

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

**ECOCARDIOGRAMA DOPPLER, SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E CAPACIDADE
SUBMÁXIMA DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Paula Maria Eidt Rovedder

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Dissertação de Mestrado

2006

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

**ECOCARDIOGRAMA DOPPLER, SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E CAPACIDADE
SUBMÁXIMA DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Paula Maria Eidt Rovedder

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

A apresentação da dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

DEDICATÓRIA

*Ao meu pai Romano Nicolau Rovedder (IM),
que esteve presente no início desta jornada, por
ter me ensinado, entre outras coisas, o
significado da palavra integridade.*

AGRADECIMENTOS

Aos professores Sérgio Saldanha Menna Barreto e Paulo de Tarso Roth Dalcin pela oportunidade, dedicação e participação no meu processo de conhecimento.

Ao cardiologista Antônio Fernando Furlan Pinotti pela disponibilidade e competência na realização dos exames ecocardiográficos.

Aos funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), especialmente a Júlio César Salvador, à Cleonisse Klann, à Rosa Farias e à enfermeira Laura pela disposição em ajudar.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do HCPA e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por disponibilizarem recursos financeiros para a realização deste estudo.

Às estaticistas Daniela Benzano e Vânia Naomi Hirakata pela análise estatística, à professora Jane Saraiva Eidt pela revisão da linguagem, a Gary Fray pela revisão do artigo em inglês.

A todos os voluntários da Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA pela paciência e disponibilidade em colaborar com esta pesquisa.

À colega Bruna Ziegler pela amizade, comprometimento e apoio na execução desta pesquisa.

Às co-autoras desta pesquisa Lílian Rech Pasin e Greice Rampon pela disponibilidade e envolvimento com a coleta de dados.

A todos os profissionais da Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA: à nutricionista Claudine Oliveira, à fisioterapeuta Sinara Becker, à psicóloga Viviane

Ziebell, aos residentes de pneumologia Roger, Fábio, Ricardo e Denise pela colaboração com esta pesquisa.

Às amigas que conviveram comigo durante esta jornada: Alexandra Hübner, Luisa Novaes, Ana Cavalcanti, Laura Severo, Fabiana Niederauer, Luciane Leonenko, Maura Basso, Simone Motta, Mabel Figueiró, Isabel Echer, Daniella Cechini .

Aos meus irmãos que estão sempre na torcida: Luciano, Juliano, Cristiano e Romano. À minha irmã Estela pelas incansáveis palavras de estímulo. Ao mais novo integrante da família, meu sobrinho Bernardo e seu olhar esperto.

Aos meus pais, Romano e Lianne, pelo exemplo de trabalho, dedicação e amor. Por me deixarem livre para seguir meu caminho, sempre depositando confiança e estímulo em meus estudos.

Ao meu marido Marco Aurélio Rozado Basso por sua compreensão e amizade nos momentos de ausência.

*"Diego não conhecia o mar. O pai, Santiago Kovadloff,
levou-o para que descobrisse o mar.*

Viajaram para o Sul.

Ele, o mar, estava do outro lado das dunas altas, esperando.

*Quando o menino e o pai enfim alcançaram aquelas alturas de areia, depois de muito
caminhar, o mar estava na frente de seus olhos. E foi tanta a imensidão do mar, e tanto
fulgor, que o menino ficou mudo de beleza.*

E quando finalmente conseguiu falar, tremendo, gaguejando, pediu ao pai:

- Me ajuda a olhar!"

Eduardo Galeano

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE QUADROS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 FIBROSE CÍSTICA.....	16
2.1.1 Aspectos Históricos.....	16
2.1.2 Aspectos Epidemiológicos.....	18
2.1.3 Genética.....	19
2.1.4 Fisiopatologia.....	20
2.1.5 Manifestações Clínicas.....	21
2.1.5.1 Manifestações respiratórias.....	21
2.1.5.2 Manifestações gastrointestinais.....	23
2.1.5.3 Outras manifestações.....	24
2.1.6 Diagnóstico.....	25
2.1.7 Parâmetros para monitorar a gravidade da doença.....	26
2.1.7.1 Escore Clínico.....	27
2.1.7.2 Função pulmonar.....	29
2.1.7.3 Escore radiológico.....	30
2.2 HIPERTENSÃO PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA.....	31
2.2.1 Classificação.....	32
2.2.2 Manifestações Clínicas.....	35
2.2.3 Diagnóstico.....	35
2.3 EXERCÍCIO NA FIBROSE CÍSTICA.....	39
2.3.1 Fatores limitantes do exercício na fibrose cística.....	38
2.3.2 Teste de caminhada de seis minutos.....	40
3 OBJETIVOS.....	45
3.1 OBJETIVO GERAL.....	44
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	46

5 ARTIGO EM INGLÊS: DOPPLER ECHOCARDIOGRAM, OXYGEN SATURATION AND SUBMAXIMUM CAPACITY OF EXERCISE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS	51
ABSTRACT	53
INTRODUCTION	54
MATERIAL AND METHODS	55
RESULTS	58
DISCUSSION	58
ACKNOWLEDGMENTS	63
REFERENCES	64
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS: ECOCARDIOGRAMA DOPPLER, SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E CAPACIDADE SUBMÁXIMA DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA	72
RESUMO	73
INTRODUÇÃO.....	74
MATERIAL E MÉTODOS	75
RESULTADOS	78
DISCUSSÃO.....	79
AGRADECIMENTOS.....	84
REFERÊNCIAS	85
ANEXOS.....	94
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Maiores de 18 anos).....	94
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pais ou Responsável (Menores de 18 anos).....	95
ANEXO C - Escala de Percepção de Esforço BORG.....	96
ANEXO D - Teste de Caminhada de 6 Minutos	97

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	–	<i>American Thoracic Society</i>
B	–	Coeficiente Angular
CFTR	–	Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística
CPT	–	Capacidade Pulmonar Total
CVF	–	Capacidade Vital Forçada
DP	–	Desvio Padrão
DPOC	–	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVD	–	Diâmetro do Ventrículo Direito
EAAFC	–	Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística
FC	–	Fibrose Cística
FC	–	Frequência Cardíaca
HAP	–	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAPI	–	Hipertensão Pulmonar Primária
HCPA	–	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HP	–	Hipertensão Pulmonar
IC	–	Intervalo de Confiança
IMC	–	Índice de Massa Corporal
NYHA	–	<i>New York Heart Association</i>
PaO ₂	–	Pressão Parcial de Oxigênio
PMAP	–	Pressão Arterial Pulmonar Média
PSAP	–	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar

r	–	Coeficiente de Correlação de Pearson
RR	–	Risco Relativo
S-K	–	Shwachman-Kulczycki
SpO ₂	–	Saturação Periférica de Oxigênio
Δ SpO ₂	–	Diferença entre a Saturação Periférica em Repouso e a Saturação Periférica no Final do Teste de Caminhada de Seis Minutos
TAS	–	Tempo de Aceleração do Fluxo Sistólico do Ventrículo Direito-Artéria Pulmonar
TC6	–	Teste de Caminhada de Seis Minutos
VE	–	Volume Minuto
VEF ₁	–	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VR	–	Volume Residual
VRT	–	Velocidade de Regurgitação Tricúspide
VVM	–	Ventilação Voluntária Máxima
WHO	–	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Escore clínico de Shwachman - Kulczycki	28
Quadro 2 – Escore Radiológico de Brasfield	30
Quadro 3 – Classificação da Hipertensão Pulmonar, Veneza, 2003	34
Quadro 4 – Classificação Funcional de HP pela <i>World Health Organization</i>	35
Quadro 5 – Manifestações clínicas da HP	36
Quadro 6 – Níveis de pressão média artéria pulmonar (PMAP) por cateterismo	37
Quadro 7 – Velocidade de regurgitação tricúspide (VRT)	38
Quadro 8 – Tempo de aceleração do fluxo sistólico do ventrículo direito-artéria pulmonar (TAS)	38
Quadro 9 – Classificação de HP pelos valores de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)	38

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 – Characteristics of patients according values of the PASP	69
Table 2 – Correlation between Echocardiographic Findings and Results of 6MWT, Clinical Scores (Shwachman-Kulczycki), Chest Radiographs Scores (Brasfield) and Lung Function Tests	70
Table 3 – Linear Regression Analysis for Variables Associated with PASP	71
Table 4 – Characteristics of Patients According with Lung Function	72

Tabelas do artigo em português

Tabela 1 – Características dos pacientes de acordo com os valores da PSAP	90
Tabela 2 – Correlação entre os achados ecocardiográficos e os resultados do TC6, escore clínico (Shwachman-Kulczycki), escore radiológico (Brasfield) e testes de função pulmonar	91
Tabela 3 – Análise da regressão linear para variáveis associadas com a PSAP	92
Tabela 4 – Características dos pacientes de acordo com a função pulmonar	93

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, mais freqüente na população caucasóide, de evolução crônica, progressiva e, na maioria das vezes, fatal. É causada por um defeito no transporte iônico nas células epiteliais das glândulas mucosas e serosas, levando ao aumento na viscosidade de seus fluidos e conseqüente obstrução dos seus ductos e canalículos. É identificada clinicamente pela tríade: doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, insuficiência pancreática e níveis elevados de eletrólitos no suor ^{1,2}.

A FC é mais comum na raça branca, com incidência de aproximadamente 1 para 2.500 a 3.200 nascidos vivos. Sua incidência na raça negra é 1 para 17.000 nascimentos e, na raça amarela, 1 para 25.000 ³. O diagnóstico é feito através de achados clínicos (fenótipo) e da demonstração de disfunção da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR). O principal método utilizado para demonstrar a disfunção da CFTR, na prática clínica, é o teste do suor com dosagem de sódio e cloro, utilizando a técnica de iontoforese pela pilocarpina. Valores de cloro acima de 60 mEq/l, em amostra adequada, confirmam o diagnóstico. Valores entre 40 e 60 mEq/l são considerados duvidosos, enquanto valores inferiores a 40 mEq/l são considerados normais ⁴.

Até a década de 70, poucos pacientes com FC atingiam a idade adulta. O grande avanço no conhecimento da doença nos últimos 30 anos possibilitou melhor tratamento das infecções, através de novos agentes antibióticos, e adequado manejo da insuficiência pancreática, com melhores formulações de enzimas pancreáticas. O surgimento de centros específicos para tratamento da FC também contribuiu para a melhora do prognóstico ^{5,6}. Desta forma, houve um aumento progressivo na sobrevida média destes pacientes que atinge 32,5 anos em países desenvolvidos ⁷.

Embora a FC tenha caráter multissistêmico, o acometimento pulmonar é o determinante principal de morbidade e mortalidade nessa afecção. Alterações anátomo-patológicas se instalam já nos primeiros meses de vida, com dilatação e hipertrofia de glândulas produtoras de muco, levando ao acometimento das pequenas vias aéreas, com posterior obstrução bronquiolar, desenvolvimento gradual de bronquiectasias e destruição progressiva do parênquima, com conseqüente redução da capacidade funcional respiratória⁸.

Com o avançar da doença pulmonar, grande percentagem dos pacientes com FC desenvolve hipertensão arterial pulmonar (HAP) e hipertrofia do ventrículo direito (*cor pulmonale*). Dentre os fatores que acarretam HAP, nesses pacientes, estão a destruição de grandes porções do leito capilar pulmonar e o remodelamento nas paredes das pequenas artérias, com aumento na resistência vascular pulmonar. Além disso, a hipoventilação alveolar e a hipoxemia crônica geram vasoconstrição reflexa no leito arterial pulmonar, contribuindo de forma importante no aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Tem sido demonstrada clara correlação entre o grau de hipoxemia e a PSAP^{9,10}.

Na ausência de insuficiência cardíaca direita franca, o diagnóstico de *cor pulmonale* é difícil por meio de achados clínicos. Em termos práticos, o diagnóstico de *cor pulmonale* pode ser presumido se estiver presente um ou mais dos seguintes achados: hipertrofia ventricular direita no eletrocardiograma, pressão parcial de oxigênio (PaO₂) < 50 mmHg, sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita ou achados radiológicos de HAP. A técnica não-invasiva mais sensível para o reconhecimento precoce e monitoramento do *cor pulmonale* é a ecocardiografia^{9,10}.

O paciente portador de FC pode apresentar importante redução de sua capacidade física devido a vários fatores, tais como: hiperinsuflação dinâmica, aumento do metabolismo muscular e descondicionamento físico progressivo associado à inatividade. É comum observar nesses pacientes intolerância ao exercício, o que pode ser evidenciada por meio

de sintomas relatados durante o exercício, incluindo fadiga, dispnéia, broncoespasmo, limitação ventilatória e disfunção cardíaca ⁶. Atualmente, testes físicos funcionais, como o teste de caminhada de seis minutos (TC6), surgiram como complemento na avaliação dinâmica destes pacientes. Esse teste tem sido utilizado em programas de reabilitação pulmonar, com o intuito de avaliar a capacidade física, monitorar a efetividade do tratamento e estabelecer o prognóstico de pacientes com disfunção pulmonar grave. O teste identifica prioritariamente a distância percorrida; secundariamente, relacionando-a com as alterações na saturação da oxi-hemoglobina, medida pela oximetria de pulso (SpO₂), com as alterações na frequência cardíaca, com as alterações da pressão arterial e com as alterações da sensação de dispnéia antes e após o exercício ^{11,12}.

O TC6 é simples, tem baixo custo operacional e, principalmente, reflete as atividades de vida diária, desenvolvidas pelos pacientes portadores de pneumopatias crônicas ¹².

Embora o *cor pulmonale* seja um evento pré-terminal em muitos pacientes com FC, levando a grave prejuízo em suas atividades físicas, a prevalência de HP subclínica e suas implicações na limitação ao exercício físico, não estão bem caracterizadas na literatura ⁶. Além disso, o papel da hipoxemia induzida pela atividade física no desenvolvimento de *cor pulmonale* não está bem caracterizado.

Assim, o presente estudo tem por propósito determinar a relação entre a PSAP e a capacidade submáxima de exercício, avaliada pelo TC6, em pacientes com FC acompanhados na Equipe de Adolescentes e Adultos com FC (EAAFC) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Ainda buscamos investigar a relação dos achados ecocardiográficos com os resultados do TC6, do escore clínico, do escore radiológico e dos testes de função pulmonar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose é uma desordem progressiva, hereditária, autossômica recessiva, mais comum em caucasianos. Está associada com infecções respiratórias persistentes, que resultam em progressivo declínio da função pulmonar e morte prematura. O defeito compromete a CFTR, o que resulta em aumento na viscosidade das secreções glandulares e diminuição do *clearance* mucociliar^{13,14}.

Seu diagnóstico é sugerido pelos achados clínicos, infecção pulmonar, íleo meconial, insuficiência pancreática com prejuízo nutricional ou história familiar da doença. Na presença desses, o diagnóstico é confirmado por concentração elevada de cloro no suor, diferença de potencial nasal ou pela identificação de mutações conhecidas para a FC^{15,16}.

2.1.1 Aspectos Históricos

Landsteiner¹⁵, em 1905, foi responsável pela primeira descrição anátomo-patológica da FC em recém-nascido, falecido no quinto dia de vida por íleo meconial.

Fanconi *et al.*¹⁷, em 1936, foram, provavelmente, os primeiros a descreverem a doença FC associada com bronquiectasias. Além disso, reconheceram as alterações pancreáticas da FC como diferentes da síndrome celíaca clássica.

Andersen¹⁵, em 1938, fez considerações sobre o caráter familiar e a patogenia da afecção, ressaltando a necessidade de diferenciar a doença pancreática na FC da síndrome

celíaca, instituindo o termo FC do pâncreas. Formulou hipótese sobre sua etiologia e propôs a normatização do seu tratamento.

Farber ¹⁷, em 1945, formulou a hipótese de que o muco espesso e abundante presente em pacientes com FC resultava de estimulação alterada do sistema parassimpático e era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, designando o termo mucoviscidose.

Lowe *et al.* ¹⁸, em 1949, postularam que a FC era causada por um defeito em único gene, caracterizando-a com um padrão hereditário autossômico recessivo.

Di Sant'Agnese *et al.* ¹⁷, em 1951, durante o verão intenso de Nova York, observaram uma incidência elevada de pacientes com FC internados com prostração térmica, identificando perda excessiva de sal no suor desses pacientes. Essa observação levou ao desenvolvimento do teste do suor como padrão no diagnóstico de FC.

Gibson e Cooke ¹⁹, em 1958, desenvolveram e padronizaram um teste diagnóstico através da coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, que ainda hoje é o padrão áureo no diagnóstico da FC.

