas/adquiridas que causam hipertensão pulmonar pós-capilar

<b>3. Hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar e/ou hipóxia</b>
3.1. Doença pulmonar obstrutiva ou enfisema
3.2. Doença pulmonar restritiva
3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
3.4. Síndromes de hipoventilação
3.5. Hipóxia sem doença pulmonar (alta altitude)
3.6. Doenças pulmonares do desenvolvimento
<b>4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica e outras obstruções da artéria pulmonar</b>
4.1. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
4.2. Outras obstruções da artéria pulmonar
<b>5. Hipertensão pulmonar com mecanismos indeterminados e/ou multifatoriais</b>
5.1. Doenças hematológicas
5.2. Doenças sistêmicas
5.3 Doenças metabólicas
5.4. Insuficiência renal crônica dialítica e não dialítica
5.5. Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar
5.6. Mediastinite fibrosante

Adaptado da referência Humbert M *et al*, 2023.

### 2.1.2.1 Hipertensão arterial pulmonar

Os pacientes do grupo 1 apresentam HAP, caracterizada pelo remodelamento das artérias e arteríolas pulmonares, no qual ocorre hiperplasia e hipertrofia das camadas adventícias, médias e íntima e surgimento de lesões plexiformes, dilatações aneurismáticas em pequenas artérias e arteríolas e oclusão do lúmen por miofibroblastos e matrizes proteicas. Associado ao remodelamento há vasoconstrição causado por uma redução na produção de vasodilatadores pelas

células endoteliais; trombose *in situ* ocluindo pequenos vasos; e aumento da rigidez da parede arterial por aumento da matriz extracelular, ocasionando o aumento na RVP. (Humbert M *et al*, 2004) O remodelamento pode ser secundário a drogas, a doenças do tecido conjuntivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão portal, cardiopatia congênita e esquistossomose, como também pode ser hereditário ou idiopático. (Grippi MA *et al*, 2023)

A HAP é uma doença com uma prevalência de 25 casos por milhão de habitantes no mundo ocidental, com incidência anual de 2 a 5 casos por milhão. (Hassoun PM, 2021) Cerca de 50% dos pacientes deste grupo apresentam HAP idiopática. As outras causas mais frequentes são HAP secundária à doença do tecido conjuntivo, à cardiopatia congênita e à hipertensão porto pulmonar. (Humbert M *et al*, 2006) A HAP é uma doença progressiva que leva à falência do VD, sendo esta a principal causa de mortalidade entre os pacientes. (Hoepfer MM *et al*, 2017) Houve um importante avanço no tratamento da HAP nos últimos anos, porém ainda há um atraso entre o início de sintomas e o diagnóstico, 27 meses no registro francês e 34 meses no registro norte americano. A consequência disso é que muitos pacientes recebem o tratamento quando a doença já se apresenta em um estágio avançado. (Humbert M *et al*, 2006, Escribano-Subias P *et al*, 2012 Strange G *et al*, 2013)

#### **2.1.2.2 Hipertensão pulmonar secundária à doença cardíaca esquerda**

A HP secundária à doença cardíaca esquerda é definida hemodinamicamente pelo achado de HP pós-capilar. Ela ocorre pelo aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, causado por disfunção ventricular esquerda ou por disfunção valvar, que é retrogradamente transmitido para a circulação venosa pulmonar, sem aumento da RVP. Esta é a causa mais prevalente de HP no mundo, correspondendo a cerca de 65 a 80% dos casos. (Rosenkranz S *et al*, 2016)

A persistente elevação da pressão na circulação venosa pode causar vasoconstrição excessiva e remodelamento arterial pulmonar secundário aumentando também a RVP. Quando isso ocorre, temos a HP combinada pré e pós-capilar.

### **2.1.2.3 Hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar e/ou hipóxia**

A causa mais frequente de HP pré-capilar é a secundária a doenças pulmonares crônicas e hipoxemia, sendo um achado frequente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença pulmonar intersticial (DPI) e síndromes de hipoventilação. (Wijeratne DT *et al*, 2018) A hipoxemia crônica induz uma vasoconstrição que, associada com alterações mecânicas secundárias, como aumento da pressão intratorácica, resulta em aumento da RVP.

### **2.1.2.4 Hipertensão pulmonar secundária à obstrução vascular crônica por tromboembolismo ou trombose in situ das artérias pulmonares**

Os pacientes do grupo 4 apresentam HP secundária à obstrução vascular crônica por tromboembolismo ou trombose in situ das artérias pulmonares, também chamada de HPTEC. A incidência de HPTEC após o diagnóstico de embolia pulmonar é variável entre os estudos. Uma meta-análise de 2017 encontrou uma incidência de 3% de HPTEC em sobreviventes de tromboembolismo pulmonar. (Ende-Verhaar YM *et al*, 2017)

O aumento da PMAP e RVP ocorre pela obstrução mecânica do sistema vascular pulmonar pelos trombos reduzindo assim o leito vascular pulmonar, mas também por arteriopatia por hiperfluxo nos vasos não afetados. (Fernandes CJCS *et al*, 2022) O diagnóstico é feito quando há o achado de aumento da PMAP associado com a identificação de obstruções vasculares persistentes através de cintilografia pulmonar perfusional e/ou de angiotomografia pulmonar. Esses exames devem ser feitos em pacientes durante a investigação da causa primária de HP ou naqueles que, após um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo e pelo menos 3 meses de tratamento com anticoagulante, ainda mantêm sintomas.

### **2.1.2.5 Hipertensão pulmonar com mecanismos indeterminados e/ou multifatoriais**

Por fim, o grupo 5 agrupa doenças que causam HP pré-capilar por mecanismos pouco compreendidos, como por exemplo: HP secundária à doenças hematológicas, como anemia falciforme; metabólicas, como doenças de depósito de glicogênio; sistêmicas, como sarcoidose; doença renal crônica; e mediastinite fibrosante.

### **2.1.2.6 Hipertensão pulmonar pré e pós-capilar combinada**

Todos os grupos podem apresentar componentes pré e pós-capilar contribuindo para a elevação da PMAP, e alguns pacientes, especialmente os mais idosos ou pacientes com doenças do tecido conjuntivo, podem apresentar mais de um fator contribuinte para a HP. A classificação deve ser baseada no mecanismo fisiopatológico predominante. Pacientes com HAP, HPTEC, outras formas de HP graves ou nos casos em que haja dúvida sobre a classificação devem ser encaminhados para centros de HP para confirmação e seguimento dos pacientes. (Humbert M *et al*, 2023)

## **2.1.3 Avaliação clínica**

### **2.1.3.1 Diagnóstico**

Os sinais e sintomas da HP são inespecíficos, sendo a dispneia aos esforços o sintoma mais comum na sua apresentação. Fadiga, dor torácica, palpitações, síncope, hemoptise e edema periférico são outros sintomas vistos durante a progressão da doença. (Humbert M *et al*, 2023) No exame físico alterações sugestivas de HP são presença de sopro de regurgitação tricúspide, hiperfonese da segunda bulha pulmonar e sinais de insuficiência cardíaca direita, com turgência jugular e edema de membros inferiores. Também devem ser investigados sinais de doenças que podem cursar com HP, como por exemplo telangiectasias, icterícia e hepatomegalia em hepatopatias e presença de fenômeno de Raynaud e

esclerodactilia em doenças reumatológicas. (Hassoun PM, 2021)

O ecocardiograma é um exame não invasivo que permite estimar a pressão sistólica na artéria pulmonar (PSAP), sendo um importante exame de *screening* na suspeita de HP. Frequentemente, a investigação de HP inicia pelo achado ocasional de aumento da PSAP em um exame realizado por outro motivo. (Grippi MA *et al*, 2023) O método ainda auxilia na investigação da etiologia da HP, avaliando a presença de doença cardíaca esquerda, que é a principal causa de HP, e também na avaliação de gravidade através da visualização ou não de derrame pericárdico e sinais de disfunção de VD.