Neste mesmo ano, Shwachman e Kulczycki ²⁰ elaboraram um sistema de avaliação da gravidade da doença, considerando atividade diária, exame físico, aspectos nutricionais e aspectos radiológicos.

Quinton *et al.* ¹⁸, em 1983, sugeriram uma anormalidade no transporte de eletrólitos nas glândulas sudoríparas, o que explicaria os níveis elevados de sal no suor desses pacientes. Outros estudos confirmaram a hipótese do defeito na permeabilidade nos canais de cloro e o associaram às manifestações clínicas da FC.

Tsui *et al.* ¹⁷, em 1985, localizaram o gene da FC no braço longo do cromossomo 7. Em três artigos publicados na "Science", em 1989, cientistas de Toronto e Michigan descreveram isolamento, seqüência e mutação mais comuns no "locus" FC ¹⁵.

No Brasil, a primeira publicação sobre FC foi realizada por Gesteira ¹⁵ que, em 1949, revisou os conhecimentos sobre a doença e seus métodos diagnósticos. Nesse trabalho, o autor ressaltava a existência da doença em nosso meio.

Nos últimos 15 anos, os estudos têm se preocupado em investigar métodos para diagnóstico precoce e tratamento agressivo com o objetivo de promover uma boa qualidade de vida e evitar danos irreversíveis ^{21,22}.

2.1.2 Aspectos Epidemiológicos

A incidência da FC é variável de acordo com as etnias. É mais comum na raça branca com 1 a cada 2.500 a 3.200 nascidos vivos. Na raça negra, a incidência é de 1 para 17.000 nascimentos e, na raça amarela, 1 para 25.000 ³.

No Brasil, a incidência estimada para a região sul é próxima da população caucasiana européia, 1/2.500 nascimentos. Uma hipótese para essa semelhança estaria na grande imigração de europeus para essa região. Em outras regiões do país, a incidência diminui para cerca de 1/10.000 nascidos vivos ^{16,22}.

No Paraná, Santos *et al.* ²³, em 2005, analisaram os resultados da implantação do Programa Nacional de Triagem Neonatal em FC e demonstraram uma incidência da doença de 1/9.520 nascimentos no estado.

Em Porto Alegre, Maróstica *et al.* ²⁴, em 1995, identificaram a incidência da mutação delta F508 em uma população de recém-nascidos. Utilizando esses achados, estimaram, por proporção, a incidência dos nascimentos de crianças com FC, encontrando uma estimativa de 1/2.745 nascidos vivos na cidade de Porto Alegre .

Em 1938, 70% das crianças com FC iam a óbito antes de completar um ano de vida.

Nas últimas décadas, avanços no tratamento melhoraram a sobrevida média desses pacientes que, hoje, atinge 35 anos em países desenvolvidos. Isso representou aumento no número de adultos com FC. As razões para o aumento na sobrevida são multifatoriais, incluindo o surgimento de protocolos de tratamento, o desenvolvimento de centros especializados, o incremento nos métodos de fisioterapia, o avanço na antibioticoterapia, o aperfeiçoamento das enzimas pancreáticas e o maior conhecimento sobre o suporte nutricional^{16,25}.

No Brasil, uma coorte realizada na década de 1990-2000, em Campinas, demonstrou uma mediana de sobrevida de 18,4 anos de idade após o diagnóstico, em portadores de FC²⁶.

2.1.3 Genética

O gene responsável pela FC foi identificado no braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína de 1480 aminoácidos, denominada CFTR. A proteína CFTR apresenta função de mediadora no transporte de solução orgânica nos canais de cloro das membranas epiteliais, principalmente de íons de cloro, sódio e água^{1;18}.

A CFTR pode ser classificada funcionalmente em 6 classes: classe I - a proteína não é sintetizada, classe II - há um defeito no processamento da proteína, classe III - ocorre desordem na regulação da proteína, classe IV - há redução na atividade da condutância de íons através do canal de cloro, classe V - ocorre redução no número de proteínas transcritas, classe VI - há um defeito na estabilidade da proteína na superfície celular^{1,14,18}.

A CFTR expressa-se nas células epiteliais do trato respiratório, pâncreas, intestino, nas glândulas sudoríparas e salivares e no sistema reprodutor¹⁵.

Já foram descritas mais de 1300 mutações desse gene. Entre as mutações identificadas, a mais comum é a delta F508 que se caracteriza pela falta da fenilalanina na posição 508 da proteína CFTR^{1,14}. Esta mutação representa aproximadamente 70% de defeito nos alelos da CFTR e está presente em 69% de pacientes com FC nos Estados Unidos^{14,18,27}.

Raskin *et al.*²⁸, estudaram a frequência da mutação delta F508, em cinco estados brasileiros. A presença dessa mutação foi encontrada em 47% dos alelos examinados, com uma frequência maior em Minas Gerais, São Paulo e Rio Grande do Sul, respectivamente^{22,28}.

Em estudo realizado em adolescentes e adultos com FC acompanhados no HCPA, foi revisada a pesquisa genética da mutação delta F508 em 27 pacientes, sendo que 17,9% eram homozigotos e 25,6% heterozigotos para essa mutação²⁹.

2.1.4 Fisiopatologia

A doença pulmonar na FC baseia-se na falta ou defeito da CFTR, mecanismos responsáveis por uma alteração iônica celular. Ocorre redução da secreção de cloro pelo canal defeituoso, associado à reabsorção exagerada de sódio e, secundariamente, de água para o interior da célula, proporcionando um desequilíbrio iônico celular. Esse desequilíbrio resulta em desidratação do muco, com aumento na viscosidade e diminuição da atividade mucociliar, favorecendo o surgimento de infecção e inflamação secundárias^{1,22}.

Alguns estudos sugerem que alterações na concentração de sal na mucosa brônquica causem inibição da ação de defensas (peptídeos antibacterianos) do trato respiratório, causando a redução da resistência aos patógenos bacterianos^{22,30}.

A colonização bacteriana, secundária à retenção de secreção favorece a metaplasia do epitélio brônquico, impactação mucóide e desorganização da estrutura ciliar. Surgem tampões mucosos nos brônquios e bronquíolos com infiltração linfocitária aguda e crônica^{16,22}.

A presença de secreções espessas e infectadas levam à obstrução das pequenas vias aéreas e desencadeamento de um processo inflamatório crônico. A inflamação, já presente em pulmões anatomicamente normais de recém-nascidos, leva à formação de bronquiectasias e lesão pulmonar^{31,32}.

2.1.5 Manifestações Clínicas

A FC caracteriza-se por doença pulmonar crônica, deficiência pancreática exócrina, concentração de cloro e sódio elevados no suor e infertilidade masculina. Essa doença possui acometimento multissistêmico de órgãos epiteliais. Porém, a doença pulmonar é a principal responsável pela morbidade e mortalidade dos pacientes com FC^{16,22,33}.

2.1.5.1 Manifestações respiratórias

A idade de início da primeira infecção respiratória é variável. Em crianças o comprometimento pulmonar pode manifestar-se por bronquiolite, infecções recorrentes do trato respiratório ou pneumonias^{22,31}.

A manifestação respiratória mais comum é a tosse crônica que pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida. A maioria dos pacientes apresenta tosse produtiva com secreção pulmonar espessa e abundante de difícil eliminação^{21,22}.

As alterações funcionais pulmonares mais importantes na FC são obstrução do fluxo aéreo, alçaonamento de ar e ventilação inadequada. O padrão evolutivo dessas alterações caracteriza-se por predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo. Somente na fase final da doença surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada ^{16,29,31}.

A atelectasia é um achado radiológico comum em pacientes com FC. Pode comprometer um segmento ou colapsar totalmente um lobo pulmonar e está comumente associada à oclusão por secreção ou por aspergilose broncopulmonar alérgica. Outra complicação pulmonar que pode ocorrer é o pneumotórax, sendo mais freqüente em pacientes adultos com FC ²⁵.

A hemoptise é comum particularmente em pacientes adultos e está relacionada diretamente às bronquiectasias. Outros fatores que precipitam seu aparecimento são infecção, deficiência de vitamina K devido à má absorção, doença hepática e disfunção plaquetária medicamentosa ²⁵.

O *cor pulmonale* manifesta-se em estágios avançados da doença pulmonar, seu aparecimento está relacionado à hipoxemia grave ou à inadequada relação ventilação-perfusão ²⁵.

Indivíduos com FC sofrem persistentes infecções de bactérias em seu trato respiratório. Os organismos patogênicos mais comumente encontrados na secreção pulmonar são o *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* e, posteriormente, *Pseudomonas aeruginosa* e, em alguns casos, *Burkholderia cepacia*. A inflamação pulmonar é a maior causa de declínio da função pulmonar nesses pacientes e possivelmente precede o início da infecção crônica ^{16,21}.

A *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais freqüentemente encontrado em pacientes com FC e está relacionado com a perda da função pulmonar ^{34,35}. Gracia *et al.*, em 2005, encontraram uma prevalência de colonização de 86% para *Pseudomonas aeruginosa*

e de 56% para *Staphylococcus aureus* em pacientes com FC em estágio avançado da doença pulmonar ³⁶.

Kang *et al.* ²⁹, em 2004, estudando as características dos pacientes adolescentes e adultos com FC no HCPA, identificaram uma prevalência de 71,8% para *P. aeruginosa* e 35,9% para *S. aureus* na bacteriologia do escarro desses pacientes.

Em fases avançadas da doença pulmonar há um aumento na prevalência de microorganismos como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xiloxidans* e *Aspergillus fumigatus*. Alguns pacientes infectados por *Burkholderia cepacia* apresentam rápida progressão da doença pulmonar e menor sobrevida. Estima-se que esse patógeno esteja presente em 8% dos pacientes adultos com FC ^{25,34}.

2.1.5.2 Manifestações gastrointestinais

A insuficiência pancreática exócrina está presente em aproximadamente 90% dos pacientes adultos com FC ²². A insuficiência pancreática é causada pelo volume reduzido de secreções pancreáticas com baixa concentração de bicarbonato. Com a insuficiência do fluido pancreático e do bicarbonato, as enzimas digestivas são retidas nos ductos pancreáticos levando à destruição do tecido e, posterior, fibrose. ^{1,18}.

As enzimas digestivas que não conseguem chegar até o duodeno, determinam má digestão e má absorção de gorduras, proteínas e hidratos de carbono; ocasionando, assim, diarreia crônica com fezes volumosas, pálidas e de odor característico e desnutrição calórica protéica ²².

A primeira manifestação da insuficiência pancreática na FC é o íleo meconial

(obstrução do íleo meconial por um mecônio espesso), que aparece em 15 a 20% dos pacientes no período neonatal. Aproximadamente 90% dos pacientes que apresentam íleo meconial têm posterior diagnóstico de FC ^{1,22}.

As manifestações nutricionais na FC estão relacionadas ao defeito básico da doença e são secundárias à sua evolução e ou complicações: baixo ganho pômdero-estatural, desnutrição e baixa estatura ²².

2.1.5.3 Outras manifestações

A doença hepática sintomática ocorre em menos de 5% dos pacientes adultos, entretanto estudos pós-morte demonstraram que mais de 50% dos pacientes têm cirrose. A doença hepática crônica manifesta-se por hepatomegalia e é um importante indicador prognóstico ²⁵.

A intolerância à glicose e o *diabetes mellitus* são mais freqüentes em pacientes adultos do que em crianças. Vinte e cinco por cento dos pacientes com idade superior a 30 anos são diabéticos. O *diabetes mellitus* relacionado à FC possui características do tipo 1 e do tipo 2 associadas, ocorrendo tanto diminuição da secreção de insulina como resistência tecidual ao hormônio ^{1,25}.

Noventa e oito por cento dos homens com FC são inférteis devido à azoospermia secundária, à atresia ou à ausência dos vasos deferentes e à ausência ou dilatação das vesículas seminais. Em mulheres a função reprodutiva é normal, embora o muco cervical pode estar desidratado o que pode diminuir a fertilidade ¹.

A osteoartropatia hipertrófica ocorre em 5% a 15% dos pacientes com FC, observando-se maior freqüência naqueles com idade superior a 12 anos e naqueles com

doença pulmonar avançada. Essa manifestação caracteriza-se por inchaço e dor no terço distal dos ossos longos. Os ossos comumente envolvidos são: o fêmur, a tíbia, a fíbula, o úmero, o rádio e a ulna. O exame radiológico de ossos longos apresenta sinais de periostite inflamatória e formação de novo osso periosteal^{37,38}.

O hipocratismo digital é uma manifestação freqüente nesses pacientes e relaciona-se diretamente com a gravidade da doença³⁸. Kang *et al.*²⁹, em 2004, demonstraram uma prevalência de 53,8% de hipocratismo digital em uma amostra de pacientes com FC no HCPA, sendo que desses 24,3% apresentavam distúrbio ventilatório obstrutivo grave.

O desenvolvimento de osteoporose é comum em pacientes adultos com FC. Seu surgimento ocorre devido à má absorção de proteínas que leva à diminuição da massa corpórea e perda da massa muscular e à má absorção de cálcio e vitamina D que proporcionam diminuição da formação óssea^{25,39}.

2.1.6 Diagnóstico

A maioria dos diagnósticos de FC são sugeridos através de características clínicas como infecções respiratórias recorrentes, íleo meconial, esteatorréia e desnutrição¹⁹.

O diagnóstico da FC é baseado na presença de uma ou mais características fenotípicas na história familiar positiva ou no teste de triagem neonatal alterado, associados à evidência de alteração na CFTR. As características fenotípicas comumente associadas à FC estão relacionadas às doenças pulmonares (infecções recorrentes por patógenos típicos de FC; tosse e produção de escarro crônico; anormalidades radiológicas torácicas; obstrução de vias aéreas; pólipos nasais e hipocratismo digital), anormalidades gastrointestinais (íleo-meconial; prolapso retal; insuficiência pancreática; pancreatites

recorrentes), distúrbios nutricionais (desenvolvimento inadequado; desnutrição protéico-calórica; hipoproteinemia e edema), síndromes perdedoras de sal (depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica) e infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) ^{16,40}.

Na prática clínica, o padrão áureo para o diagnóstico da FC é o teste do suor. Esse teste é realizado através da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtidos pelo método da iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson e Cooke ^{19,22}.

A quantidade de suor deve ter no mínimo 100mg; o resultado é positivo quando a concentração de cloro na amostra é maior que 60mEq/l, dois exames positivos confirmam o diagnóstico de FC. Níveis considerados normais vão até 40mEq/l; valores entre 40 e 60mEq/l são considerados duvidosos e devem ser repetidos ^{16,19}.

A disfunção da CFTR pode ser demonstrada também através da diferença de potencial nasal elevada. Entretanto, essa técnica é de difícil padronização e não está disponível em todos os centros de tratamento ¹⁶.

Outro método de diagnóstico é através da identificação de duas mutações conhecidas para a FC. A análise das mutações possui alta especificidade, porém baixa sensibilidade devido à existência de mais de 1300 mutações identificadas e, na prática clínica, a disponibilidade de investigação é restrita a um pequeno número de mutações mais frequentes. Além disso, poucos centros são capacitados em realizá-la ^{16,18,27}.

2.1.7 Parâmetros para monitorar a gravidade da doença

A variabilidade clínica na FC determinou a necessidade da formulação de escores de avaliação de sua gravidade. Esses escores foram elaborados através da análise e comparação dos sintomas e sinais apresentados pelos pacientes e o desfecho clínico da

doença. Os escores são usados com o propósito de avaliar a extensão da lesão pulmonar, comparar a gravidade clínica dos pacientes, avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e estimar o prognóstico da doença ¹³.

2.1.7.1 Escore clínico

O escore clínico de Shwachman e Kulczycki ²⁰ foi elaborado, em 1958, a partir de um estudo longitudinal com 105 pacientes com FC. O trabalho tinha como propósito apresentar a experiência com pacientes observados e tratados por um longo período de tempo. Os autores acompanharam os pacientes por cinco anos a partir do diagnóstico e observaram uma grande variação nos estágios da doença, independentemente da precocidade do diagnóstico, evidenciando a necessidade de formulação de um sistema de avaliação clínica para pacientes com FC ²⁰.