Quando há suspeita de HP é necessário diferenciar as causas mais comuns (grupo 2 e grupo 3) das causas mais graves (grupo 1 e grupo 4), as quais exigem avaliação em centros especializados no manejo do paciente com HP. Tanto o grupo 1 quanto o grupo 4 apresentam tratamentos específicos para a HP, diferentemente do grupo 2, 3 e 5 em que o tratamento é voltado para a doença de base. (Humbert M *et al*, 2023)

A investigação de etiologias do grupo 3 (doenças pulmonares e/ou hipoxemia) inclui gasometria arterial, radiografia e tomografia computadorizada do tórax. Provas de função pulmonar completas, incluindo espirometria e volumes pulmonares, também auxiliam na avaliação de doenças pulmonares restritivas e obstrutivas. Além disso, deve-se realizar difusão pulmonar, a qual encontra-se tipicamente reduzida na HAP e em casos avançados de DPOC e fibrose pulmonar idiopática, por exemplo. Caso haja suspeita clínica, a investigação de apneia obstrutiva do sono também deve ser realizada.

Para a investigação inicial de HPTEC e outras etiologias do grupo 4, a realização de cintilografia ventilatória e perfusional é essencial. Já para a avaliação de causas de HAP, também devem ser solicitados exames séricos com hemograma, avaliação metabólica, pesquisa de HIV, provas auto-imunes e função hepática. (Hassoun PM, 2021)

A confirmação do achado de HP no ecocardiograma é realizada através do cateterismo direito, o padrão ouro para o diagnóstico de HP, exame também necessário para definir o tipo de HP (pré-capilar, pós-capilar ou combinada), e para



auxiliar na estratificação de risco. (Humbert M *et al*, 2023)

### **2.1.3.2 Prognóstico e mortalidade**

Apesar de ainda ser uma doença com mau prognóstico, a sobrevida na HAP aumentou consideravelmente com o surgimento de novos tratamentos e com o uso em associação destas terapias. Pacientes não tratados apresentavam uma sobrevida em torno de 2 a 3 anos após o diagnóstico, e atualmente a HAP apresenta uma sobrevida geral entre 6 a 10 anos. (Galiè N *et al*, 2019; Pitre T *et al*, 2022)

Tonelli AR *et al* (2013) analisaram as causas de morte em pacientes com HAP de uma clínica de HP entre os anos de 2008 e 2012 observaram que 44% dos óbitos ocorreram por falência ventricular direita ou morte súbita. Em outros 44% dos pacientes a HAP contribuiu, mas não foi a principal causa do óbito e em apenas 8,3% dos casos a HAP não contribuiu com a causa de óbito. O percentual de casos em que a HAP é a causa direta de morte é maior quanto maior for a estratificação de risco do paciente, sendo a causa óbito em 38% dos pacientes de baixo risco e 63% dos pacientes de alto risco. (Hoeper MM *et al*, 2017)

Um registro britânico avaliou a diferença de sobrevida entre os grupos de pacientes com HP. A média de sobrevida em 3 anos foi de 68% para HAP e 71% para HPTEC. (Hurdman J *et al*, 2012)

### **2.1.3.3 Estratificação de risco**

A estratificação de risco é fundamental para pacientes com HAP e HPTEC pois ajuda a determinar a gravidade da doença e a avaliação de progressão ou de estabilidade da doença. (Delcroix M *et al*, 2018, Humbert M *et al*, 2019) Na primeira avaliação deve ser realizada a estratificação de risco e mortalidade utilizando o modelo de três níveis da ERS (**Quadro 3**). A estratificação implica diretamente no tratamento do paciente, sendo um dos parâmetros usados para realizar associação de medicamentos ou mudanças para tratamentos endovenosos. O alvo do tratamento é atingir os valores contemplados como baixo risco, em que a

mortalidade estimada em um ano é menor do que 5%. Em uma análise do registro europeu COMPERA de pacientes com HAP foi encontrada uma mortalidade de 29% em 5 anos, sendo a falência de VD a causa de morte em 38% dos pacientes de baixo risco, 54% dos pacientes com risco intermediário e 63% dos pacientes de alto risco. (Hoeper MM *et al*, 2017)

**Quadro 3.** Avaliação de risco em hipertensão pulmonar arterial (modelo de três estratos)

Determinantes de prognóstico (mortalidade estimada em 1 ano)	Baixo risco (<5%)	Risco intermediário (5-20%)	Alto risco (>20%)
Sinais de insuficiência cardíaca direita	Ausente	Ausente	Presente
Progressão de sintomas e manifestações clínicas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionais	Repetidas
Classe funcional OMS	I, II	III	IV
Distância percorrida no TC6m	>440m	165-440m	<165m
Teste de exercício cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> de pico >15 mL/min/kg (>65% predito) VE/VCO <sub>2</sub> slope < 36	VO <sub>2</sub> de pico 11–15 mL/min/kg (35–65% predito) VE/VCO <sub>2</sub> slope 36–44	VO <sub>2</sub> de pico <11 mL/min/kg (<35% predito) VE/VCO <sub>2</sub> slope >44
Biomarcadores (BNP ou NT-proBNP)	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Ecocardiograma	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> TAPSE/PSAP >0.32 mm/mmHg Ausência de DP	Área AD 18–26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PSAP 0.19–0.32 mm/mmHg Mínimo DP	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PSAP <0.19 mm/mmHg DP moderado ou volumoso
Ressonância magnética cardíaca	FEVD >54% IVS > 40 mL/m <sup>2</sup> IVDFVD < 42 mL/m <sup>2</sup>	FEVD 37–54% IVS 26–40 mL/m <sup>2</sup> IVDFVD 42–54 mL/m <sup>2</sup>	FEVD 37% IVS < 26 mL/m <sup>2</sup> IVDFVD > 54 mL/m <sup>2</sup>
Hemodinâmica	Pressão do AD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup> IVS >38m/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Pressão do AD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 L/min/m <sup>2</sup> IVS 31-38m/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	Pressão do AD > 14 mmHg IC < 2.0 L/min/m <sup>2</sup> IVS <31m/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Adaptado de Humbert *et al*, 2023.

AD - átrio direito; BNP - peptídeo natriurético tipo-B; DP - derrame pericárdico; FEVD - Fração de ejeção do ventrículo direito; IVS - índice de volume sistólico; NT-proBNP - porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; PSAP - Pressão sistólica da da artéria pulmonar, IVDFVD –índice de volume diastólico final do ventrículo direito; SvO<sub>2</sub> - saturação venosa mista de oxigênio; TAPSE -

Excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TC6m - Teste de caminhada de seis minutos; VE/VCO<sub>2</sub> - equivalente ventilatório de dióxido de carbono; VO<sub>2</sub> – consumo de oxigênio

Entre as variáveis de prognóstico há a avaliação funcional da Organização Mundial de Saúde (**Quadro 4**). A classificação é baseada na classificação da *New York Heart Association* para insuficiência cardíaca, sendo adaptada para pacientes com HP no Simpósio Mundial de HP em 1998. (Rich S, 1998) Os pacientes são classificados em uma de quatro classes funcionais de acordo com o grau de limitação aos esforços, dado pela presença de sintomas de HP durante atividade física. Quanto mais sintomático, maior a classe funcional e pior o prognóstico da doença. Também é avaliada a presença ou não de síncope, velocidade de progressão dos sintomas, sinais de insuficiência cardíaca direita e resultados de exames complementares.