Esse sistema de avaliação clínica é um marco no histórico científico da FC sendo amplamente utilizado até os dias atuais e tem como objetivo comparar as manifestações clínicas entre os pacientes, detectar os efeitos do tratamento e contribuir para a determinação de critérios diagnósticos. Para isso, esse sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características: atividade geral, nutrição, exame físico e achados radiológicos do tórax. Cada uma delas é pontuada em uma escala de 5 a 25 pontos, (melhor desempenho, maior pontuação), sendo que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica ^{13,20}. O escore clínico de Shwachman - Kulczycki ²⁰ e sua classificação estão demonstrados no quadro 1.

Quadro 1 – Escore clínico de Shwachman - Kulczycki ²⁰

Graduação	Pontos	Atividade Geral	Exame Físico	Nutrição	Achados Radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra – joga bola; vai à escola regularmente.	Normal – não tosse; FC e FR normais; pulmões limpos; boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25; fezes bem formadas; boa musculatura.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia; boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso; tosse rara; pulmões limpos; mínimo enfisema.	Peso e altura entre o percentil 15 e 25; fezes discretamente alteradas.	Mínima acentuação da trama broncovascular; discreto enfisema.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia; cansaço fácil após exercícios; diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional (pela manhã); FR levemente aumentada; médio enfisema; discreto baqueteamento digital.	Peso e altura acima do terceiro percentil; fezes anormais, pouco formadas; distensão abdominal; hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade; aumento da trama broncovascular.
Moderado (41-55)	10	Dispneia às pequenas caminhadas; repouso em grande parte do tempo.	Tosse freqüente, produtiva, retração torácica; enfisema moderado, pode ter deformidade do tórax; baqueteamento 2/3+	Peso e altura abaixo do terceiro percentil; fezes anormais; grande redução da massa muscular.	Moderado enfisema; áreas de atelectasia, e infecção discreta, bronquiectasias.
Grave (40 ou menos)	5	Ortopnéia; confinado ao leito.	Tosse intensa; períodos de taquipnéia e taquicardia; extensas alterações pulmonares; pode apresentar sinais de falência cardíaca direita; baqueteamento digital 3/4 +	Desnutrição intensa; distensão abdominal; prolapso retal.	Extensas alterações pulmonares com fenômenos obstrutivos, infecção, atelectasia, bronquiectasias

2.1.7.2 Função pulmonar

Os testes de função pulmonar são utilizados para avaliar a capacidade pulmonar e estabelecer o grau de comprometimento pulmonar de pacientes com sintomas respiratórios. São usualmente realizados com sistemas computadorizados que analisam os dados e fornecem resultados imediatos ⁴¹.

Entre os testes de função pulmonar, a espirometria é um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. A espirometria deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória conhecida ⁴¹.

A espirometria permite medir o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, sendo especialmente útil a análise dos dados derivados da manobra expiratória. Entre os volumes e fluxos aéreos medidos pela espirometria destacam-se a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e suas relações (VEF_1/CVF) ⁴¹.

O distúrbio ventilatório na FC é essencialmente obstrutivo. As alterações da função pulmonar mais precoces refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, demonstrado por diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapamento aéreo, conforme evidenciado por diminuição do fluxo expiratório forçado 50% a 75% da CVF e fluxo médio expirado forçado, diminuição da relação VEF_1/CVF e aumento da relação VR/CPT ³¹.

Na fase tardia, o surgimento de fibrose pulmonar leva à redução dos volumes pulmonares, mas com persistência de obstrução das vias aéreas, gerando uma configuração da curva fluxo-volume muito característica na FC – pico inicial correspondendo ao pico fluxo expiratório seguido de uma concavidade acentuada e CVF reduzida ³¹.

Nos quadros de exacerbação pulmonar, o VEF₁ e a CVF podem sofrer diminuições, mas que podem ser recuperadas com o tratamento. Portanto, medidas individuais da função pulmonar podem ser úteis para avaliar a extensão da anormalidade, a progressão da doença e a resposta individual ao tratamento. A avaliação seqüencial da função pulmonar é obrigatória e tem a finalidade de avaliar a intensidade do envolvimento pulmonar, devendo ser realizada pelo menos uma vez ao ano^{9,31}.

2.1.7.3 Escore radiológico

Brasfield *et al.*⁴², em 1979, propuseram um escore radiológico para pacientes com FC, com o propósito de avaliação e seguimento desses pacientes. Esse escore demonstrou ser reprodutível entre observadores e correlacionou-se significativamente com resultados de testes de função pulmonar, escore clínico de Shwachman e Kulczycki²⁰ e, a longo prazo, com morbidade⁴².

Esse sistema de escore radiológico inclui categorias representativas das mais freqüentes anormalidades presentes nos exames radiológicos de tórax de pacientes com FC⁴². O escore total é calculado subtraindo-se do valor fixo de 25 a pontuação alcançada no escore, sendo que, quanto menor o valor do escore total, maior o comprometimento radiológico. O escore radiológico de Brasfield⁴² está demonstrado no quadro 2.

Quadro 2 – Escore Radiológico de Brasfield ⁴²

Categoria	Definição	Pontuação
Aprisionamento de ar	Hiperinsuflação pulmonar generalizada, abaulamento esternal, depressão do diafragma e/ou cifose torácica	0 = Ausente 1 } 2 } = Aumento da gravidade 3 } 4 }
Marcas lineares	Densidades lineares por proeminência dos brônquios, densidades lineares paralelas ou densidades circulares com espessamento da parede brônquica	0 = Ausente 1 } 2 } = Aumento da gravidade 3 } 4 }
Lesões nodulares císticas	Múltiplas pequenas densidades circulares discretas, 0,5cm de diâmetro ou maiores, com centros radiopacos ou radiolucidas, nódulos confluentes não classificados como lesões extensas	0 = Ausente 1 } 2 } = Aumento da gravidade 3 } 4 }
Lesões extensas	Atelectasias ou consolidações lobares ou segmentares; incluindo pneumonia aguda	0 = Ausente 3 = Atelectasias 5 = Múltiplas atelectasias
Gravidade geral	Impressão da gravidade geral das alterações radiológicas	0 = Ausente 1 } 2 } = Aumento da gravidade 3 } 4 } 5 = Complicações (ex.: aumento cardíaco, pneumotórax)
		Escore total = 25 – total da pontuação no escore

2.2 HIPERTENSÃO PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA

A Hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada pela elevação crônica da pressão da artéria pulmonar gerando sobrecarga ventricular direita com hipertrofia e dilatação do

ventrículo direito, podendo evoluir para insuficiência cardíaca ⁴³.

Em indivíduos com FC o desenvolvimento de hipóxia alveolar - em áreas hipoventiladas - conduz à vasoconstrição pulmonar hipóxica. Quando o estado hipóxico é prolongado a circulação pulmonar sofre alterações estruturais chamadas de remodelamento, ou seja, ocorre hipertrofia e hiperplasia da camada média dos vasos arteriais, bem com a muscularização de vasos periféricos. Esse mecanismo desencadeia o aumento na resistência vascular periférica e conseqüente HP. A HP implica em sobrecarga do coração direito com hipertrofia do VD e risco de insuficiência cardíaca direta na evolução ^{44,45}.

Estima-se que 70% dos pacientes com FC desenvolvem HP e hipertrofia do ventrículo direito (*cor pulmonale*). O tempo de sobrevida médio após o diagnóstico clínico de *cor pulmonale* tem sido relatado como sendo de 8 meses, com uma variação de 1 a 63 meses de vida ^{38,46}.

Fraser *et al.*, em 1999, demonstraram que a HP subclínica se desenvolve em proporção significativa em pacientes com FC e está fortemente correlacionada com a hipoxemia, independente da função pulmonar destes pacientes. Além disso, esse estudo demonstrou diferença significativa entre a média de sobrevida em indivíduos com e sem HP, indicando que a HP subclínica é um importante preditor de mortalidade nesses pacientes ⁴⁶.

A evidência clínica de HP em pacientes com FC é indicador de pior prognóstico e está associado à evolução da doença pulmonar. Com o progresso da doença, esses pacientes desenvolvem doença pulmonar incapacitante, insuficiência respiratória, HP e *cor pulmonale*. A meta deve ser prevenir o desenvolvimento ou a progressão de hipertensão pulmonar nesses pacientes ^{16,46}.

2.2.1 Classificação

A HP pode se instalar silenciosamente em consequência de doenças sistêmicas, doenças cardíacas, doenças do parênquima pulmonar ou anormalidades da vasculatura pulmonar ^{10,47}.

A Terceira Conferência Mundial em HP, em 2003, revisou sua classificação. Segundo a etiologia, a HP pode ser classificada em: hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática ou familiar; hipertensão venosa pulmonar; HAP associada a pneumopatias e/ou hipoxemia crônica; HAP resultante de doença embólica e/ou trombótica crônica; HAP resultante de doenças vasculares pulmonares inflamatórias; miscelânea ^{48,49}. A classificação completa está apresentada no quadro 3.

Quadro 3 – Classificação da Hipertensão Pulmonar, Veneza, 2003 ^{49,51}

- 1- Hipertensão Arterial Pulmonar
 - 1.1- Idiopática
 - 1.2- Familiar
 - 1.3- Associada a:
 - 1.3-1. Doenças vasculares do colágeno
 - 1.3-2. *Shunts* sistêmico-pulmonares congênitos
 - 1.3-3. Hipertensão portal
 - 1.3-4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
 - 1.3-5. Drogas/toxinas
 - 1.3-6. Outras (tireoidopatias, telangectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
 - 1.4- Associada a acometimento capilar/venoso significativo
 - 1.4-1. Doença pulmonar veno-oclusiva
 - 1.4-2. Hemangiomas capilares pulmonares
 - 1.5- Hipertensão persistente do recém-nascido
- 2- Hipertensão venosa pulmonar
 - 2.1- Cardiopatias de câmaras esquerdas
 - 2.2- Valvopatias à esquerda
- 3- Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia
 - 3.1- Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 3.2- Pneumopatia intersticial
 - 3.3- Doenças respiratórias relacionadas ao sono
 - 3.4- Hipoventilação alveolar
 - 3.5- Exposição crônica a altas altitudes
 - 3.6- Anormalidades do desenvolvimento
- 4- Hipertensão pulmonar devido à doença embólica e/ou trombótica crônica
 - 4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais
 - 4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais
 - 4.3- Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
- 5- Miscelânea

Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos Vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

Na FC, a HP é essencialmente de natureza arterial, sendo considerada de mecanismo essencialmente hipóxico, com participação complementar de alterações estruturais no parênquima pulmonar a partir da evolução da doença de base ³². Assim, na classificação central da HP, a doença FC encontra-se inserida no item 3 da classificação (quadro 3). Ademais, a obstrução do fluxo aéreo e amplas variações na pressão intratorácica podem aumentar o retorno venoso para o lado direito do coração, resultando em aumento no fluxo da artéria pulmonar e agravamento da já aumentada sobrecarga do ventrículo direito. Em pacientes com FC, provavelmente ocorra uma hipertrofia lenta e progressiva, por vários anos, resultando em uma excessiva dilatação do ventrículo direito ⁵⁰.

Com o objetivo de caracterizar o impacto da HP nas atividades diárias, fazer o seguimento, intervir terapêuticamente e orientar conforme o prognóstico, adotou-se a classificação funcional de HP da *New York Heart Association* (NYHA), modificada pela *World Health Organization* (WHO) ^{49,51}. A classificação funcional encontra-se detalhada no quadro 4.

Quadro 4 – Classificação Funcional de HP pela *World Health Organization* ^{49,51}.

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

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

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

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

2.2.2 Manifestações Clínicas

O sintoma inicial mais comum é a intolerância ao esforço e fadiga, pela incapacidade de aumentar o débito cardíaco no exercício, sendo de caráter progressivo e indicativo de disfunção ventricular direita secundária. Na evolução, os pacientes queixam-se de franca dispnéia. Além da fadiga e dispnéia relacionadas aos esforços, outros sintomas podem estar presentes como: dor torácica, palpitações, pré-síncope e síncope. A síncope é considerada um marcador de gravidade e estes pacientes são considerados classe funcional III ou IV, conforme o quadro 4 ⁴⁹. O quadro 5 apresenta as manifestações clínicas apresentadas por pacientes com HP.

Quadro 5 – Manifestações clínicas da HP ^{52,53}

Sintomas	Sinais
Dispnéia associada aos esforços Fadiga Dor torácica Palpitações Pré-síncope Síncope	Edema de membros inferiores Hiperfonese de P ₂ Turgência jugular Hepatomegalia

2.2.3 Diagnóstico

A HP caracteriza-se por níveis de pressão da artéria pulmonar desproporcionalmente elevados para o nível de fluxo sanguíneo pulmonar. As variáveis que controlam a pressão da artéria pulmonar são o débito cardíaco e a resistência vascular pulmonar ⁵⁴.

Valores de pressão arterial pulmonar média (PMAP) superiores a 25mmHg em repouso ou 30mmHg em exercício permitem o diagnóstico de HP. Os valores de pressão são mensurados através de cateterismo cardíaco, padrão áureo para o diagnóstico de HP, e não-invasivamente através do ecocardiograma com Doppler^{10,54,55}. O quadro 6 demonstra a classificação dos níveis de PMAP mensurados por cateterismo cardíaco direito.

**Quadro 6 – Níveis de pressão média artéria pulmonar (PMAP)
por cateterismo^{52,53}**

HP Leve	25 mm Hg
HP Moderada	35 – 40 mm Hg
HP Grave	≥ 45 mm Hg

O ecocardiograma bidimensional transtorácico com Doppler é o método não-invasivo mais sensível para a investigação da HP. Estudos já demonstraram que a PSAP estimada pelo ecocardiograma correlaciona-se positivamente com a pressão média da artéria pulmonar medida de forma invasiva^{48,49}.

O exame ecocardiográfico Doppler pode estimar a PSAP pela determinação da velocidade de regurgitação tricúspide na sístole ventricular direita (a pressão sistólica do ventrículo direito, que é a estimativa primária, é virtualmente igual à PSAP, em ausência de estenose pulmonar). A velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) normal é de 2,0 –2,5 m/s. O tempo de aceleração do jato sistólico direito é maior ou igual a 120 m/s. Valores de VRT acima de 2,5 – 3,0 m/s e um tempo de aceleração do jato sistólico entre 80 e 100 m/s correspondem à HP leve. A HP moderada a grave é caracterizada por valores de VRT maior ou igual a 3,0 m/s e um tempo de aceleração do jato sistólico menor que 80 m/s^{10,43}. Os quadros 7, 8, e 9 demonstram a classificação dos valores da VRT, do tempo de aceleração do jato sistólico na saída do ventrículo direito e da PSAP, respectivamente, através do

ecocardiograma Doppler com fluxo a cores.

Quadro 7 – Velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) ^{52,53}

Normal	2,0 – 2,5 m/s
Hipertensão	> 2,5 m/s
HP leve	> 2,5 - 3,0 m/s
HP moderada-grave	≥ 3,0 m/s

Quadro 8 – Tempo de aceleração do fluxo sistólico do ventrículo direito-artéria pulmonar (TAS) ^{52,53}

Normal	≥ 120 m/s
HP Leve	80 - 100 m/s
HP Moderada	60 - 80 m/s
HP Grave	< 60 m/s

Quadro 9 – Classificação de HP pelos valores de pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP)¹⁰

Normal	18 - 25 mm Hg
HP Leve	30 - 40 mm Hg
HP Moderada	40 - 70 mm Hg
HP Grave	> 70 mm Hg

Considerando pacientes com doença pulmonar avançada, Arcasoy *et al.*, em 2003,

avaliaram a HP em uma corte de 374 pacientes candidatos a transplante pulmonar. Observaram uma correlação moderada entre a PSAP estimada por ecocardiografia e a mensurada por cateterismo cardíaco, demonstrando uma especificidade e sensibilidade para a ecocardiografia com Doppler de 0,79 a 1,0 e 0,6 a 0,98, respectivamente. Entretanto, 48% dos pacientes apresentaram HP somente no exame ecocardiográfico e a estimativa da PSAP por ecocardiografia demonstrou inacurácia em 52% dos casos, levando a considerar uma sobre-estimativa dos valores de PSAP nesses pacientes ⁵⁶.

2.3 EXERCÍCIO NA FIBROSE CÍSTICA

Pacientes com FC freqüentemente apresentam progressiva limitação ao exercício físico e redução de suas atividades de vida diária. As causas principais da intolerância ao exercício estão associadas à redução na capacidade e reserva ventilatória, perda da massa muscular esquelética periférica e diminuição da função cardiovascular. Os sintomas limitantes apresentados por pacientes com FC durante o exercício incluem fadiga, dispnéia, broncoespasmo, limitação ventilatória e disfunção cardíaca ^{57,58}.

2.3.1 Fatores limitantes do exercício na fibrose cística

Durante o exercício físico, o aumento necessário na ventilação é alcançado por elevação da freqüência respiratória e do volume minuto (VE). Pacientes com FC tendem a usar um VE mais alto para realizar atividade física, possivelmente por possuírem uma área de espaço morto maior que a normal ⁵⁸.

A maior demanda ventilatória serve como fator limitante, proporcionando uma

dificuldade progressiva ao exercício físico. Indivíduos saudáveis apresentam, no exercício máximo, um VE entre 50% a 70% da ventilação voluntária máxima (VVM). Em contraste, pacientes com FC podem apresentar o VE entre 80% a 110% da VVM. A razão entre VE/VVM é útil na avaliação de teste de exercício em pacientes com FC. Valores maiores que 80% a 90% indicam limitação ventilatória ⁵⁸. Essa relação foi demonstrada por Blau *et al.*, em 2002, no qual pacientes com FC, submetidos a um treinamento aeróbico intensivo por curto prazo, apresentaram a proporção VE/VVM alta na reavaliação pós-treinamento, indicando que esses pacientes utilizavam muito sua reserva respiratória, o que pode gerar limitação ao exercício ⁵⁹.

Pacientes com FC que apresentam testes de função pulmonar normais têm resposta cardiovascular normal ao exercício, com adequado aumento na frequência cardíaca e na pressão sangüínea, conforme progressivo incremento na carga de trabalho, durante a atividade física. Entretanto, aqueles que apresentam comprometimento na função pulmonar têm a frequência cardíaca máxima mais baixa que a normal, não devido a uma anormalidade cronotrópica, mas porque o exercício é limitado por fatores pulmonares antes que a frequência cardíaca alcance proporções máximas normais ⁵⁸.

A capacidade ventilatória reduzida provoca alterações adaptativas no sistema muscular esquelético, reduzindo a capacidade física dos pacientes. A disfunção muscular esquelética é um fator que contribui para a intolerância ao exercício físico. O processo envolve alterações adaptativas, como a redução da capilaridade e do número de enzimas oxidativas, reduzindo com isso a capacidade aeróbica nesses pacientes ⁶⁰.

A limitação física em pacientes com doença pulmonar crônica pode estar associada à disfunção do ventrículo direito ⁶⁰. Mahler *et al.* ⁶¹, em estudo de monitorização hemodinâmica, demonstraram que durante o exercício físico a hipertensão pulmonar foi um fator limitante que levou à interrupção do esforço em pacientes com doença pulmonar crônica avançada.

A maioria dos pacientes com FC pode realizar exercício sem afetar significativamente os níveis de oxigênio. Entretanto, alguns pacientes com VEF₁ abaixo de 50% dos valores preditos apresentam queda da saturação no exercício. Esses pacientes devem ser aconselhados a exercitar-se em intensidade mais baixa ou usar suplementação de oxigênio durante a atividade física. Com uso de oxigênio suplementar durante o exercício, os pacientes com FC requerem VE e frequência cardíaca mais baixa ⁵⁸.

Mckone *et al.* ⁶², em 2001, estudaram os efeitos da suplementação de oxigênio na realização de exercício sub-máximo em pacientes com FC. Os resultados indicaram que a suplementação de oxigênio melhora a capacidade submáxima de exercício em pacientes com doença moderada a grave, inferindo que o uso de oxigenoterapia, nesses casos, pode melhorar o desempenho e maximizar os benefícios do exercício em um programa de reabilitação pulmonar.

2.3.2 Teste de caminhada de seis minutos

Os testes de marcha surgiram a partir da década de 60 quando, Cooper ⁶³, em 1968, verificou uma relação estreita entre a corrida por doze minutos e o consumo máximo de oxigênio na avaliação da capacidade física em indivíduos normais.

Mc Gavin *et al.* ⁶⁴, em 1976, modificaram para teste de caminhada por doze minutos, estudando pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Compararam os resultados da distância percorrida com parâmetros espirométricos, indicando seu uso como medida da capacidade de exercício nesses indivíduos.

Butland *et al.* ⁶⁴, em 1982, mostraram boa correlação entre os resultados da distância percorrida ao final dos testes de caminhada com duração de dois, seis e doze minutos na aferição da capacidade física de portadores de DPOC. Nesse estudo, observou-se que

quanto menor o tempo da caminhada, menor o poder discriminatório do teste. Sendo assim, concluíram que um teste de caminhada por seis minutos seria o mais adequado e melhor tolerado pelo paciente.

Na última década, o TC6 tem sido comumente utilizado para avaliação da capacidade submáxima de exercício em pacientes com FC⁶⁵. Essa aferição tem se mostrado importante na avaliação dinâmica e no manejo clínico de indivíduos com doenças cardiopulmonares crônicas graves, que não apresentam condições clínicas para a realização de provas físicas com esforço máximo^{63,66,67}.

Ribeiro *et al.*⁶⁴, em 1994, estudando pacientes com DPOC, compararam o TC6 com teste de esforço em cicloergometria. Os resultados demonstraram que o esforço do paciente para a realização do teste da caminhada foi muito similar à capacidade de exercício máximo, atingindo frequências cardíacas próximas em ambos os testes.

O TC6 é o mais utilizado por sua capacidade prognóstica, sua facilidade de realização e reprodutibilidade, seu baixo custo operacional e por refletir as atividades diárias desenvolvidas pelos pacientes, além de correlacionar-se com vários parâmetros do teste de exercício máximo^{12,49,67}.

Estudos demonstraram que a distância percorrida no TC6 tem maior valor prognóstico para mortalidade do que a idade, VEF₁ e índice de massa corpórea. Um aspecto que reforça ainda mais a importância desse teste⁶⁸.

Recentemente, a *American Thoracic Society*⁶⁹ (ATS) publicou diretrizes para padronização do TC6. O teste deve ser realizado em lugar fechado, num corredor plano com superfície dura, com no mínimo 30 metros de comprimento sendo demarcado a cada 3 metros. O início e o final do percurso deve ser pontuado com cones e com uma linha colorida fixada em cada extremidade dos 30 metros.

Os instrumentos necessários para a realização do TC6 são: cronômetro, dois cones,

uma cadeira que possa ser movida facilmente durante o percurso da caminhada, torpedão de oxigênio, esfigmomanômetro, oxímetro de pulso e planilha de registros ⁶⁹.

Para a realização do TC6 o paciente deve estar vestindo uma roupa confortável, sapatos apropriados para caminhar, utilizar seu padrão de marcha habitual durante o teste, isto é, caso faça uso de algum auxílio como bengala, deve mantê-lo durante o teste. Também o regime medicamentoso usual deve ser mantido. Uma alimentação leve é aceitável antes do teste. O paciente não pode ter se exercitado vigorosamente nas duas horas prévias ao início do teste ⁶⁹.

Antes do início do TC6 o paciente deve estar em repouso, permanecendo sentado em uma cadeira por no mínimo 10 minutos. Durante esse tempo, devem ser checadas as contra-indicações para a realização do teste; mensurados o pulso, a pressão sangüínea e a saturação de oxigênio; e solicitado ao paciente que responda sobre a sensação de dispnéia e sobre a sensação de fadiga em membros inferiores (momento pré-teste), usando a escala de percepção de esforço da tabela de Borg ⁷⁰(anexo A). Não havendo qualquer alteração que possa cancelar o teste nesta primeira parte, o paciente deve receber as instruções para a realização adequada do TC6. O examinador explica o objetivo do teste dizendo ao paciente que ele deverá caminhar o mais longe possível durante o período de 6 minutos, sendo permitido interromper a caminhada a qualquer momento que for desejável e ou necessário. Havendo necessidade de interrupção do teste pelo paciente, esse poderá sentar na cadeira ou se preferir permanecer em pé para recuperar-se. O examinador continuará com o cronômetro registrando o tempo. Se o paciente não apresentar condições de prosseguir no teste, esse deverá ser cancelado, caso contrário, após sentir-se apto a retornar a caminhar, ele prosseguirá o teste até o término de 6 minutos ⁶⁹.

Seguindo as recomendações da ATS, o pesquisador deve demonstrar o percurso que deve ser feito pelo paciente, caminhando uma volta completa no corredor. Posteriormente, o paciente é posicionado na linha de início e solicita-se que inicie a caminhada. O examinador

aciona o cronômetro e dá início ao teste. O pesquisador não deve caminhar com o paciente. Alguns estudos demonstraram que o acompanhamento durante a realização do TC6 pode acrescentar mais uma variável ao mesmo, ou seja, a velocidade da marcha do examinador, podendo promover um aumento da distância percorrida em até 20% em relação à distância caminhada pelo paciente sozinho ^{64,69,71}.

A ATS recomenda a padronização do encorajamento verbal para a garantia da qualidade técnica e do bom aproveitamento do teste ⁶⁹. Guyatt *et al.* ⁷¹, em 1984, observaram que o encorajamento, durante o TC6, com frases de incentivo, feito por um examinador que não caminha ao lado do paciente, é capaz de aumentar a distância percorrida.

A cada minuto de caminhada o examinador deve comunicar ao paciente de forma clara e calma, quantos minutos restam para o término da caminhada. O registro das medidas básicas do estresse físico, como a saturação periférica da hemoglobina, é opcional durante o teste, sendo realizado, obrigatoriamente, no início e ao final do mesmo, bem como da frequência cardíaca e da frequência respiratória ⁶⁹.

Com o aumento crescente na sobrevivência, os indivíduos portadores de FC chegam à adolescência e à vida adulta com uma doença pulmonar ostensiva que, associada a fatores como desnutrição, fraqueza muscular, hipoxemia e HAP, contribuem na limitação da capacidade ao exercício ^{16,18,72}. As associações da gravidade funcional pulmonar, da hipoxemia e da força muscular com a capacidade ao exercício têm sido bem estudadas ⁷³⁻⁷⁵. Entretanto, a contribuição da HAP para a limitação ao exercício na FC ainda não está bem determinada. Dessa forma, realizamos esse estudo com o objetivo de estudar a relação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar e a capacidade submáxima de exercício em pacientes com FC, utilizando a ecocardiografia com Doppler a cores e o teste de caminhada de seis minutos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Determinar a relação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar e a capacidade submáxima de exercício, avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos, em pacientes com FC acompanhados na Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar a relação entre a PSAP e a distância percorrida durante o TC6.
- Determinar a relação entre a PSAP e a hipoxemia induzida pelo exercício durante o TC6.
- Investigar a relação entre os achados ecocardiográficos e os resultados do TC6, dos escores clínicos (Shwachman-Kulczycki)²⁰, dos escores radiológicos de tórax (Brasfield)⁴² e dos testes de função pulmonar.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-9.
2. Robinson C. Cystics fibrosis. In: Fishman AP, editor. *Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: 1998: 803-24.
3. Wilmott RW. Recent advances in the treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Clin N Am* 1994; 41:431-451.
4. Toporovski MS. Fibrose cística. *Rev Paul Pediatr* 1995; 13:115-9.
5. Marelich GP. Cystic fibrosis in adults. From researcher to practitioner. *West J Med* 1996; 164:321-44.
6. Orenstein DM. Cystic Fibrosis Medical Care. In: Orenstein DM, editor. *Cystic Fibrosis Medical Care*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
7. Staab D, Wenninger K, Gebert N, et al. Quality of life in patients with cystic fibrosis and their parents: what is important besides disease severity? *Thorax* 1998; 53(9):727-31.
8. Camargos PAM. Pico do fluxo expiratório na avaliação da função pulmonar na fibrose cística. *Jornal de Pediatria* 2002; 77:45-9.
9. West JB. Doenças ambientais. In: West JB, editor. *Fisiopatologia Pulmonar Moderna*. São Paulo: 1996: 141-2.
10. Chemla D. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2002; 20:1314-31.
11. Jardim JRB. Avaliação da tolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Teste da caminhada por seis minutos *versus* cicloergometria. *Jornal de Pneumologia* 1994; 20:112-6.
12. Rodrigues SL. Estudo de correlação entre provas funcionais respiratórias e o teste de caminhada de seis minutos em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28:328-38.
13. Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, et al. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. *Jornal de Pneumologia* 2005; 30(3):286-98.

14. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9370):1671-6.
15. Reis FJC, Damasceno N. Fibrose cística. *Jornal de Pediatria* 1998; 74(1):76-94.
16. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
17. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev* 1999; 79(1 Suppl):S3-S22.
18. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1992-2001.
19. Koch C, Hoiby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67(3):239-47.
20. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
21. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2):194-222.
22. Ribeiro JD, Ribeiro MAG, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. *Jornal de Pediatria* 2002; 78(2):171-81.
23. Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, et al. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *Jornal de Pediatria* 2005; 81(3):240-4.
24. Marostica PJC, Santos JA, Souza WAS, et al. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista da AMRIGS* 1995; 39(3):205-7.
25. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration* 2000; 67(6):595-607.
26. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e gravidade da doença. *Jornal de Pediatria* 2004; 80:371-9.

27. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(14):1443-53.
28. Raskin S, Phillips III JA, Rozov T, et al. Cystic fibrosis in the Brazilian population: DF508 mutation and KM-19/XV-2C haplotype distribution. *Human Biology* 1997; 69(4):499-508.
29. Kang SH, Piovesan DM, Veronezi J, et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista AMRIGS* 2004; 48(3):162-70.
30. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67(1):3-8.
31. Andrade EF, Fonseca DLO, Abreu FA, et al. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *Jornal de Pneumologia* 2001; 27(3):130-6.
32. Orenstein DM. The respiratory system. *Cystic Fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 55-92.
33. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med* 1998; 19(3):423-41.
34. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8):918-51.
35. Sheppard MN. The pathology of cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis*. London: Chapman & Hall, 1995:131-49.
36. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60(7):558-63.
37. Liphaut BL, Campos LMA, Silva CAA, et al. Manifestações osteoarticulares nas doenças não reumatológicas. *Pediatria (São Paulo)* 2001; 23(2):168-78.
38. Orenstein DM. Other organ systems. *Cystic Fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 147-75.
39. Campos LMA, Liphaut BL, Silva CAA, et al. Osteoporose na infância e na adolescência. *Jornal de Pediatria* 2003; 79(6):481-8.
40. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132(4):589-95.

41. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28(3):2-81.
42. Brasfield D. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63:24-9.
43. Menna Barreto SS. Antagonistas dos receptores de endotelina - recentes avanços no tratamento da hipertensão pulmonar. *Revista Brasileira de Medicina* 2004; 61:71-5.
44. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4):1158-68.
45. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(3):833-52.
46. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115(5):1321-8.
47. Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. *Cystic Fibrosis in Adults*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1999: 145-74.
48. Sbano JCN, Tsutsui JM, Terra-Filho M, et al. O papel da ecodopplercardiografia na avaliação da hipertensão arterial pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2004; 30(1):78-86.
49. Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras para Manejo da Hipertensão Pulmonar 2005. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2005; 31(2):S1-S8.
50. Orenstein DM. Other Organ Systems. *Cystic Fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 147-75.
51. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(16):1655-65.
52. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, et al. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6):1662-6.
53. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22(3):493-508, ix.

54. Menna Barreto SS, Gazzana MB. Hipertensão Pulmonar: relato de seis casos e atualização do tema. *Jornal de Pneumologia* 2000; 26(6):321-36.
55. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl):4S-6S.
56. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-40.
57. Lands LC, Coates AL. Cardiopulmonary and skeletal muscle function and their effects on exercise limitation. In: Lippincott - Raven, editor. *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1999: 365-82.
58. Orenstein DM. Exercise. *Cystic fibrosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 177-90.
59. Blau H, Mussaffi-Georgy H, Fink G, et al. Effects of an intensive 4-week summer camp on cystic fibrosis: pulmonary function, exercise tolerance, and nutrition. *Chest* 2002; 121(4):1117-22.
60. Silva AB, Di Lorenzo VAP, Jamami M, et al. Efeitos da suplementação oral da L-carnitina associada ao treinamento físico na tolerância ao exercício de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Jornal de Pneumologia* 2003; 29(6):379-85.
61. Mahler DA, Brent BN, Loke J, et al. Right ventricular performance and central circulatory hemodynamics during upright exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(5):722-9.
62. McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, et al. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20(1):134-42.
63. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003; 48(8):783-5.
64. Ribeiro SA, Jardim JRB, Nery LE. Avaliação da tolerância ao exercício em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Teste da caminhada por seis minutos versus cicloergometria. *Jornal de Pneumologia* 1994; 20(3):112-6.
65. Chetta A, Pisi G, Zanini A, et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12):986-91.

66. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1):1384-7.
67. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119(1):256-70.
68. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Avaliações clínicas na evolução da DPOC - qualidade de vida, estado nutricional, sono e capacidade de exercício. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2004; 30(5):S22-S28.
69. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-7.
70. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76(3):277-82.
71. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39(11):818-22.
72. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-12.
73. Pinet C, Cassart M, Scillia P, et al. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8):989-94.
74. Sahlberg ME, Svantesson U, Thomas EM, et al. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 127(5):1587-92.
75. Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, et al. Role of exercise and lung function in predicting work status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2):150-7.

5 ARTIGO EM INGLÊS

DOPPLER ECHOCARDIOGRAM, OXYGEN SATURATION AND SUBMAXIMUM CAPACITY OF EXERCISE IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Paula Maria Eidt Rovedder ¹, Bruna Ziegler ², Lilian Rech Pasin ³, Greice Rampon ³, Antônio
Fernando Furlan Pinotti ⁴, Paulo de Tarso Roth Dalcin ⁵,
Sérgio Saldanha Menna-Barreto ⁶

¹ Physiotherapist, MaSci; Hospital Moinhos de Vento; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Physiotherapist; Hospital Moinhos de Vento; Postgraduate Student, UFRGS.

³ Undergraduate Student; Faculdade de Medicina, UFRGS.

⁴ M.D.; Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

⁵ M.D., PhD; Associate Professor, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

⁶ M.D., PhD; Professor of Medicine, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

Supported by CAPES and FIPE - HCPA.

Corresponding author: Paula Maria Eidt Rovedder
St. Domingos Crescêncio 185/502
CEP: 90650-090
Porto Alegre, RS, Brazil
E-mail: larove_@hotmail.com or provedder@ig.com.br

ABSTRACT

Study objectives: To determine the relationship between pulmonary arterial systolic pressure (PASP) and submaximum capacity of exercise, using the six-minute walk test (6MWT) in patients with cystic fibrosis (CF), and to investigate the relation between echocardiographic findings and results of 6MWT, clinical scores, chest radiograph scores and lung function tests.

Design: This was a prospective cross-sectional study in patients with CF (16 years and older) with clinical stability, attending the Adult CF Program at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The patients were submitted to Doppler echocardiography and to 6MWT. As well as pulmonary function tests and chest roentgenograms, and a clinical score was obtained for all patients.

Results: The study included 39 patients with a mean age of 23.7 ± 6.3 years. There were no significant correlation between the distance walked and PASP, diameter of the right ventricle (DRV) and pulmonary acceleration time ($p > 0.05$). We observed a significant correlation among PASP and the SpO₂ at rest ($r = -0.73$; $p < 0.001$), SpO₂ at the end of the 6MWT ($r = -0.45$; $p = 0.006$), clinical score ($r = -0.55$; $p = 0.001$), chest radiograph score ($r = -0.33$; $p = 0.049$), FEV₁ ($r = -0.63$; $p < 0.001$), and FVC ($r = -0.55$; $p = 0.001$). Right ventricular outflow tract flow acceleration time (Ac T) was significantly correlated only with the FEV₁ ($r = 0.32$; $p = 0.047$). RVD was significantly correlated with SpO₂ at rest ($r = -0.44$; $p = 0.005$) and clinical score ($r = -0.38$; $p = 0.017$). The SpO₂ at rest was the single best predictor of PASP and that this effect was independent of the relationship between other independent variables ($p = 0.001$). The declining pulmonary function was associated significantly with PASP ($p < 0.001$), SpO₂ at rest ($p = 0.001$), SpO₂ at the end of the 6MWT ($p = 0.007$) and difference between peripheral oxygen saturation at resting and at the end of the 6MWT ($p = 0.025$).

Conclusion: The PASP was not significantly correlated with the distance walked during the 6MWT in patients with CF. The PASP was strongly correlated with oxygen status at rest. The SpO₂ at rest was the best predictor of PASP. This shows that the SpO₂ at rest may serve as a screening test of pulmonary arterial hypertension in patients with CF. Also, PASP was strongly correlated with Shwachman-Kulczycki score, FEV₁, and FVC in this population.

Key words: cystic fibrosis, pulmonary arterial systolic pressure, exercise, Doppler echocardiography, six-minute walk test.

INTRODUCTION

In patients with cystic fibrosis (CF), the continuous pulmonary infection and inflammation with thickened secretions cause airways obstruction and hyperinflation.¹ As the disease progresses, these patients develop disabling lung disease and eventually respiratory failure, pulmonary hypertension (PH), and cor pulmonale².

PH is considered to be a consequence of several mechanisms that either raise the pressure downstream of the pulmonary capillaries, induce vasoconstriction, increase blood flow to the lung, or obstruct the pulmonary vessels either by embolism or *in situ* fibrosis. The pathophysiology of PH and cor pulmonale in CF is thought to be related to progressive destruction of the lung parenchyma and pulmonary vasculature, and to pulmonary vasoconstriction secondary to hypoxemia^{3,4}.

The echocardiogram is an integral part of the evaluation of a patient with PH. Common echocardiographic findings in PH includes right atrial and right ventricular (RV) enlargement, reduced RV function, displacement of the intraventricular septum to the left, and tricuspid regurgitation that permit to estimate the pulmonary artery systolic pressure (PASP)⁵⁻⁷. In CF, as in other lung diseases, desaturation is accentuated during exercise⁸. Episodic hypoxemia and hypercapnia may occur during times of physiologic stress in CF, namely exercise. It has been proposed that during exercise moderate hypoxemia and hypercapnia occur because of wasted ventilation and expiratory flow limitation. It has also been proposed that exercise limitation in CF is greatest in those with the worst nutritional status⁹.

The ability to walk for a distance is a quick and inexpensive measure of physical function, and an important component of quality of life since it reflects the capacity to undertake day-to-day activities¹⁰.

The six-minute walk test is a submaximal exercise test that can be performed by a patient not tolerating maximal exercise tests. The test is very simple, requires inexpensive

equipment, and is reproducible. In addition, it is considered safe because patients are self-limited during exercise. Recently the distance walked in 6 minutes has been shown to correlate significantly with maximal oxygen uptake ¹¹.

The objectives of this study were (1) to assess the relation between PASP and the distance walked during the six-minute walk test in patients with CF, (2) to determine the relation between PASP and exercise induced hypoxemia by using the six-minute walk test, and (3) to investigate the relation between echocardiographic findings and results of 6MWT clinical scores (Shwachman-Kulczycki) ¹², chest radiograph scores (Brasfield) ¹³ and lung function tests.

MATERIAL AND METHODS

Patient population

CF patients (≥ 16 years old) confirmed by an abnormal sweat test result were recruited from the Adult CF Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). We recruited 14 patients with severe lung disease ($FEV_1 < 40\%$ of the predicted normal value), 12 patients with moderately severe lung disease (FEV_1 40 to 65% predicted), and 13 patients with mild lung disease ($FEV_1 > 65\%$ predicted). All patients were in clinically stable condition. Patients were excluded if they had a known primary cardiac disease (such as congenital heart disease, rheumatic valve disease, or pericarditis), if they had received domiciliary oxygen therapy, or if they were pregnant.

Study design

This was a single-center, prospective cross-sectional study in which all patients attending the Adult CF Program at HCPA who volunteered for the study were included. Each CF patient had a comprehensive evaluation of their health status with the assessment of clinical stability by a senior member of the research team. In the same week a Doppler

echocardiographic study, a pulmonary function test, a chest-x ray, and a six minute walking test were performed with all patients. The protocol was approved by the HCPA Ethics Committee and informed consent was obtained from each patient.

Six-minute walk test

The functional capacity of subjects was quantitatively measured by performing the 6-min walk test. The distance the patient was able to walk in 6 min was determined using a corridor 30 meters long, following a standardized protocol¹⁴. The patients were instructed to walk as far as possible for 6 minutes under the supervision of a physiotherapist. Technicians encouraged subjects with the standardized statements, "You are doing well" or "Keep up the good work," but were asked not to use other phrases¹⁴. The total distance walked and the initial and final SpO₂ were recorded by pulse oximetry (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA). All patients tolerated the six-minute walk test without any adverse effects.

Echo-Doppler studies

M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiography (ATL-HDI 5000; Washington; USA) were performed from the standard parasternal, apical, and subcostal views in the resting state, in the semisupine, left lateral position, by the same observer blinded to the clinical status of the patients.

PASP was measured from the continuous-wave Doppler signal of the tricuspid regurgitation gradient by the simplified Bernoulli equation ($Dp = 4v^2$, where Dp is the peak pressure difference between right ventricular and right atrium, and v is the peak flow velocity of the tricuspid regurgitant jet) and added to the right atrial pressure, which was assumed to be 10 mm Hg. PASP was considered elevated when greater than 35mm Hg¹⁵. From the pulmonary forward flow trace, the pulmonary acceleration time was calculated as the time interval between the onset of flow and the peak flow velocity. The right ventricular dimension was measured at end diastole from M-mode traces and by using the recommendations of the

American Society of Echocardiography ¹⁶.

Clinical and radiographic scores

The clinical score was performed by the same senior member of the CF team at out patient setting, using the Shwachman-Kulczycki scoring system ¹².

All chest roentgenograms of CF patients were scored using the Brasfield scoring system ¹³ by the same senior member of the research team. This observer was blinded to the clinical severity status of the patients.

Pulmonary function tests

Pulmonary function tests were measured with computerized spirometer (Jaeger – v 4.31; Wuerzburg; Germany). FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC were measured three times, and the best trial was reported. All parameters were expressed as percent predicted for age, stature, and gender ¹⁷.

Statistical analysis

Data are expressed as proportion or mean \pm standard deviation (SD). Student's *t* test was used for comparison between groups for continuous variables. Categorical comparisons were performed by chi-square test. Relative risk was calculated for the characteristics of patients classified according values of the PASP greater or equal to 35mm Hg. Correlations were determined using Pearson linear correlation. Linear regression analysis was performed for independent variables associated significantly with PSAP. Data from the three groups of lung function were evaluated with a one-way analysis of variance. Data analysis was carried out using the SPSS software package, version 13.0 and Stata statistical software (Stata, College Station, TX). The statistical significance level was set at $p < 0.05$. All probabilities reported were two-tailed. Using the $r = 0.5$ for PASP and the total distance walked in 6-MWT noted in the first 5 CF patients, we calculated the sample size. An adequate sample size in

the present study was found to be at least 38 subjects $\alpha = 0.05$ and $1-\beta = 90\%$.

RESULTS

Thirty-nine of 41 patients attending the Adult CF Program at HCPA were included in the study. One patient refused to participate in the study. Another patient was excluded from the study because she was receiving domiciliary oxygen therapy. The mean age of our patients was 23.7 ± 6.3 years (range from 16 to 47). There were 21 female and 18 male patients. All patients were white. The mean body mass index was 20.5 ± 2.5 Kg/m² (range from 16.5 to 28.1). During the 6MWT test, subjects walked a mean distance of 559.9 ± 77.1 meters (range from 420 to 714).

The right ventricular outflow tract flow acceleration time (Ac T) could not be obtained in one patient because hyperinflation of the chest limited visualization of the Doppler signal of tricuspid regurgitation. In three patients the tricuspid regurgitation gradient could not be determined and consequently the PASP could not be determined. These patients were analyzed in the group with normal PASP.

Table 1 summarizes the characteristics of patients according values of the PSAP found in our patients. PASP was greater than 35 mm Hg in 23 patients. This group presented decreased values of clinical score, chest radiograph score, FEV₁ % predicted, FVC % predicted, and peripheral oxygen saturation at rest and at the end of the 6MWT significantly compared to normal PASP ($p < 0.05$).

Pearson linear correlation analysis (Table 2) showed that PASP was not significantly correlated with the distance walked in 6 min ($r = -0.25$; $p = 0.141$; figure 1). The PASP was significantly correlated with SpO₂ at rest ($r = -0.73$; $p < 0.001$; figure 2), SpO₂ at the end of the 6MWT ($r = -0.45$; $p = 0.006$), clinical score ($r = -0.55$; $p = 0.001$), chest radiograph score ($r = -0.33$; $p = 0.049$), FEV₁ ($r = -0.63$; $p < 0.001$), FVC ($r = -0.55$; $p = 0.001$). The Ac T was

significantly correlated only with the FEV₁ ($r = 0.32$; $p = 0.047$). RVD was significantly correlated with SpO₂ at rest ($r = -0.44$; $p = 0.005$) and clinical score ($r = -0.38$; $p = 0.017$). In the linear regression analysis (method enter) we observed (Table 3) that SpO₂ at rest was the single best predictor of PASP and that this effect was independent of the relationship between other independent variables ($p = 0.001$).

Characteristics of patients according lung function are summarized in Table 4. The declining pulmonary function was associated significantly with PASP ($p < 0.001$), SpO₂ at rest ($p = 0.001$), SpO₂ at the end of the 6MWT ($p = 0.007$) and difference between peripheral oxygen saturation at resting and at the end of the 6MWT ($p = 0.025$).

DISCUSSION

In this study, we found no significant correlation between the PASP and the distance walked during the 6MWT in patients with CF. Twenty-three of 39 (59%) patients presented PASP ≥ 35 mm Hg. The mean distance walked during the 6MWT in patients with PASP ≥ 35 mm Hg was 559.7 ± 69.9 m, and in patients with PASP < 35 mm Hg it was 560.1 ± 88.7 m. Our findings are consistent with a previous report by Miyamoto et al.¹¹, who demonstrated in patients with primary pulmonary hypertension (PPH) that the distance walked in 6MWT was not significantly correlated with mean pulmonary arterial pressure. Furthermore, this study showed that patients with PPH walking less than 332 m had a significantly lower survival rate than those walking farther. In our study, one possible reason for this finding was that every patient studied was young, with a mean age of 23.7 years, in stable condition, and carrying on with daily living activities normally.

Although not related with PASP, the distance walked in 6MWT can provide an assessment of a different clinical dimension in patients with respiratory disability. The 6MWT is a simple and non-expensive test that can provide a global evaluation of exercise capacity and the distance walked is the most important outcome measure¹⁸. The 6MWT has been

used as a parameter of physical function and to correlate the capacity to undertake daily activities^{10,19,20}. Several authors^{2,11,20-22} have shown that the 6MWT is of great prognostic value in PH. Vizza et al.²³ identified three risk factors for death in patients with cystic fibrosis: a shorter six-minute walk distance, a higher PASP, and the presence of diabetes mellitus. These risk factors were independently associated with an increased risk of death while awaiting transplantation.

Although the three groups of severity had a similar performance in terms of walk distance, the groups showed a significant increase of the PASP, according to declining pulmonary function, and a significant fall in difference between peripheral oxygen saturation at resting and at the end of the 6MWT (table 4). Our study demonstrated oxygen desaturation of 0.92 ± 2.2 % in the group of patients with mild lung disease, of 1.7 ± 1.8 % in the group with moderate lung disease and of 5.2 ± 6.4 % in the group with severe lung disease. Our findings are consistent with a previous report by Chetta et al.²⁴ who demonstrated that the walk distance covered by young adults with CF and ventilatory impairment was the same as that covered by age- and sex-matched healthy volunteers. In that study, although CF patients had a normal performance in terms of walk distance, they showed a significant fall in oxygen saturation during the walk when compared to control group. Maximum exercise capacity in patients with CF depends on the severity of the impairment in lung function and on the severity of the oxygen desaturation^{25,26}. However, 6MWT can be considered as an endurance, submaximal exercise test, since it demands the ability to sustain the exercise, rather than the capacity for maximum exercise. Moreover, in our study only three patients had oxygen saturation lower than 90% after the 6MWT. So, we could consider that the magnitude of the oxygen fall during the 6MWT was not clinically significant to reduce the capacity of exercise in these patients.

Both intermittent and sustained hypoxemia have been implicated in the pathogenesis of PH in animal models^{27,28} and in human studies². Based on this observation, we could hypothesize that the saturation fall during exercise may contribute to elevate the PASP in CF

patients²⁹. In our study, the PASP was significantly correlated with SpO₂ at rest and SpO₂ during 6MWT. Furthermore, the regression analysis showed that SpO₂ at rest was predictive of elevated PASP, independent of other variables. This lends support to the notion that sustained hypoxemia is the main determinant factor to the development of PH in CF patients.