**Quadro 4.** Classe funcional da Organização Mundial de Saúde para pacientes com hipertensão pulmonar

CF I	Sem limitação de atividade física. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CF II	Leve limitação de atividade física. Confortáveis no repouso. Atividades físicas usuais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CF III	Importante limitação de atividade física. Confortáveis no repouso. Atividades físicas que demandam menos esforços do que o habitual causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
CF IV	Não conseguem realizar qualquer atividade física sem sintomas. Paciente com sinais manifestos de insuficiência cardíaca direita. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes mesmo no repouso.

Adaptado de Rich S, 1998. CF - classe funcional; OMS – Organização Mundial da Saúde

Na avaliação hemodinâmica o aumento da área do átrio direito (AD), a redução do índice cardíaco e do índice de volume sistólico e uma menor saturação mista de oxigênio são fatores de pior prognóstico. (Humbert M *et al*, 2010)

No ecocardiograma é avaliada a presença ou não derrame pericárdico, a área do AD e a PSAP, estimada pela excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE). A ressonância magnética cardíaca avalia a função do VD conferindo a medida da fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD), o índice de volume sistólico (IVS) e o índice de volume diastólico final do ventrículo direito (IVDFVD).

A disfunção ventricular também pode ser estimada por biomarcadores séricos, o peptídeo natriurético tipo-B (BNP) e a porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). O BNP é um hormônio cardíaco produzido nos ventrículos que é secretado quando há distensão da parede ventricular e sobrecarga de volume. O aumento sérico de BNP ou de NT-proBNP está associado com maior mortalidade em pacientes com HAP e HPTEC. (Nagaya N *et al*, 2000, Andreassen AK *et al*, 2006, Suntharalingam J *et al*, 2007)

A capacidade de exercício, avaliada tanto pelo TC6m quanto pelo teste de exercício cardiopulmonar (TECP), apresenta correlação com a mortalidade na HAP. (Groepenhoff H *et al*, 2008). O TECP permite avaliar o comportamento ventilatório e hemodinâmico durante o esforço máximo. A aferição do pico de consumo de oxigênio ( $VO_2$  de pico) avalia a capacidade de aumento do DC durante o esforço físico, sendo reduzido em pacientes com disfunção de VD. Com a progressão da doença há uma redução da perfusão de alvéolos ventilados, ocasionando aumento do espaço morto. Com o TECP é possível aferir este dado utilizando o equivalente ventilatório de dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ). A redução do  $VO_2$  de pico e o aumento do  $VE/VCO_2$  apresentam boa correlação com aumento de mortalidade na HP. (Miyamoto S *et al*, 2000; Sun XG *et al*, 2001; Groepenhoff H *et al*, 2008) A distância percorrida no TC6m apresenta uma boa correlação com o  $VO_2$  de pico e pacientes que caminham mais apresentam melhor sobrevida e maior tempo até a deterioração clínica, especialmente em pacientes com HAP idiopática. (Deboeck G *et al*, 2012)

A presença de dor torácica, hemoptise e arritmias, apesar de não fazerem

parte da estratificação de risco da ERS, devem ser investigados pois são também sinais de gravidade. (Humbert M *et al*, 2023) Existem outras ferramentas de estratificação de risco semelhantes a da ERS, como a do COMPERA e do REVEAL. (Benza RL *et al*, 2019; Hoeper MM *et al*, 2022) Entre eles, a classe funcional, a distância do TC6m e o BNP/NT-proBNP estão presentes como os fatores de maior valor preditivo na avaliação do prognóstico. (Grippi MA *et al*, 2023)

#### **2.1.4 Tratamento**

Apenas os grupos 1 e 4 apresentam tratamentos específicos para HP. Nos demais grupos (2, 3 e 5), o tratamento deve ser voltado para a doença de base, não havendo indicação universal, até o momento, de terapia alvo-específica para HP nestes casos. Em alguns casos de HP grupo 3 causados por DPI, o uso de treprostínil ou inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) pode ser considerado em centros especializados. (Humbert M *et al*, 2023)

No tratamento para os pacientes com HAP são utilizados medicamentos que promovem a vasodilatação pulmonar. As medicações disponíveis atualmente atuam em uma de três vias - do óxido nítrico, das prostaglandinas ou da endotelina. De acordo com a estratificação de risco do paciente e a evolução da doença pode ser recomendada a monoterapia, terapia dupla ou mesmo terapia tripla.

Atuando na via do óxido nítrico temos os PDE5i, como sildenafil e o tadalafil, e os estimuladores da guanilato ciclase solúvel, como o riociguat. O uso destes medicamentos ocasionaram melhora na capacidade de exercício, hemodinâmica e tempo até a piora clínica. (Galiè N *et al*, 2005 ; Galiè N *et al*, 2009; Rubin LJ *et al*, 2015) Atuando na via das prostaglandinas temos dois grupos de medicamentos. Um dos grupos são os análogos da prostaglandina, como o epoprostenol, iloprost e treprostínil. Estudos demonstraram melhora sintomática, capacidade de exercício, hemodinâmica e mortalidade com estes medicamentos. (Barst RJ *et al*, 1996; Olschewski H *et al*, 2002, Simonneau G *et al*, 2002) Também atuando na via das prostaglandinas temos o agonista do receptor das prostaglandina selexipag, que demonstrou uma redução de 40% do risco de complicações relacionadas com HP ou morte, avaliado em um desfecho composto no estudo GRIPHON. (Sitbon O *et al*,

2015)

A terceira classe são os antagonistas do receptor de endotelina, como a ambrisentana, bosentana e o macitentan. Esta classe demonstrou eficácia para melhora de sintomas, capacidade de exercício, melhora hemodinâmica e aumento do tempo para deterioração clínica. (Rubin LJ *et al*, 2002; Galiè N *et al*, 2008; Pulido T *et al*, 2013)

Além dos benefícios identificados nos estudos pivotais destas medicações, o benefício clínico destas terapias foi avaliado em uma metanálise com revisão sistemática, demonstrando que estes tratamentos na HAP apresentam redução da piora clínica, aumento da capacidade de exercício, medida pela distância percorrida no TC6m, e provavelmente reduzem a mortalidade. (Pitre T *et al*, 2022) Quando o paciente mantém uma estratificação de risco alta apesar da terapia otimizada, este deve ser encaminhado para um serviço de transplante pulmonar para ser avaliado.