PASP was significantly correlated with declining pulmonary function (FEV₁ and FVC) (Table 2). Pulmonary arterial hypertension (PASP ≥ 35mm Hg) was found in 10 of 14 subjects (71%) with severe lung disease, in 10 of 12 subjects (83%) with moderate lung disease and in 3 of 13 subjects (23%) with mild lung disease without clinical signs of cor pulmonale. Fraser et al.² estimated that up to 40% of the population of adult patients (> 18 years old) with CF and with severe lung disease has PH without clinical signs of cor pulmonale. Patients with better pulmonary function (FEV₁ > 40% predicted) have a much lower incidence of pulmonary hypertension. Our study founded a greater estimate of PH in CF patients with 16 years and older.

In this study, we saw a significance between clinical score of patients with PASP ≥ 35 mm Hg and patients with normal PASP (p = 0.001). The clinical score was also moderately correlated with the values of PASP and RVD. This demonstrates that CF patients with elevated PASP and with increased RVD have a worse clinical score. A moderate correlation between the chest radiograph scores and the PASP was also demonstrated.

Implications of findings

The PASP demonstrated to have association with several variables such as SpO₂ at rest, SpO₂ at the end of the 6MWT, clinical score, chest radiograph scores, FEV₁, and FVC. Among these variables, however, only SpO₂ at rest was the best predictor of PASP. This shows that the SpO₂ at rest may serve as a non-invasive indicator of PH, which may complement the assessment of CF patients. Furthermore, our study showed that a pulmonary function decline may predict an elevation of the PASP in CF patients.

Limitations of study

The present study has some limitations. Studies in patients with cardiac diseases have revealed a significant statistical correlation between PASP estimated by Doppler echocardiography and that measured by right heart catheterization^{5,30}. However, in patients with chronic pulmonary disease, Doppler echocardiography has been reported to perform variably in the assessment of PASP. Despite a close correlation between Doppler echocardiography estimated and directly measured PASP, several studies have revealed that such estimations were possible in only a minority of patients with chronic pulmonary disease. If Doppler echocardiography were to consistently overestimate or underestimate PASP by a constant value, correlation would be high, but the accuracy of the estimation would be dictated by the magnitude of the discrepancy. Despite a statistically significant correlation with directly measured values, estimation of PASP by echocardiography is frequently inaccurate in patients with advanced lung disease and leads to considerable overdiagnosis of PH^{30,31}.

The technique employed to estimate PASP by echocardiography involves calculation of the trans-tricuspid gradient from measuring the peak velocity of the tricuspid regurgitation jet using the modified Bernoulli equation¹⁶. Right ventricular pressure and, indirectly, PASP are then determined by adding an estimated right atrial pressure the calculated trans-tricuspid gradient¹⁶. The success and accuracy of this technique are dependent on the ability to identify and precisely measure the velocity of the tricuspid regurgitant jet and, therefore, are influenced by factors altering the position of the heart in relationship to the Doppler echocardiography probe such as obesity, thorax deformities, and hyper inflated lungs³². In our study, the tricuspid regurgitation gradient could not be determined in three patients and in consequence the PASP could not be estimated. These patients were analyzed in the group with normal PASP. It was not possible to measure the right ventricular outflow tract flow acceleration time in one patient. Furthermore, intraobserver and interobserver variability and limitations in the estimation of PASP also impacted the accuracy of this technique³². In our

study, it can be criticized that only one observer performed the echocardiographic studies and the PASP estimation. We can argue that the observer was an experienced cardiologist, who was blinded to the clinical status of the patients.

In conclusion, we demonstrated that the PASP was not significantly correlated with the distance walked during the 6MWT in patients with CF. The PASP was strongly correlated with oxygen status at rest. In our study, the PASP demonstrated to have association with several variables. Among these variables, however, only SpO₂ at rest was the best predictor of PASP. This shows that the SpO₂ at rest may serve as a screening test for the detection of PH patients with CF. Also, PASP was strongly correlated with Schwachman – Kulczycki score, FEV₁, and FVC in this population.

ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to the statisticians Vânia Naomi Hirakata and Daniela Benzano for statistical analyses, with assistance of Gary Fray for revision English and to all others from the Adult CF Program of HCPA medical, administrative and nursing staff for their collaboration.

REFERENCES

1. Enright S, Chatham K, Ionescu AA et al. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126(2):405-411.
2. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115(5):1321-1328.
3. Francis PW, Muller NL, Gurwitz D et al. Hemoglobin desaturation: its occurrence during sleep in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134(8):734-740.
4. Newman JH. Centennial Article: Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
5. Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1212-1218.
6. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl):78S-92S.
7. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113(3):576-583.
8. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest* 2001; 119(2):434-441.
9. Bradley S, Solin P, Wilson J et al. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):647-654.
10. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1):1384-1387.
11. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T 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):487-492.

12. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
13. Brasfield D. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63:24-29.
14. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
15. Chemla D. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2002; 20:1314-1331.
16. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2):167-184.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-338.
18. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(24):2243-2278.
19. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003; 48(8):783-785.
20. Frost AE, Langleben D, Oudiz R et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol* 2005; 43(1):36-39.
21. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17(4):647-652.
22. Solway S, Brooks D, Lacasse Y et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119(1):256-270.

23. Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP et al. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):819-825.
24. Chetta A, Pisi G, Zanini A et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12):986-991.
25. Cropp GJ, Pullano TP, Cerny FJ et al. Exercise tolerance and cardiorespiratory adjustments at peak work capacity in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(2):211-216.
26. Godfrey S, Mearns M. Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1971; 46(246):144-151.
27. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38(4):221-231.
28. Nattie EE, Bartlett D, Jr., Johnson K. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia and hypercapnia in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(4):653-658.
29. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22(3):493-508, ix.
30. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-740.
31. Rubin LJ. Pulmonary Arterial Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:111-115.
32. Stephen B, Dalal P, Berger M et al. Noninvasive estimation of pulmonary artery diastolic pressure in patients with tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography. *Chest* 1999; 116(1):73-77.

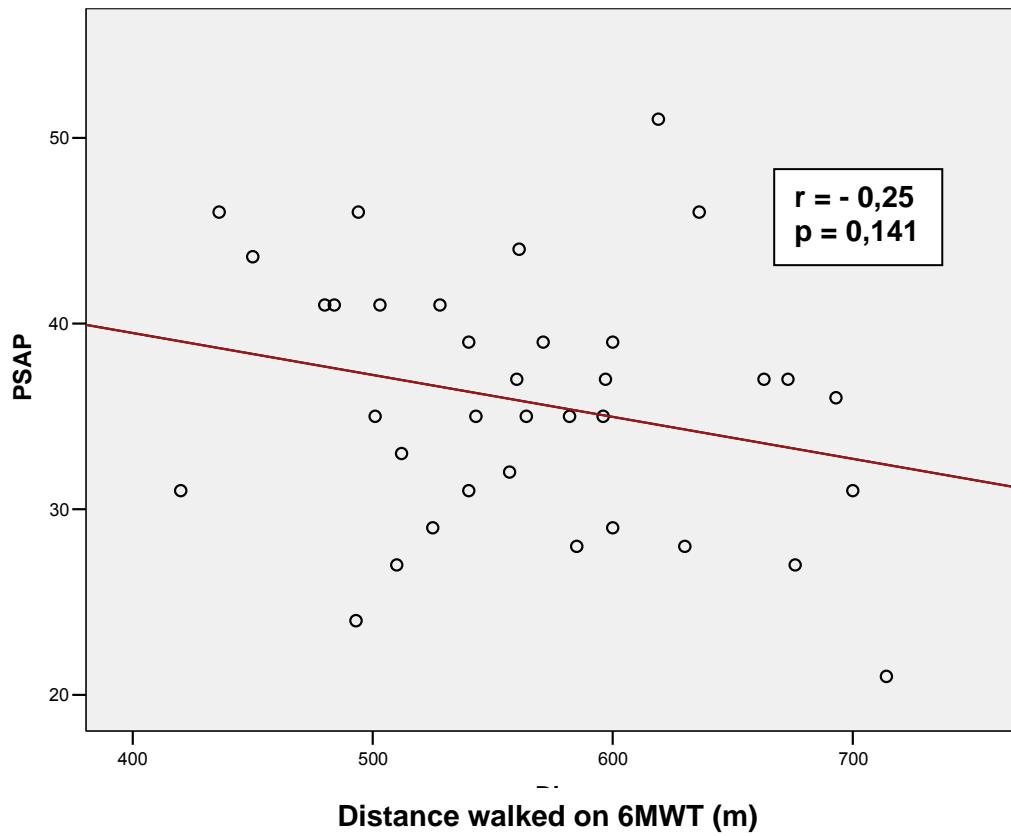


Figure 1 – Correlation between PASP and the distance walked on 6MWT

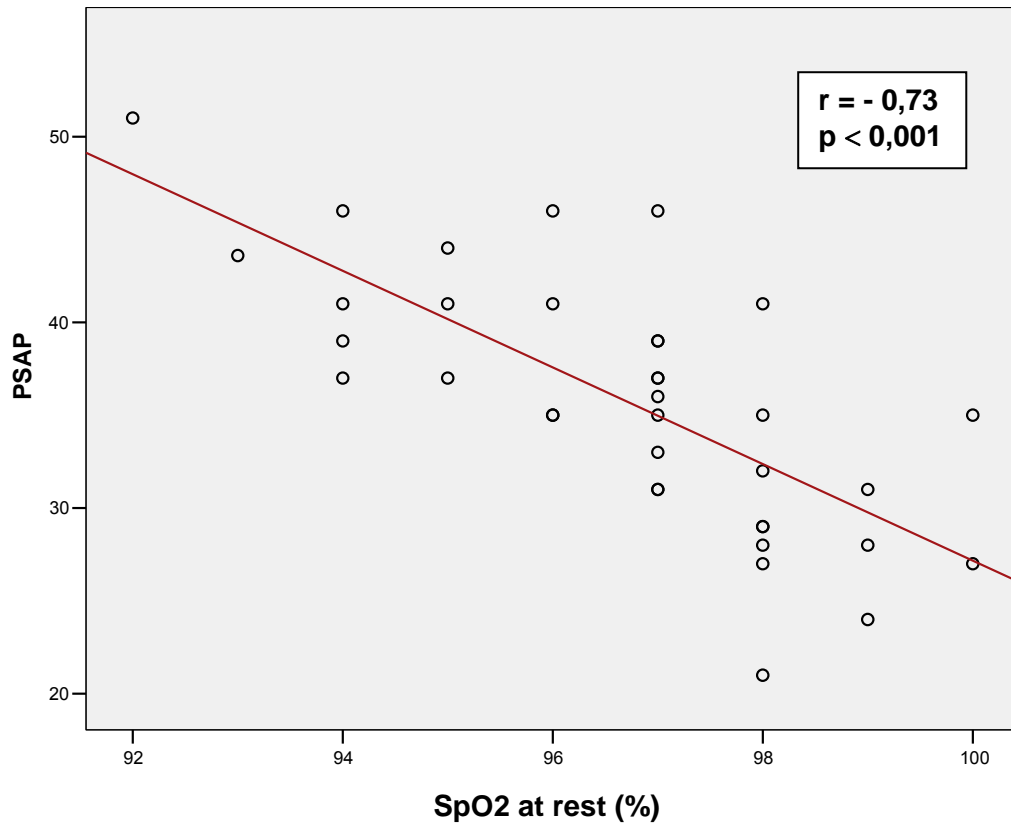


Figure 2 – Correlation between PASP and peripheral oxygen saturation at rest

Table 1 - Characteristics of patients according values of the PASP

<i>Variable</i>	<i>PASP < 35mm Hg (n= 16)</i>	<i>PASP ≥ 35mm Hg (n= 23)</i>	<i>RR</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p Value</i>
Age (years)	21.4 ± 4.7	25.2 ± 6.8	1.01	1.00 - 1.02	0.065
Age at diagnosis (years)	11.0 ± 9.4	11.6 ± 11.8	1.00	0.99 - 1.00	0.865
Sex (male/female)	5/11	13/10	1.52	0.89 - 2.58	0.258
BMI (Kg/m ²)	20.3 ± 2.4	20.7 ± 2.5	1.00	0.97 - 1.04	0.641
S-K clinical score	84.3 ± 10.3	71.5 ± 11.0	0.98	0.98 - 0.99	0.001
Brasfield score	18.3 ± 3.2	14.8 ± 3.9	0.96	0.94 - 0.98	0.007
FEV ₁ (% predicted)	71.9 ± 28.5	44.3 ± 19.8	0.99	0.98 - 0.99	0.001
FVC (% predicted)	78.8 ± 21.3	60.3 ± 19.8	0.99	0.98 - 0.99	0.009
Physical activity (% of yes)	41%	59%	1.19	0.61 - 1.75	0.894
6MWT					
Distance (m)	560.1 ± 88.7	559.7 ± 69.9	0.99	0.99 - 1.00	0.988
SpO ₂ at rest (%)	98.0 ± 0.8	95.8 ± 1.8	0.91	0.87 - 0.94	< 0.001
SpO ₂ at the end (%)	96.7 ± 2.0	92.4 ± 6.6	0.98	0.96 - 0.99	0.017
Δ SpO ₂ (%)	1.3 ± 2.2	3.7 ± 5.3	1.01	1.00 - 1.02	0.101
HR at rest (bpm)	84.8 ± 11.68	86.0 ± 12.6	1.00	0.99 - 1.00	0.771
HR at end (bpm)	123.6 ± 21.4	123.7 ± 21.5	0.99	0.99 - 1.00	0.900

Data are presented as the mean ± SD.

PASP = pulmonary artery systolic pressure; BMI = body mass index; S-K = Schwachman – Kulczycki; FEV₁ =forced expiratory volume in the first second; FVC = forced vital capacity; 6MWT = six minute walk test; SpO₂ = peripheral oxygen saturation; Δ SpO₂ = difference between peripheral oxygen saturation at resting and in the end 6MWT; HR= heart rate.

Student's t test for continuous variables and chi-square test for categorical variables.

Table 2 – Correlation between echocardiographic findings and results of 6MWT, clinical scores (Shwachman-Kulczycki), chest radiographs scores (Brasfield) and lung function tests

<i>Variable</i>	<i>PASP</i>	<i>Ac T</i>	<i>RVD</i>
	$r = -0.25$	$r = 0.10$	$r = 0.15$
Walk distance	$p = 0.141$	$p = 0.564$	$p = 0.362$
	$r = -0.73$	$r = 0.06$	$r = -0.44$
SpO ₂ at rest	$p < 0.001$	$p = 0.702$	$p = 0.005$
	$r = -0.45$	$r = 0.26$	$r = -0.24$
SpO ₂ at end 6MWT	$p = 0.006$	$p = 0.112$	$p = 0.136$
	$r = -0.54$	$r = 0.30$	$r = -0.38$
S-K clinical score	$p = 0.001$	$p = 0.067$	$p = 0.017$
	$r = -0.33$	$r = 0.27$	$r = -0.31$
Brasfield score	$p = 0.049$	$p = 0.107$	$p = 0.054$
	$r = -0.63$	$r = 0.32$	$r = -0.31$
FEV ₁ (% predicted)	$p < 0.001$	$p = 0.047$	$p = 0.053$
	$r = -0.55$	$r = 0.30$	$r = -0.21$
FVC (% predicted)	$p = 0.001$	$p = 0.064$	$p = 0.190$

PASP = pulmonary artery systolic pressure; Ac T = Right ventricular outflow tract flow acceleration time; RVD = right ventricle dimension; 6MWT = six minute walk test; S-K = Schwachman – Kulczycki; SpO₂ = peripheral oxygen saturation; FEV₁ = Forced expiratory volume in the first second; FVC = Forced vital capacity; r = Pearson correlation coefficient.
Pearson linear correlation.

Table 3 – Linear regression analysis for variables associated with PASP

<i>Variable</i>	<i>B</i>	<i>Beta</i>	<i>95% CI</i>	<i>p Value</i>
Sex	1.57	0.12	-2.10 – 5.25	0.387
Age (years)	-0.04	-0.04	-0.35 – 0.27	0.787
S-K clinical score	-0.11	-0.20	-0.34 – 0.13	0.354
Brasfield score	0.22	-0.13	-0.34 – 0.77	0.429
FEV ₁ (% predicted)	-0.05	-0.18	-0.18 – 0.08	0.462
SpO ₂ at rest (%)	-2.62	-0.74	-4.08 – -1.17	0.001
SpO ₂ at end 6MWT(%)	0.19	0.16	-0.21 – 0.59	0.334

PASP= pulmonary artery systolic pressure; S-K = Schwachman – Kulczycki; FEV₁ = Forced expiratory volume in the first second; SpO₂ = peripheral oxygen saturation; 6MWT = six minute walk test; B = coefficient angular.