A terapia de escolha para os pacientes com HPTEC é cirúrgica, através de tromboendarterectomia, na qual são retirados os trombos organizados junto com a camada interna da artéria afetada. Este é o único tratamento de HP com potencial curativo. Para pacientes que apresentam contraindicação ao procedimento cirúrgico, que se negam a realizar o procedimento ou que apresentam HP residual após a cirurgia há indicação do uso de vasodilatadores, sendo o riociguat a medicação mais estudada para estes casos. O uso de riociguat em pacientes com HPTEC aumentou a distância caminhada no TC6m e reduziu a RVP em 31% após 16 semanas, comparado com placebo. (Ghofrani HA *et al*, 2013). Além disso, a realização de angioplastia percutânea com balão para dilatação dos vasos acometidos também melhora os parâmetros hemodinâmicos, a classe funcional e a tolerância ao exercício avaliada pelo TC6m. (Ogawa A *et al*, 2017)

### **2.2.1 TESTE DA CAMINHADA DE 6 MINUTOS**

O TC6m é realizado em um corredor de pelo menos 30 metros. No início do teste o paciente é orientado a caminhar a maior distância possível em um intervalo de 6 minutos. O TC6m tem vantagens sobre os outros testes que avaliam a

tolerância ao exercício por não exigir equipamentos complexos, ser um método simples, barato, seguro e prático, com boa correlação com a capacidade de esforço nas tarefas de vida diária (ATS statement, 2002; Agarwala P *et al*, 2020). Como desvantagem sobre testes mais complexos, como o TECP, o TC6m não determina o mecanismo de limitação ao esforço, sendo o TC6m uma avaliação global dos sistemas envolvidos no esforço - cardiovascular, muscular, respiratório e circulatório.

O TC6m foi padronizado pela primeira vez em 2002 pela *American Thoracic Society* (ATS). O desfecho primário do teste é a distância percorrida no intervalo de 6 minutos. A aferição da oximetria de pulso e da frequência cardíaca no início e final do teste era aconselhada, mas não obrigatória, pelo risco de interferir no ritmo próprio de caminhada e por preocupação quanto a artefatos na aferição da oximetria durante o movimento. (ATS statement, 2002)

Em 2007 a ERS publicou uma força tarefa revisando as recomendações baseadas em evidências para realização de testes de esforço nas pneumopatias, conforme apresentado no **Quadro 5**. Nas evidências apresentadas, que foram e corroboradas por estudos subsequentes, foi demonstrado que a distância percorrida em seis minutos apresenta relação com prognóstico em diversas doenças pulmonares como DPOC, DPI, fibrose cística, bronquiectasia, asma e HP. (Palange P *et al*, 2007).



**Quadro 5.** Grau de recomendação do teste de caminhada dos seis minutos nas diferentes indicações clínicas.

Indicação clínica	Recomendação
Diagnóstico de dessaturação induzida pelo exercício	<b>B</b>
Avaliação funcional de pacientes com DPOC, DPI, HAP e ICC	<b>B</b>
Avaliação prognóstica de pacientes com DPOC, DPI, HAP, e ICC	<b>B</b>
Avaliação funcional de pacientes com fibrose cística	<b>C</b>
Avaliação prognóstica de DPOC e ICC antes de cirurgia (redução pulmonar volumétrica, transplante)	<b>C</b>
Avaliação dos benefícios de intervenções terapêuticas (reabilitação, O <sub>2</sub> suplementar)	<b>B</b>

Adaptado de Palange *et al*, 2007.

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica, DPI - doença pulmonar intersticial, HAP - hipertensão arterial pulmonar, ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

Em 2014 a ATS juntamente com a ERS publicou uma revisão sistemática das propriedades medidas nos testes de esforço, assim como uma atualização dos protocolos de testes de caminhada para pacientes com doenças respiratórias crônicas. A revisão encontrou uma correlação moderada a forte do TC6m com o nível de atividade física do paciente e com o pico de trabalho no TECP. Também foi demonstrado que a redução da distância percorrida está fortemente associada ao risco de hospitalização e morte nas diferentes condições respiratórias crônicas. (Singh SJ *et al*, 2014) Assim, na atualização do protocolo, a distância percorrida durante o teste permaneceu como desfecho primário do teste. Entretanto, a monitorização contínua da SpO<sub>2</sub>, que era desaconselhada previamente, passou a ser recomendada para garantir que a mensuração da menor SpO<sub>2</sub> seja detectada. (Holland AE *et al*, 2014) Essa mudança ocorreu por novos estudos terem demonstrado que a presença de dessaturação aos esforços está associada a pior função pulmonar, redução na atividade física e aumento de mortalidade em pacientes com DPOC e DPI (Lama V *et al*, 2003; Villalba WO *et al*, 2007; Casanova

C *et al*, 2008; van Gestel AJ *et al*, 2012). Entretanto, o valor da SpO<sub>2</sub> ao final do teste frequentemente não reflete o menor valor observado ao longo de todo o exercício. Com isso, a aferição apenas da saturação inicial e final pode não demonstrar a presença de dessaturação em alguns pacientes, principalmente nos pacientes que realizam pausas na caminhada. (Dumke A, 2006; Fiore C *et al*, 2011; Chuang ML *et al*, 2014).

### **2.2.2 Monitorização por oximetria de pulso**

A monitorização da saturação por oximetria apresenta como vantagem ser um método não invasivo que permite a aferição da saturação de oxigênio de forma contínua. O princípio da oximetria é baseado na análise espectral: de acordo com a absorção do espectro da luz por uma estrutura é possível analisar a concentração de determinadas substâncias. (Sinex JE, 1999; Soubani AO, 2001) A oxihemoglobina absorve mais luz infravermelha (940nm) quando comparada com a deoxihemoglobina. O contrário ocorre com a absorção da luz vermelha (660nm), sendo mais absorvida pela oxihemoglobina do que pela deoxihemoglobina. O oxímetro emite, através de LED (Light Emitting Diode - diodo emissor de luz), luz de forma alternada nos comprimentos de onda vermelha e infravermelha. Através de um fotodetector no oxímetro é feita a quantificação da luz transmitida através do tecido, calculando então a quantidade de luz absorvida. Para avaliar apenas a absorção de luz do sangue arterial, o oxímetro utiliza o caráter pulsátil do sangue arterial para cancelar os demais componentes estáticos, como o sangue venoso e outros tecidos. Este método, entretanto, apresenta limitações. Devido às propriedades da oximetria, o método não é confiável para pacientes com má perfusão periférica. Mesmo em situações ideais, a acurácia da maioria dos oxímetros em saturações acima de 70% é entre +/- 2%, com perda de acurácia em saturações menores. Há também a alteração da curva de dissociação da oxihemoglobina secundária a acidose ocasionada durante o esforço. Devido a este intervalo de confiança (IC) de 2% e a mudança na dissociação da oxihemoglobina aos esforços, é considerada como dessaturação quando há uma queda de pelo menos 4% percentuais da SpO<sub>2</sub>. (Prefaut C, 2000)

### 2.2.3 Papel do TC6m na hipertensão pulmonar

O principal sintoma da HP é a intolerância aos exercícios e a dispneia aos esforços progressivos, podendo em casos graves gerar sintomatologia mesmo no repouso. (Hoepfer MM *et al*, 2016) Durante o exercício há aumento na demanda de oxigênio pelos tecidos que exigem um aumento do DC, porém, devido a elevada pós-carga para o VD, pacientes com HP não toleram o aumento necessário do volume sistólico do VD. (Waxman AB, 2012) Além disso, com o remodelamento vascular há diminuição do lúmen e aumento da resistência vascular, o que ocasiona uma hipoperfusão pulmonar em alvéolos ventilados, gerando um distúrbio da ventilação-perfusão com aumento do espaço morto, piora da troca gasosa e dessaturação aos esforços. (Sun XG *et al*, 2001)

A avaliação funcional aos esforços é necessária para avaliação da gravidade e do prognóstico na HP, podendo ser realizada utilizando o TECP e o TC6m. O TC6m é um exame menos complexo que avalia o desempenho durante o exercício submáximo e a distância percorrida durante o teste apresenta forte associação com mortalidade em pacientes com HAP. (Miyamoto S *et al*, 2000; Groepenhoff H *et al*, 2008) A distância percorrida durante o teste é uma das dez variáveis utilizadas em calculadoras de estratificação de risco de deterioração clínica e de mortalidade. A calculadora da ERS considera baixo risco quando a distância é maior que 440 metros, risco intermediário entre 165 e 440 metros, e alto risco quando menor que 165 metros. (Humbert M *et al*, 2023) Valores semelhantes são também utilizados por outras calculadoras como pela calculadora do registro americano de HAP, o *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management* (REVEAL Registry). (Benza RL *et al*, 2019) A diretriz da ERS recomenda a realização do TC6m na avaliação inicial do paciente com HAP e a cada 3 a 6 meses, devendo ser solicitado antes em caso de piora sintomática ou mudança da terapêutica.