Linear regression analysis (method enter).

Table 4 – Characteristics of patients according with lung function

<i>Patients Characteristics</i>	<i>Mild Lung Disease (n = 13)</i>	<i>Moderate Lung Disease (n = 12)</i>	<i>Severe Lung Disease (n = 14)</i>	<i>P Value</i>
Age (years)	20.5 ± 4.9	25.0 ± 5.5	25.5 ± 7.3	0.075
Sex (male/female)	4/9	7/5	7/7	0.354
PASP	29.3 ± 4.5	38.0 ± 3.7	39.8 ± 6.5	<0.001
FEV ₁ (% predicted)	89.1 ± 15.1	48.8 ± 8.0	30.5 ± 7.1	<0.001
FVC (% predicted)	93.3 ± 11.8	64.5 ± 11.0	47.22 ± 9.2	<0.001
Distance 6MWT(m)	589.1 ± 92.3	564.3 ± 53.1	529.0 ± 72.1	0.124
SpO ₂ at rest (%)	98.1 ± 1.1	96.3 ± 1.1	95.8 ± 2.1	0.001
SpO ₂ at the end 6MWT(%)	97.3 ± 2.0	94.8 ± 3.0	90.8 ± 7.7	0.007
Δ SpO ₂ (%)	0.92 ± 2.2	1.7 ± 1.8	5.2 ± 6.4	0.025

Data are presented as the mean ± SD.

PASP = pulmonary artery systolic pressure; FEV₁ =forced expiratory volume in the first second; FVC = forced vital capacity; 6MWT = six minute walk test; SpO₂ = peripheral oxygen saturation; Δ SpO₂ = difference between peripheral oxygen saturation at resting and in the end 6MWT.

Analysis-of-variance for continuous variables and chi-square test for categorical variables.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

ECOCARDIOGRAMA DOPPLER, SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO E CAPACIDADE SUBMÁXIMA DE EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Paula Maria Eidt Rovedder ¹, Bruna Ziegler ², Lilian Rech Pasin ³, Greice Rampon ³, Antônio
Fernando Furlan Pinotti ⁴, Paulo de Tarso Roth Dalcin ⁵,
Sérgio Saldanha Menna-Barreto ⁶

¹ Fisioterapeuta; Hospital Moinhos de Vento; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Fisioterapeuta; Hospital Moinhos de Vento; Estudante de pós-graduação, UFRGS.

³ Estudante de graduação; Faculdade de Medicina, UFRGS.

⁴ Médico Cardiologista; Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

⁵ Médico Pneumologista; Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

⁶ Médico Pneumologista; Professor titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

Este estudo obteve auxílio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Correspondência para: Paula Maria Eidt Rovedder
Rua Domingos Crescêncio 185/502
CEP: 90650-090
Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: larove_@hotmail.com ou provedder@ig.com.br

RESUMO

Objetivo: Determinar a relação entre a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) e a capacidade submáxima de exercício, avaliada pelo teste da caminhada em 6 minutos (TC6), em pacientes com FC. Investigar a relação dos achados ecocardiográficos com os resultados do TC6, do escore clínico, do escore radiológico e dos testes de função pulmonar.

Material e Métodos: Estudo transversal, prospectivo em pacientes com FC com idade igual ou maior que 16 anos, clinicamente estáveis, acompanhados pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram submetidos à ecocardiografia com Doppler e ao TC6. Assim como, a testes de função pulmonar, radiografia de tórax e escore clínico.

Resultados: O estudo incluiu 39 pacientes com média de idade de $23,7 \pm 6,3$ anos. Não houve correlação significativa entre a distância percorrida no TC6 e a PSAP, diâmetro do ventrículo direito (DVD) e o tempo de aceleração do fluxo sistólico do ventrículo direito-artéria pulmonar (TAS) ($p > 0,05$). Observamos correlação significativa entre a PSAP e a SpO_2 em repouso ($r = -0,73$; $p < 0,001$), a SpO_2 no final do TC6 ($r = -0,45$; $p = 0,006$), o escore clínico de Schwachman-Kulczycki ($r = -0,55$; $p = 0,001$), o escore radiológico de Brasfield ($r = -0,33$; $p = 0,049$), o VEF_1 ($r = -0,63$; $p < 0,001$) e a CVF ($r = -0,55$; $p = 0,001$). O TAS correlacionou-se significativamente apenas com o VEF_1 ($r = 0,32$; $p = 0,047$). O DVD correlacionou-se significativamente com a SpO_2 em repouso ($r = -0,44$; $p = 0,005$) e com o escore clínico ($r = -0,38$; $p = 0,017$). A SpO_2 em repouso foi o melhor preditor da PSAP e seu efeito foi independente da associação entre outras variáveis independentes ($p = 0,001$). O declínio da função pulmonar associou-se significativamente com a PSAP ($p < 0,001$), a SpO_2 em repouso ($p = 0,001$), a SpO_2 no final do TC6 ($p = 0,007$) e com a diferença entre a saturação de oxigênio no início e no final do TC6 ($p = 0,025$).

Conclusão: Não observamos correlação significativa entre a PSAP e a distância percorrida no TC6 em pacientes com FC. A SpO_2 em repouso foi o melhor preditor de PSAP. Assim, a SpO_2 em repouso pode servir como um indicador para rastrear hipertensão arterial pulmonar em pacientes com FC. Além disso, a PSAP foi fortemente correlacionada com o escore clínico de Schwachman-Kulczycki, VEF_1 e CVF nesta amostra.

Palavras-chaves: fibrose cística, pressão sistólica da artéria pulmonar, exercício, ecocardiograma Doppler, teste de caminhada de seis minutos.

INTRODUÇÃO

Em pacientes com fibrose cística (FC), infecções pulmonares de repetição e inflamação com acúmulo de secreções causam obstrução aérea e hiperinsuflação ¹. Com a progressão da doença, esses pacientes desenvolvem doença pulmonar incapacitante, falência respiratória, hipertensão pulmonar (HP) e *cor pulmonale* ².

A HP é consequência de vários mecanismos que elevam a pressão nos capilares pulmonares, induzem vasoconstrição, aumentam o fluxo sanguíneo para o pulmão ou obstruem os vasos pulmonares por embolismo ou por fibrose *in situ*. A fisiopatologia da HP e *cor pulmonale* na FC é definida pela hipoxemia secundária à vasoconstrição pulmonar e pela destruição progressiva do parênquima e da vasculatura pulmonar ^{3,4}.

O ecocardiograma é parte integrante da avaliação de pacientes com HP. Os achados ecocardiográficos mais comuns em pacientes com HP são dilatação atrial e ventricular direita, redução da função do ventrículo direito, desvio do septo intraventricular para a esquerda e regurgitação tricúspide, a qual permite estimar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Alguns estudos têm correlacionado achados ecocardiográficos com resultados em hipertensão pulmonar ⁵⁻⁷.

Na FC, como em outras doenças pulmonares, a dessaturação acentua-se durante o exercício ⁸. Episódios de hipoxemia e hipercapnia podem ocorrer nesses pacientes durante períodos de *stress* fisiológico, principalmente durante o exercício. Tem sido sugerido que hipoxemia e hipercapnia moderada ocorrem nesses pacientes durante o exercício por limitação do fluxo expiratório e por insuficiente ventilação. Também tem sido proposto que a limitação ao exercício na FC é maior nos pacientes com pior estado nutricional ⁹.

A capacidade de caminhar uma distância em um período determinado é uma medida rápida e econômica da capacidade funcional, bem como se constitui em um parâmetro importante para avaliação da qualidade de vida, visto que reflete a capacidade para realizar

atividades diárias¹⁰.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é um teste de exercício submáximo que pode ser realizado por um paciente que não tolera testes de exercício máximo. O TC6 é um teste simples, reproduzível e com baixo custo operacional. É considerado um teste seguro porque o paciente pode interrompê-lo a qualquer momento durante o exercício. Estudo recente, demonstrou uma correlação significativa entre a distância percorrida no TC6 e o pico máximo de consumo de oxigênio¹¹.

Os objetivos deste estudo foram (1) identificar a relação entre a PSAP e a distância percorrida durante TC6 em pacientes com FC; (2) determinar a relação entre a PSAP e a hipoxemia induzida pelo exercício durante o TC6; (3) investigar a relação entre os achados ecocardiográficos e os resultados do TC6, dos escores clínicos (Shwachman-Kulczycki)¹², dos escores radiológicos de tórax (Brasfield)¹³ e dos testes de função pulmonar.

MATERIAL E MÉTODOS

População do estudo

A população do estudo constituiu-se de pacientes com diagnóstico de FC, confirmado por teste do suor anormal, com idade igual ou maior que 16 anos, recrutados da Equipe de Adolescentes e Adultos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Desses pacientes, 14 apresentavam doença pulmonar grave ($VEF_1 < 40\%$ do valor predito), 12 pacientes doença pulmonar moderada (VEF_1 de 40% a 65% do valor predito) e 13 pacientes doença pulmonar leve ($VEF_1 > 65\%$ do valor predito). Todos eles estavam clinicamente estáveis. Foram excluídos os pacientes com doença cardíaca primária (doença cardíaca congênita, doença reumática ou pericardites), os pacientes em uso de oxigenoterapia domiciliar e as pacientes gestantes.

Delineamento do estudo

Este estudo, realizado em um único centro, teve caráter transversal e prospectivo. Foram incluídos consecutivamente os pacientes em acompanhamento na Equipe de Adolescentes e Adultos do HCPA que se apresentaram como voluntários. Inicialmente, cada paciente foi submetido a uma avaliação clínica abrangente de seu estado de saúde, realizada pelo membro mais graduado da equipe, definindo a estabilidade clínica de sua doença. Após, o paciente era submetido a um estudo ecocardiográfico com Doppler, aos testes de função pulmonar, ao raio-X de tórax e ao TC6, dentro de um período máximo de uma semana. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os pacientes.

Teste de caminhada de seis minutos

A capacidade funcional dos pacientes foi medida quantitativamente pela performance no TC6. A habilidade do paciente em percorrer uma distância em 6 minutos foi determinada em um corredor com 30 metros, seguindo um protocolo padronizado¹⁴. Os pacientes foram orientados a caminhar a maior distância possível durante o período de 6 minutos, estando sob a supervisão de um fisioterapeuta. O encorajamento verbal foi padronizado conforme as diretrizes da *American Thoracic Society*¹⁴, utilizando as frases: “Você está indo muito bem” ou “Continue assim”. A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi registrada no início e imediatamente no final do TC6, através de um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA). Todos os pacientes toleraram o TC6 sem apresentarem efeitos adversos.

Ecocardiograma com Doppler

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico modo-M, bidimensional, com Doppler (ATL-HDI 5000; Washington; USA). O estudo ecocardiográfico foi realizado a partir da padronização das janelas paraesternal, apical e subcostal com o

paciente em repouso na posição semi-supino em decúbito lateral esquerdo, pelo mesmo observador cegado para o estado clínico do paciente.

A PSAP foi mensurada a partir do sinal de Doppler de onda contínua do gradiente de regurgitação tricúspide pela equação simplificada de Bernoulli ($Dp = 4v^2$, na qual Dp é a diferença do pico de pressão entre o ventrículo direito e o átrio direito, e o v é a velocidade do pico de fluxo do jato de regurgitação tricúspide), cujo resultado foi adicionado à pressão atrial direita, a qual foi estimada como sendo igual a 10mm Hg. A PSAP foi considerada elevada quando superior a 35mm Hg ¹⁵. O tempo de aceleração do fluxo sistólico do ventrículo direito-artéria pulmonar (TAS) foi calculado, a partir do traçado de fluxo anterógrado pulmonar, como o intervalo entre o início do fluxo na artéria pulmonar e a velocidade do pico de fluxo. A dimensão do ventrículo direito (DVD) foi medida no final da diástole a partir dos traços do modo M, baseado nas recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia ¹⁶.

Escores clínicos e radiológicos

O escore clínico de cada paciente foi pontuado pelo membro mais graduado da equipe de FC, usando o sistema proposto por Shwachman-Kulczycki ¹².

Todas as radiografias de tórax dos pacientes com FC foram analisadas usando o sistema de escore de Brasfield ¹³ pelo mesmo membro do grupo de pesquisa. Este observador foi cegado para o estado clínico de gravidade dos pacientes.

Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados com espirômetro computadorizado (Jaeger-v4.31; Wuerzburg; Germany). Foram realizadas três tentativas, sendo a melhor delas registrada. Os parâmetros estudados foram CVF, VEF1 e FEV1/CVF. Todos os parâmetros foram expressos em porcentagem do previsto para idade, estatura e sexo ¹⁷.

Análise estatística

Os dados foram expressos por proporção ou média \pm desvio padrão (DP). O teste t de Student foi usado, na comparação entre os grupos, para as variáveis contínuas. O teste do qui-quadrado foi utilizado, na comparação entre os grupos, para as variáveis categóricas. Foi calculado o risco relativo de cada característica do paciente para os valores da PSAP classificados como igual ou maior que 35mm Hg. As correlações foram determinadas utilizando o teste de correlação linear de Pearson. A análise da regressão linear foi realizada nas variáveis independentes que se associaram com a PSAP. A análise da variância para um fator foi realizada para os dados quantitativos dos três grupos de função pulmonar. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 13.0 e do programa estatístico Stata (*Stata, College station, TX*). O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$. O cálculo amostral foi calculado a partir do estudo dos cinco primeiros pacientes, usando o valor do $r = 0,5$ para a correlação entre a PSAP e a distância percorrida no TC6. Um adequado tamanho amostral para esse estudo foi encontrado como sendo no mínimo de 38 pacientes com $\alpha = 0,05$ e $1 - \beta = 90\%$.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 39 dos 41 pacientes acompanhados na Equipe de Adolescentes e Adultos do HCPA. Um paciente recusou-se a participar do estudo e outro foi excluído do estudo por usar oxigênio domiciliar. Foram estudados 21 mulheres e 18 homens, sendo a média de idade de $23,7 \pm 6,3$ anos (entre 16 e 47 anos) e o índice de massa corporal (IMC) de $20,5 \pm 2,5$ Kg/m² (entre 16,5 e 28,1 Kg/m²). A média da distância percorrida no TC6 foi de $559,9 \pm 77,1$ m (entre 420 e 714 m).

O TAS não pôde ser obtido em um paciente devido a hiperinsuflação pulmonar que limitou a visualização do sinal de Doppler na regurgitação tricúspide. Em três pacientes não foi possível medir o gradiente de regurgitação tricúspide, conseqüentemente a PSAP não

pôde ser determinada. Esses pacientes foram incluídos no grupo com valores de PSAP normais.

A tabela 1 sumariza as características dos pacientes de acordo com os valores da PSAP encontrados em nossos pacientes. A PSAP foi maior que 35mm Hg em 23 pacientes. Este grupo apresentou um valor significativamente menor dos escores clínico e radiológico, no VEF₁ e CVF em % do predito e na SpO₂ em repouso e no final do TC6 comparado com o grupo com valores de PSAP normal ($p < 0,05$).

A análise da correlação linear de Pearson (tabela 2) demonstrou que a PSAP não se correlacionou com a distância percorrida no TC6 ($r = -0,25$; $p = 0,141$; figura 1). Entretanto, a PSAP correlacionou-se significativamente com a SpO₂ em repouso ($r = -0,73$; $p < 0,001$, figura 2), com a SpO₂ no final do TC6 ($r = -0,45$; $p = 0,006$), com o escore clínico ($r = -0,55$; $p = 0,006$), com o escore radiológico ($r = -0,33$; $p = 0,049$), com o VEF₁ ($r = -0,63$; $p < 0,001$) e com a CVF ($r = -0,55$; $p = 0,001$). O TAS correlacionou-se significativamente apenas com o VEF₁ ($r = 0,32$; $p = 0,047$). O DVD correlacionou-se significativamente com a SpO₂ em repouso ($r = -0,44$; $p = 0,005$) e com o escore clínico ($r = -0,38$; $p = 0,017$). Na análise da regressão linear (tabela 3) observamos que a SpO₂ em repouso foi o melhor preditor da PSAP e que o seu efeito foi independente da associação entre outras variáveis independentes ($p = 0,001$).

As características dos pacientes de acordo com a função pulmonar estão apresentadas na tabela 4. O declínio da função pulmonar associou-se significativamente com a PSAP ($p < 0,001$), com a SpO₂ em repouso ($p = 0,001$), com a SpO₂ no final do TC6 ($p = 0,007$) e com a diferença entre a SpO₂ em repouso e no final do TC6 ($p = 0,025$).