Apesar destas ferramentas de estratificação de risco terem sido validadas apenas para pacientes com HAP, alguns estudos demonstraram que também são úteis para prever risco de mortalidade em pacientes com HPTEC não operáveis ou com HP residual pós tromboendarterectomia. (Delcroix M *et al*, 2018, Humbert M *et*

*al*, 2019) O aumento da distância percorrida no TC6m foi o desfecho principal de diversos estudos utilizados para aprovação de medicações tanto para HAP quanto para HPTEC. (Galiè N *et al*, 2008; Ghofrani HA *et al*, 2013).

A presença de hipoxemia ou de dessaturação no TC6m não faz parte dos escores de mortalidade na HP e a importância clínica da presença de dessaturação aos esforços não está estabelecida. Em 2001 um estudo prospectivo com 34 pacientes pré tratamento com HAP idiopática ou familiar, chamada na época de HAP primária, observou que cada redução percentual na saturação de oxigênio durante o TC6m estava associada a um aumento de 26% no risco de mortalidade e que pacientes com dessaturação de O<sub>2</sub> maior do que 10% apresentaram um aumento de quase 3 vezes na mortalidade em 5 anos de acompanhamento. (Paciocco G *et al*, 2001) Outro estudo avaliou a associação entre dessaturação no TC6m e HP e também demonstrou uma maior mortalidade já presente em um seguimento de 4 a 6 meses em pacientes que dessaturaram mais do que 10%, porém neste estudo mais da metade dos pacientes apresentavam HP pós capilar. (Ridruejo R *et al*, 2009) Um estudo mais recente avaliou pacientes com HAP idiopática ou familiar e encontrou uma pior sobrevida em pacientes que apresentavam hipoxemia (definida como uma SpO<sub>2</sub> ≤ 89%) no repouso e durante o TC6m. (Khirfan G *et al*, 2018)

O significado clínico da dessaturação aos esforços e a correlação entre mortalidade e a dessaturação aos esforços não está bem estabelecida nos pacientes com HP pré-capilar, em especial na HAP não idiopática e na HPTEC, sendo questionado o benefício de se aumentar a sensibilidade deste dado utilizando a monitorização da oximetria contínua durante o TC6m.

### 3. JUSTIFICATIVA

Estudos demonstraram que a dessaturação no exercício apresenta correlação com atividade física reduzida, piora da função pulmonar avaliada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e pior prognóstico em pacientes com DPOC e DPI (Lama V *et al*, 2003; Casanova C *et al*, 2008; van Gestel AJ *et al*, 2012). A aferição da  $SpO_2$  ao final do TC6m pode não corresponder a menor  $SpO_2$  atingida durante o teste. O racional teórico para monitorizar a oximetria durante o exercício em pacientes com pneumopatias é aumentar a sensibilidade da detecção de dessaturação de oxigênio. O valor da  $SpO_2$  ao final do teste pode não refletir o menor valor observado ao longo de todo o exercício. (Chuang ML *et al*, 2014) Um estudo que avaliou pacientes com DPOC e doença pulmonar intersticial encontrou que a  $SpO_2$  ao final do TC6m não identificou dessaturação em 21% dos pacientes que dessaturaram no nadir. (Fiore C *et al*, 2011).

Um estudo com 34 pacientes com HAP idiopática encontrou uma maior mortalidade no grupo que dessaturou aos esforços. (Paciocco G *et al*, 2001) No entanto, a correlação entre a dessaturação de oxigênio e os desfechos clínicos na HP pré-capilar não está bem definida, sendo necessários estudos que avaliem a sensibilidade de detecção da dessaturação através do uso da monitorização contínua de  $SpO_2$  nesta população específica, assim como o benefício na utilização do nadir de  $SpO_2$  (ou seja, o valor obtido durante todo o teste) como preditor de mortalidade em comparação à  $SpO_2$  mensurada ao final do teste em pacientes com HP pré-capilar.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo primário:**

- Comparar a sobrevida de pacientes com HP que dessaturam no TC6m utilizando a SpO<sub>2</sub> nadir, com a sobrevida dos pacientes que dessaturam utilizando a SpO<sub>2</sub> final e a dos que não dessaturam durante o TC6m.

### **4.2 Objetivos secundários:**

- Avaliar se a monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> aumenta a detecção de dessaturação aos esforços durante o TC6m quando comparado com a avaliação apenas da SpO<sub>2</sub> final.
- Avaliar mortalidade em 3 anos de pacientes com HP que dessaturam e que não dessaturam, ajustada para potenciais confundidores: idade, BNP, distância percorrida no TC6m e classe funcional.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020 157(3):603-611

Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2006 98(4):525-9.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 166(1):111-7.

Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, *et al*. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010; 137(2):376-87.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S *et al*; Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996; 334(5):296-301.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ *et al*; Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest*. 2019 156(2):323-337.

Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP *et al*. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008; 134(4):746-752.

Chuang ML, Lin IF, Chen SP. Kinetics of changes in oxyhemoglobin saturation during walking and cycling tests in COPD. *Respir Care*. 2014; 59(3):353-62.

Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M *et al*. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 40(6):1410-9.

Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M *et al*. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018; 52(5):1800248.

Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F *et al*. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(4):509-516

Dumke A. Estudo do comportamento da saturação periférica de oxigênio durante o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com doenças pulmonares crônicas. Repositório Digital da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LUME): <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/12651>; 2006.

Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P *et al*. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017; 49(2):1601792.

Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A *et al*; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012 40(3):596-603.

Fernandes CJCDS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB *et al*. Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2022; 46(4):e20200204.



Fiore C, Lee A, McDonald C, Hill C, Holland A. Should oxyhaemoglobin saturation be monitored continuously during the 6-minute walk test? *Chron Respir Dis*. 2011; 8(3):181-4.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJet *al*; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353(20):2148-57.

Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A *et al*; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117(23):3010-9.

Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, *et al*; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119(22):2894-903.

Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC *et al*. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801889.

Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P *et al*; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4):319-29.

Grippi MA, Antin-Ozerkis DE, Dela Cruz CS, Kotloff RM, Kotton C, Pack AI. eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 6e. McGraw Hill; 2023.

Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(10):1725-32.

Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021; 385(25):2361-2376.

Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 29(5):944-50.

Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM *et al.* A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(4):306-22.

Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017; 50(2):1700740.

Hoepfer MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D *et al.* COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2022; 60(1):2102311.

Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V *et al.* An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014; 44(6):1428-46.

Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, *et al.* Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S):13S-24S.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G *et al.* Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(9):1023-30.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib Get *al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122(2):156-63.

Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D *et al.* Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(6):1802004.

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF *et al*; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023; 61(1):2200879.

Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C *et al.* ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012; 39(4):945-55.

Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, Newman J, Heresi GA *et al.* Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2018; 13(1):e0191869.

Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild Pulmonary Hypertension Is Associated With Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(18):e009729.

Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009; 34(4):888-94.

Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD *et al.* Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084-90.

Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ *et al.* Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016; 133(13):1240-8.

Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M *et al.* Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):487-92.

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102(8):865-70.

Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y *et al.* Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(11):e004029.

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(4):647-52.

Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG *et al.* ERS Task Force; Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29(1):185-209.

Pitre T, Su J, Cui S, Scanlan R, Chiang C *et al.* Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022; 31(165):220036.

Prefaut C, Durand F, Mucci P, Caillaud C. Exercise-induced arterial hypoxaemia in athletes: a review. *Sports Med*. 2000;c30(1):47-61.

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N *et al*; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):809-18.

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R *et al*; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347(5):322-9.

Rich S, ed. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organisation, 1998.

Ridruejo R, Serrano P, Pascual I *et al*. Six-minute walk test in pulmonary hypertension of any etiology. *Arch. Med* 1(2), 1–7 (2009)

Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016; 37(12):942-54.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM *et al*. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346(12):896-903.

Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M *et al*. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015; 45(5):1303-13.

Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S *et al*; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(6):800-4.

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA *et al*. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1801913.

Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med.* 1999; 17(1):59-67.

Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE *et al.* An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014; 44(6):1447-78.

Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S *et al*; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(26):2522-33.

Soubani AO. Noninvasive monitoring of oxygen and carbon dioxide. *Am J Emerg Med.* 2001; 19(2):141-6.

Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M *et al.* Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ.* 2013; 3(1):89-94.

Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 104(4):429-35.

Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner M, Doughty N, Sheares KK *et al.* Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2007; 101(11):2254-62.

Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, Newman J, Bair N *et al.* Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(3):365-9.

Vallerand JR, Weatherald J, Laveneziana P. Pulmonary Hypertension and Exercise. *Clin Chest Med.* 2019; 40(2):459-469.

van Gestel AJ, Clarenbach CF, Stöwhas AC, Teschler S, Russi EW *et al.* Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 84(5):353-9.

Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA Jr *et al.* Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*. 2007; 131(1):217-22.

Waxman AB. Exercise physiology and pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012; 55(2):172-9.

Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, Loughheed MD, Jiang L *et al.* Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11(2):e003973.

## 6. ARTIGO



## 7. CONCLUSÕES

- Não houve diferença significativa na sobrevivência de pacientes com hipertensão pulmonar que dessaturaram no TC6m utilizando a SpO<sub>2</sub> nadir, a SpO<sub>2</sub> final e os que não dessaturaram no teste. Não foi observada associação entre dessaturação mensurada pelos diferentes métodos e mortalidade.
- A aferição da oximetria contínua durante o teste aumenta a sensibilidade da detecção de dessaturação no exercício. Com a telemetria contínua a prevalência de dessaturação foi de 91%, superior à identificada quando considerada a dessaturação no final do teste de 66%.
- O modelo de regressão da análise multivariada para identificar fatores associados à mortalidade em 3 anos, incluindo a dessaturação final, a distância percorrida e o BNP, mostrou que apenas o BNP manteve-se como preditor significativo de mortalidade.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O TC6m é um teste fundamental na avaliação inicial e evolutiva de pacientes com hipertensão pulmonar grupo 1 e 4. A distância percorrida apresenta uma boa correlação com o prognóstico dos pacientes com estas patologias. Além da distância percorrida, os pacientes que não completaram os 6 minutos de caminhada no teste apresentaram maior mortalidade. A aferição da oximetria contínua durante o teste apesar de aumentar a sensibilidade da detecção de dessaturação no esforço não se mostrou um fator discriminante de maior gravidade entre os pacientes. A queda da saturação aferida pela oximetria digital de pelo menos 4% durante o exercício é muito prevalente em pacientes com hipertensão pulmonar. Na amostra estudada, menos de 10% dos pacientes não apresentaram dessaturação em nenhum momento do teste.

A dessaturação durante o TC6m não apresentou correlação com mortalidade mesmo após o ajuste para confundidores como classe funcional, BNP, distância caminhada e idade.

A realização de monitorização contínua da oximetria de pulso durante o TC6m não se mostra necessária para pacientes com hipertensão pulmonar pré-capilar. A presença de dessaturação utilizando a saturação final aparenta uma melhor correlação com mortalidade do que a dessaturação ao nadir, apesar do estudo também não demonstrar uma diferença estatisticamente significativa de mortalidade entre os pacientes que dessaturam ou não ao final do teste.

## **9. ANEXO**

**Parecer consubstanciado da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínica de Porto Alegre**

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA OXIMETRIA DE PULSO DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS SOBRE A PREDIÇÃO DE DESFECHOS CLÍNICOS E SEGURANÇA EM PACIENTES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

**Pesquisador:** Danilo Cortozi Berton

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31390620.0.0000.5327

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

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.044.002

#### Apresentação do Projeto:

Resumo: Introdução: O teste de caminhada dos 6 minutos (TC6min) é um teste de campo de fácil execução e baixo custo. A última diretriz internacional sobre padronização do teste, diferente da prática corrente, recomenda a monitorização contínua da oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>) durante o teste. Argumentase que o menor valor mensurado ao longo do teste pode ser inferior ao valor encontrado no final do teste e, por conseguinte, trazer informações clínicas adicionais. Entretanto, não há estudos que avaliem se a menor SpO<sub>2</sub> durante o teste (nadir) traria vantagens em termos de predição de desfechos clinicamente relevantes em comparação à avaliação da SpO<sub>2</sub> ao final do teste. Considerando também que a monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> poderia interferir na distância, julgamos pertinente comparar esse desfecho e a segurança do teste quando realizado com e sem monitorização contínua da SpO<sub>2</sub>. Objetivos: Investigar a relação entre SpO<sub>2</sub> nadir e final do TC6min com desfechos clínicos (sobrevida e taxa de hospitalização/ano) em pacientes com doenças respiratórias crônicas bem como comparar os parâmetros e segurança do TC6min realizado com e sem monitorização contínua da SpO<sub>2</sub>. Metodologia: para responder aos objetivos propostos pretendemos realizar 2 estudos. Um coorte retrospectiva (ESTUDO 1) em que revisaremos todos os TC6min realizados com monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> na Unidade de Fisiologia Pulmonar

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

(UFP) do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o ano de 2015. Coletaremos informações basais e desfecho clínico desses indivíduos (estado de vida e taxa de hospitalização nos 12 meses anteriores a última consulta) do prontuário médico. Pretendemos incluir, pelo menos, 230 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e 218 pacientes com hipertensão pulmonar crônica para comparar a associação entre SpO<sub>2</sub> nadir e final obtidas do TC6min com a sobrevida num seguimento médio de 3 anos. O ESTUDO 2 terá um delineamento transversal com coleta prospectiva dos dados onde planejamos randomizar todos os indivíduos com doença respiratória crônica que forem realizar TC6min na UFP e aceitarem participar do estudo para realizar o teste conforme um dos protocolos: A) COM monitorização contínua SpO<sub>2</sub>, ou B) SEM monitorização contínua da SpO<sub>2</sub>. O número e datas de TC6min realizados anteriormente, a distância percorrida, parâmetros clínicos antes e ao final do teste, frequência e intensidade de eventos adversos, frequência de interrupções da caminhada durante o teste (espontâneas ou a pedido do examinador) serão registrados em ambos os grupos. Visando ter poder estatístico para detectar uma diferença de 30±90m entre os testes realizados com e sem monitorização contínua de SpO<sub>2</sub>, pretendemos incluir uma amostra mínima de 143 participantes em cada braço (total=286 participantes).

**Introdução** O teste de caminhada de 6 minutos (TC6m) é um método simples, seguro e prático para avaliação da capacidade de exercício em diferentes distúrbios cardiopulmonares, tendo mostrado associação com o prognóstico e impacto de intervenções terapêuticas em diferentes doenças respiratórias crônicas, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença intersticial pulmonar, fibrose cística, bronquiectasia, asma e hipertensão pulmonar. (1) A redução da distância caminhada está fortemente associada ao risco de hospitalização e morte nas diferentes condições respiratórias crônicas. (2) A primeira padronização formal do TC6min foi publicada em 2002 pela American Thoracic Society (ATS), (3) compilando evidências oriundas de diversos trabalhos originais que avaliaram o teste de caminhada de diferentes formas em diversos contextos clínicos. Nessa publicação, foi ressaltado que o desfecho primário do teste é a distância percorrida no intervalo de 6 minutos, sendo aconselhado, mas não obrigatório, a mensuração dos sinais vitais, oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>) e intensidade dos sintomas (usualmente pela escala de Borg) antes e ao final do teste. Ressalta-se, ainda, que a monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> e mesmo o acompanhamento de um examinador junto ao paciente não é recomendado tanto em virtude da

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 02 de 09

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

possibilidade de interferir no ritmo próprio de caminhada do examinado quanto pela ausência de evidência debenefícios para essa conduta. Após esta publicação, houve um aumento considerável do uso desse teste na literatura, surgindo diversas novasevidências relacionadas à metodologia e interpretação, passando o TC6min a constituir ferramenta auxiliar na investigação clínica de dessaturação ao exercício, avaliação prognóstica e da eficácia terapêutica em diferentes condições cardiorespiratórias.(1) Em virtude do crescente uso e popularidade do teste e a sua utilização como preditor de mortalidade (também compoendo escores multidimensionais(4)) e como desfecho clínico para avaliar diversas intervenções terapêuticas, inclusive embasando a aprovação clínica das mesmas pelas agências regulatórias de diversos países, levou a European Respiratory Society (ERS) em conjunto com a ATS a atualizar em 2014 as recomendações de padronização da realização do TC6min especificamente em indivíduos com doenças respiratórias crônicas.(5) As recomendações básicas de padronização e instruções dadas ao paciente durante o teste permaneceram praticamente inalteradas em relação ao documento anterior de 2002. A distância percorrida durante o período de caminhada autodesempenhada de 6 minutos permanece como desfecho primário do teste. Entretanto a monitorização contínua da SpO2 que antes era referida como opcional(3) passou a ser incentivada,(5) alegando-se maior sensibilidade na detecção de dessaturação induzida pelo exercício. Tal conduta foi também adotada por sociedades respiratórias nacionais, como a polonesa.(6) Sendo a dessaturação ao exercício relacionada com reduzida atividade física, maior declínio da função pulmonar (avaliada pelo volume expiratório forçado no 1ºs; VEF1) e pior prognóstico,(7, 8) haveria vantagem teórica em utilizar estratégias que sensibilizem a detecção desse fenômeno. Considera-se que a mensuração contínua da SpO2 durante o TC6min é confiável desde que seja observada uma adequada onda de pulso no monitor, reconhecendo-se, entretanto, que a realização do teste parece ser segura mesmo sem tal medida contínua.(9) Estudos prévios indicam o valor mais baixo da SpO2 (SpO2 nadir) durante o TC6min como sendo marcador prognóstico em diferentes condições respiratórias crônicas,(8, 10-14) e que o valor da SpO2 ao final do teste frequentemente não reflete o menor valor observado ao longo de todo o exercício.(15-17) Esses últimos estudos, entretanto, demonstram diferenças modestas entre SpO2 nadir e final (1-4%), de relevância clínica questionável, encontrada basicamente em indivíduos que interromperam a caminhada durante o teste pela presença de sintomas(16) e sem comparar a associação dessas duas variáveis com desfechos clínicos. Como a monitorização contínua da SpO2 pode levar à solicitação de interrupção do teste pelo examinador ao verificar valores críticos

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 03 de 09



UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

durante a caminhada (<80%), podendo interferir na mensuração do principal resultado do teste (distância percorrida), considerando a escassez de estudos para determinar o risco se o teste não for interrompido quando a SpO<sub>2</sub> atinge esses valores, (2) e considerando que o TC6min foi (e ainda é) amplamente realizado sem monitorização contínua da SpO<sub>2</sub>, (5) julgamos insuficiente as evidências que indiquem a necessidade de monitorização contínua dessa variável. Nesse contexto, a Unidade de Fisiologia Pulmonar (UFP) do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) desponta como um local propício para investigar essa questão uma vez que realiza o TC6min com monitorização contínua da SpO<sub>2</sub> por meio de telemetria usando um equipamento desenvolvido in-house pelo Serviço de Bioengenharia Clínica desde janeiro de 2002. (17) Todos os exames solicitados pela rotina assistencial são realizados com a padronização recomendada pelas ATS/ERS (2002 e 2014) porém com mensuração contínua da SpO<sub>2</sub> durante o teste. Dessa forma, pretendemos investigar se a SpO<sub>2</sub> nadir identificada por monitorização contínua apresenta vantagem como preditor de desfechos clinicamente relevantes (mortalidade e taxa de hospitalização anual) em comparação à SpO<sub>2</sub> mensurada ao final do teste em pacientes com hipertensão pulmonar crônica e DPOC. Ainda, pretendemos investigar se a não interrupção do teste quando valores de SpO<sub>2</sub> < 80% são atingidos durante a caminhada causaria repercussão clinicamente relevante na distância percorrida durante o teste e se adiciona riscos para o paciente.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

ESTUDO 1 Investigar a relação entre SpO<sub>2</sub> nadir e final do TC6min com sobrevida em pacientes com DPOC, ajustada para potenciais confundidores: idade, índice de massa corpórea (IMC), dispnéia para atividades da vida diária, volume expiratório forçado no 1ºs (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF), capacidade inspiratória (CI)/capacidade pulmonar total (CPT), capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO), distância percorrida no TC6min.

ESTUDO 2: TRANSVERSAL Comparar a distância percorrida durante TC6min realizados com e sem monitorização contínua da SpO<sub>2</sub>.

Objetivo Secundário:

ESTUDO 1 COORTE RETROSPECTIVA

-Investigar a relação entre SpO<sub>2</sub> nadir e final do TC6min com a taxa de hospitalização/ano em

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 04 de 09

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

pacientes com DPOC;

-Investigar a relação entre SpO2 nadir e final do TC6min com sobrevida em pacientes com hipertensão pulmonar crônica, ajustada para potenciais confundidores: idade, IMC, dispneia, classe funcional, grupo de classificação clínica, níveis de peptídeos natriuréticos, DLCO, parâmetros hemodinâmicos obtidos por ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca e cateterismo cardíaco direito, distância percorrida no TC6min; - Investigar a relação entre SpO2 nadir e final do TC6min com a taxa de hospitalização/ano em pacientes com hipertensão pulmonar crônica, ajustada para potenciais confundidores.

#### ESTUDO 2 TRANSVERSAL

-Comparar os demais parâmetros derivados do TC6min realizados com e sem monitorização contínua da SpO2.

-Comparar a segurança do TC6min realizados com e sem monitorização contínua da SpO2.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Critério de Inclusão:** ESTUDO 1 Serão incluídos no estudo todos os indivíduos que realizaram TC6min durante o ano de 2015 na UFP com o diagnóstico clínico e funcional (VEF1/CVF < 0,70) de DPOC (18) e hipertensão pulmonar crônica (pressão sistólica na artéria pulmonar por ecocardiografia > 40 mmHg e/ou pressão média na artéria pulmonar por cateterismo cardíaco direito > 20 mmHg em repouso). (19) ESTUDO 2 Serão convidados a participar todos os indivíduos com informação de doença respiratória crônica na requisição do médico assistente que forem realizar TC6min na UFP. Dados clínicos e de outros exames complementares básicos serão revisados do prontuário médico do HCPA ou, em caso de pacientes externos, por contato com equipe médica assistente.

**Critério de Exclusão:** ESTUDO 1 Serão excluídos pacientes que no momento do TC6min tenham sobrevida inferior a 1 ano conforme impressão clínica dos pesquisadores. Caso algum participante tenha realizado mais de um TC6min no período de inclusão do estudo, será registrado somente o primeiro teste para análise. ESTUDO 2 Serão excluídos participantes com contraindicação para realização do procedimento (2), que realizaram pelo menos um TC6min no mês anterior à inclusão (em virtude da sabida curva de aprendizado com aumento da distância percorrida) (2) e aqueles que tiverem sinal inadequado da oximetria de pulso na aferição em repouso no início do teste.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

Riscos: ESTUDO 1 Não ha riscos. ESTUDO 2 O TC6min é um teste de exercício autocadenciado de baixo risco que o paciente pode interromper a qualquer momento se estiver sentindo qualquer desconforto. Mesmo assim, o teste será realizado independentemente do estudo por requisição da própria equipe médica assistente. Poderia se argumentar que a não realização do teste com monitorização contínua poderia representar o risco adicional, entretanto não há estudos na literatura que indiquem a obrigatoriedade de realização do teste com monitorização contínua e a prática clínica atual na maioria dos serviços no Brasil que realiza esse teste é fazê-lo SEM a monitorização contínua.

Benefícios: ESTUDO1: Avaliar se a monitorização contínua da SpO2 durante TC6min aumenta a predição do teste em relação a desfechos clinicamente relevantes; ESTUDO2: Os benefícios deste estudo residem principalmente no fato de conseguirmos compreender melhor se o uso da oximetria contínua durante o teste interfere na distância percorrida e se torna o teste mais seguro.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Metodologia Proposta: Os testes de caminhada na UFP são realizados conforme padronização internacional.(3) Ambos os protocolos de TC6min para o ESTUDO 2 com coleta prospectiva dos dados serão realizados mantendo a padronização básica de 2002 endossadas pela revisão da ATS/ERS em 2014.(2) O objetivo do teste é caminhar a maior distância possível durante 6 minutos com um ritmo autocadenciado e podendo interromper ou diminuir o ritmo da caminhada a qualquer momento conforme necessidade. Encorajamento padronizado será dado a cada minuto (Exemplo: "Você esta indo bem", " Mantenha o bom trabalho") e, se o participante parar durante o teste, será orientado a cada 30s para retomar a caminhada quando puder. Contraindicações absolutas são angina instável e infarto do miocárdio no mês anterior ao teste. Contraindicações relativas incluem FC em repouso >120bpm, pressão arterial sistólica >180 mm Hg, e pressão arterial diastólica >100 mm Hg antes de iniciar o teste. Os critérios para interrupção do teste são: dor torácica, dispneia intolerável, câimbras intoleráveis nas pernas, caminhada cambaleante, sudorese excessiva, aparência pálida ou acinzentada. Em ambos os protocolos será feita aferição da f, FC, SpO2, pressão arterial sistêmica não invasiva, intensidade da dispneia e dor nos membros inferiores pela escala categórica de Borg(20) em repouso antes e imediatamente ao final dos 6 minutos de teste. A única diferença entre os protocolos de exercício é que no protocolo A, a SpO2 será monitorizada continuamente por equipamento e software desenvolvidos pelo Serviço de Bioengenharia do HCPA e já em uso na UFP desde 2002. Nesse caso, o teste poderá ser

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 06 de 09

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

interrompido pelo examinador caso SpO2 fique <80% durante a caminhada e orientado a recomeçar a caminhada (com reforço a cada 30s caso ainda não tenha tomado a caminhada) quando SpO2 85%. (2) No protocolo B, como não sabemos os valores de SpO2 durante a caminhada, o critério de interrupção do teste por hipoxemia grave não se aplica. A medida da SpO2 no protocolo B será feita com o mesmo equipamento de biotelemetria. (21)

**Critério de Inclusão:**

**ESTUDO 1**

Serão incluídos no estudo todos os indivíduos que realizaram TC6min durante o ano de 2015 na UFP com o diagnóstico clínico e funcional (VEF1/CVF<0,70) de DPOC(18) e hipertensão pulmonar crônica (pressão sistólica na artéria pulmonar por ecocardiografia>40mmHg e/ou pressão média na artéria pulmonar por cateterismo cardíaco direito>20mmHg em repouso). (19)

**ESTUDO 2** Serão convidados a participar todos os indivíduos com informação de doença respiratória crônica na requisição do médico assistente que forem realizar TC6min na UFP. Dados clínicos e de outros exames complementares basais serão revisados do prontuário médico do HCPA ou, em caso de pacientes externos, por contato com equipe médica assistente.

**Critério de Exclusão:**

**ESTUDO 1** Serão excluídos pacientes que no momento do TC6min tenham sobrevivido inferior a 1 ano conforme impressão clínica dos pesquisadores. Caso algum participante tenha realizado mais de um TC6min no período de inclusão do estudo, será registrado somente o primeiro teste para análise.

**ESTUDO 2** Serão excluídos participantes com contraindicação para realização do procedimento(2), que realizaram pelo menos um TC6min no mês anterior à inclusão (em virtude da sabida curva de aprendizado com aumento da distância percorrida)(2) e aqueles que tiverem sinal inadequado da oximetria de pulso na aferição em repouso no início do teste.

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

Apresentado TCLE.

**Recomendações:**

Lembramos que em razão da recente pandemia de COVID-19 as atividades de pesquisa possuem algumas restrições. Em caso de dúvidas, consultar o Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) para mais informações.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

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

O projeto não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão Projeto de 04/05/2020, TCLE de 04/05/2020 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- Este projeto está aprovado para inclusão de 748 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20200207) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.
- A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1547593.pdf	05/05/2020 08:46:15		Aceito
Outros	Apendice1_FichaColetaDadosESTUDO	04/05/2020	Danilo Cortozi	Aceito

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 08 de 09

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



Continuação do Parecer: 4.044.002

Outros	2.pdf	13:56:52	Berton	Aceito
Outros	delegacaoFuncoes.pdf	04/05/2020 13:55:26	Danilo Cortozi Berton	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Apendice2_TCLE.pdf	04/05/2020 13:54:57	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoOximetriaContinuaTC6min2020.pdf	04/05/2020 13:54:31	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Orçamento	Orcamento_SpO2_TC6min.xlsx	29/04/2020 15:44:01	Danilo Cortozi Berton	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada.pdf	29/04/2020 11:07:58	Danilo Cortozi Berton	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 24 de Maio de 2020

---

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

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br