DISCUSSÃO

Nesse estudo, não encontramos correlação significativa entre a PSAP e a distância

caminhada durante o TC6 em pacientes com FC. Vinte e três dos 39 (59%) pacientes apresentaram PSAP ≥ 35 mm Hg. A média de distância caminhada durante o TC6 em pacientes com PSAP ≥ 35 mm Hg foi $559,7 \pm 69,9$ m, e em pacientes com PSAP < 35 mm Hg foi $560,1 \pm 88,7$ m. Nossos achados são coincidentes com o estudo do Miyamoto et al.¹¹, o qual demonstrou que em pacientes com hipertensão pulmonar primária (HAPI), a distância caminhada no TC6 não foi significativamente correlacionada com a pressão média da artéria pulmonar. Entretanto, esse estudo demonstrou que pacientes com HAP que caminhavam menos de 332 m tinham uma média de sobrevida significativamente menor do que aqueles que caminhavam uma distância maior que 332 m. Em nosso estudo, uma possível razão para este achado foi que todos os pacientes estudados eram jovens, com uma média de idade de 23,7 anos, clinicamente estáveis, e realizavam suas atividades de vida diária normalmente.

Embora não relacionada com a PSAP, a distância percorrida no TC6 parece avaliar uma dimensão clínica diferente nos pacientes com comprometimento respiratório. O TC6 é um teste simples e de baixo custo operacional que fornece uma avaliação global da capacidade de exercício, sendo a distância percorrida a principal medida de desfecho¹⁸. O TC6 tem sido usado como parâmetro de avaliação funcional e correlaciona-se com a capacidade em realizar as atividades da vida diária^{10,19,20}. Alguns trabalhos^{2,11,20-22} demonstraram que o TC6 apresenta importante valor prognóstico em pacientes com HAPI. Vizza et al.²³ identificaram três fatores de risco para morte em pacientes com fibrose cística: uma menor distância percorrida no TC6, um aumento na PSAP e a presença de diabetes melito. Estes fatores de risco estão associados de forma independente com um maior de risco de morte em pacientes à espera de transplante pulmonar.

Embora os três grupos de gravidade tenham apresentado uma performance similar quanto à distância percorrida no TC6, a PSAP aumentou com a progressão da gravidade da doença pulmonar. Também o grau de dessaturação de O₂ foi significativamente maior com a progressão da gravidade da doença pulmonar (tabela 4). Em nosso estudo, foi demonstrada

uma dessaturação de oxigênio de $0,92 \pm 2,2$ % no grupo de pacientes com doença pulmonar leve, de $1,7 \pm 1,8$ % no grupo com doença pulmonar moderada e de $5,2 \pm 6,4$ % no grupo com doença pulmonar grave. Nossos achados estão de acordo com o estudo de Chetta et al.²⁴, no qual foi observado que a distância percorrida por adultos jovens com FC e com limitação ventilatória foi a mesma, quando comparada com voluntários controlados por idade e sexo. Nesse estudo, embora os pacientes com FC apresentassem uma performance adequada em termos da distância percorrida durante o teste, eles apresentaram uma redução significativamente maior na saturação de oxigênio durante a caminhada quando comparado com o grupo controle. A capacidade máxima de exercício em pacientes com FC depende do comprometimento da função pulmonar e da dessaturação de oxigênio^{25,26}. Entretanto, o TC6 pode ser considerado como um teste de endurance e de capacidade submáxima ao exercício, visto que ele exige a habilidade do indivíduo em sustentar o exercício, em vez de exigir a capacidade máxima ao exercício. Além disso, em nosso estudo apenas três pacientes apresentaram saturação de oxigênio menor que 90% depois do TC6. Portanto, podemos considerar que a magnitude da dessaturação durante o TC6 não foi clinicamente significativa para reduzir a capacidade de exercício nesses pacientes.

Estudos têm implicado a hipoxemia na patogênese da hipertensão pulmonar tanto em modelos animais^{27,28} quanto em humanos². Baseados nessa observação, podemos hipotetizar que a queda da saturação durante o exercício poderia contribuir para elevar a PSAP em pacientes com FC²⁹. Em nosso estudo, a PSAP correlacionou-se com a SpO₂ em repouso e no final do TC6. Porém, na análise da regressão linear foi demonstrada que apenas a SpO₂ em repouso foi preditiva da PSAP, independentemente de outras variáveis. Esse achado fundamenta que a hipoxemia prolongada é o principal fator determinante para o desenvolvimento de HAP em pacientes com FC.

A PSAP correlacionou-se significativamente com o declínio da função pulmonar (tabela 2). A HAP (PSAP ≥ 35 mm Hg) foi encontrada em 10 de 14 pacientes (71%) com

doença pulmonar grave, em 10 de 12 pacientes (83%) com doença pulmonar moderada e em 3 de 13 pacientes (23%) com doença pulmonar leve, sem sinais clínicos de *cor pulmonale*. Fraser et al.² estimaram que mais de 40% da população de adultos (> 18 anos de idade) com FC e com doença pulmonar grave tinham HP sem sinais clínicos de *cor pulmonale*. Pacientes com melhor função pulmonar (VEF1 > 40% do predito) apresentaram menor incidência de HP. Nosso estudo demonstrou uma maior estimativa de HP em pacientes com 16 anos ou mais.

Nesse estudo, foi observada diferença significativa do escore clínico entre os grupos de pacientes com PSAP \geq 35mm Hg e pacientes com valores de PSAP normais ($p = 0,001$). O escore clínico também correlacionou-se moderadamente com os valores de PSAP e com o DVD, sendo que os pacientes com FC que apresentavam PSAP elevada e aumento do DVD tinham um pior escore clínico. Também foi observada moderada correlação entre o escore radiológico de tórax e a PSAP.

Implicações clínicas do estudo

Em nosso estudo, observamos associação da PSAP com muitas variáveis: SpO₂ em repouso, SpO₂ no final do TC6, escore clínico, escore radiológico, VEF₁ e CVF. Entretanto, na análise multivariada apenas a SpO₂ em repouso foi preditora de PSAP. Isto sugere que a SpO₂ em repouso possa servir como indicador para rastrear a HP. Além disso, o declínio da função pulmonar também se associa à elevação da PSAP em pacientes com FC.

Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações. Estudos em pacientes com doença cardíaca tem revelado uma correlação estatística significativa entre a PSAP estimada por ecocardiografia com Doppler e a PSAP medida por cateterização cardíaca direita^{5,27}. Entretanto, em pacientes com doença pulmonar crônica, há relatos de que a ecocardiografia com Doppler apresenta variabilidade na avaliação da PSAP. Apesar da estreita correlação

entre a PSAP estimada por ecocardiografia com Doppler e a PSAP medida diretamente, alguns estudos têm revelado que tais estimativas são possíveis em apenas uma minoria de pacientes com doença pulmonar crônica. Se a ecocardiografia com Doppler superestima ou subestima a PSAP em um valor constante, a correlação pode ser alta, mas a acurácia da estimativa pode ser determinada pela magnitude do erro. Apesar de uma correlação significativa com valores medidos diretamente, a estimativa da PSAP por ecocardiografia é freqüentemente inacurada em pacientes com doença pulmonar avançada e leva a superestimar o diagnóstico de HAP^{30,31}.

A técnica empregada para estimar a PSAP por ecocardiografia envolve o cálculo do gradiente transtricúspide a partir da medida do pico de velocidade do jato de regurgitação tricúspide usando a equação modificada de Bernoulli¹⁶. A pressão no ventrículo direito e, indiretamente, a PSAP são determinadas através da adição de estimativa da pressão atrial direita ao gradiente transtricúspide calculado¹⁶. O sucesso e a acurácia desta técnica são dependentes da habilidade em identificar e precisar a medida da velocidade do jato de regurgitação tricúspide e, portanto, são influenciados por fatores que alteram a posição do coração em relação ao transdutor do aparelho de ecocardiografia, tais como a obesidade, deformidades torácicas e hiperinsuflação pulmonar³². Em nosso estudo, o gradiente de regurgitação tricúspide não pode ser determinado em três pacientes e, em consequência, a PSAP não pode ser estimada. Esses pacientes foram analisados no grupo com valores de PSAP normais. Não foi possível medir o tempo de aceleração do fluxo de saída do ventrículo direito em um paciente. Além disso, a variabilidade intraobservador, a variabilidade interobservador e as limitações na estimativa da PSAP também contribuem na acurácia desta técnica³². Em nosso estudo, isso pôde ser controlado, pois apenas um único observador realizou os estudos ecocardiográficos e a estimação da PSAP. Este observador era um experiente cardiologista e foi cegado para o estado clínico dos pacientes.

Em conclusão, nosso estudo não mostrou correlação entre PSAP e distância percorrida no TC6 em pacientes com FC. Foi observada correlação entre a SpO₂ em

repouso e PSAP, sendo a SpO_2 em repouso a melhor preditora da PSAP. A SpO_2 em repouso poderia servir como um indicador de triagem na identificação da HP na avaliação dos pacientes com FC. Além disso, a PSAP foi fortemente correlacionada com o escore de Schwachman-Kulczycki, VEF_1 e CVF nesta população.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer as estaticistas Daniela Benzano e Vânia Naomi Hirakata pela análise estatística, à professora Jane Saraiva Eidt pela revisão da linguagem e a todos os demais profissionais da Equipe de Adolescentes e Adultos do HCPA por sua colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Enright S, Chatham K, Ionescu AA et al. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126(2):405-411.
2. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115(5):1321-1328.
3. Francis PW, Muller NL, Gurwitz D et al. Hemoglobin desaturation: its occurrence during sleep in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134(8):734-740.
4. Newman JH. Centennial Article: Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
5. Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1212-1218.
6. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl):78S-92S.
7. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998; 113(3):576-583.
8. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest* 2001; 119(2):434-441.
9. Bradley S, Solin P, Wilson J et al. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):647-654.
10. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1):1384-1387.
11. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T 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):487-492.

12. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
13. Brasfield D. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63:24-29.
14. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
15. Chemla D. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* 2002; 20:1314-1331.
16. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2):167-184.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2):319-338.
18. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(24):2243-2278.
19. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003; 48(8):783-785.
20. Frost AE, Langleben D, Oudiz R et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol* 2005; 43(1):36-39.
21. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17(4):647-652.
22. Solway S, Brooks D, Lacasse Y et al. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119(1):256-270.

23. Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP et al. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):819-825.
24. Chetta A, Pisi G, Zanini A et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95(12):986-991.
25. Cropp GJ, Pullano TP, Cerny FJ et al. Exercise tolerance and cardiorespiratory adjustments at peak work capacity in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126(2):211-216.
26. Godfrey S, Mearns M. Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1971; 46(246):144-151.
27. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res* 1976; 38(4):221-231.
28. Nattie EE, Bartlett D, Jr., Johnson K. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia and hypercapnia in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(4):653-658.
29. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22(3):493-508, ix.
30. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-740.
31. Rubin LJ. Pulmonary Arterial Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:111-115.
32. Stephen B, Dalal P, Berger M et al. Noninvasive estimation of pulmonary artery diastolic pressure in patients with tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography. *Chest* 1999; 116(1):73-77.

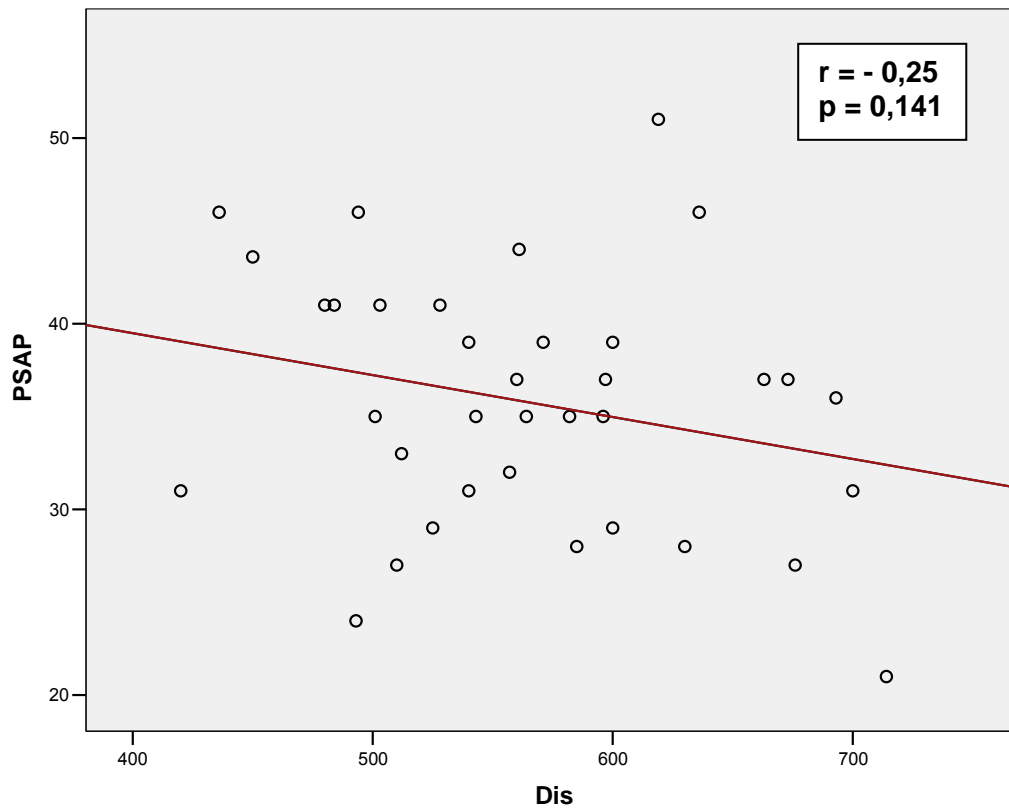


Figura 1 – Correlação entre a PSAP e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

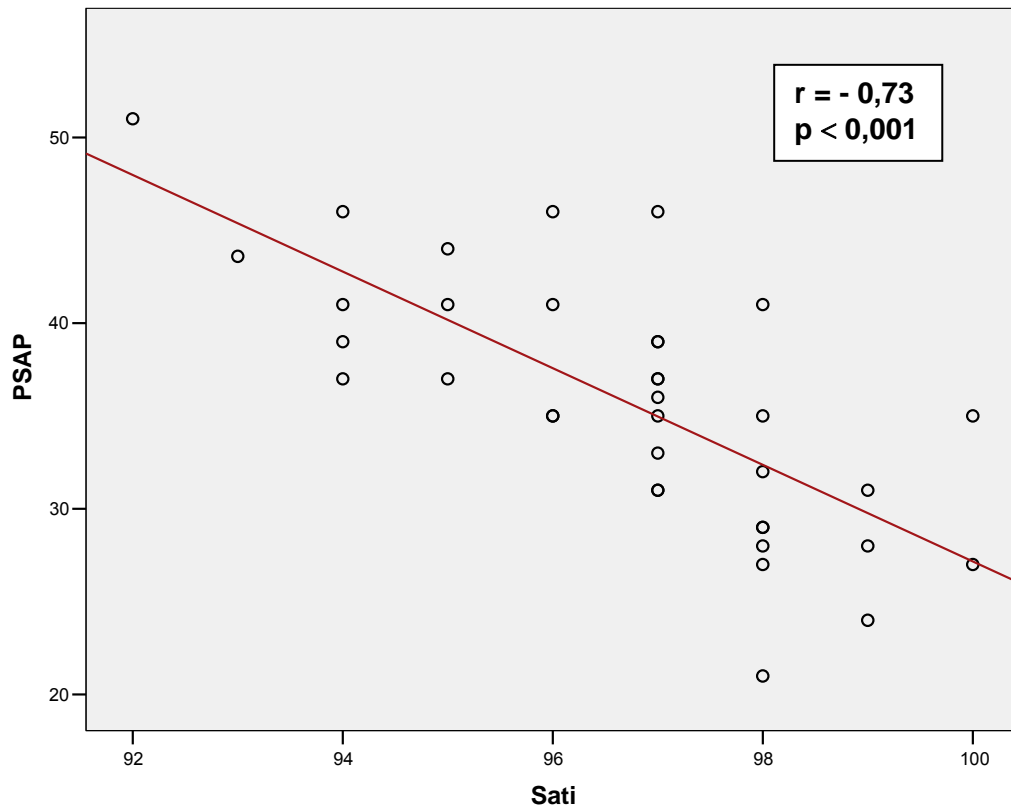


Figura 2 – Correlação entre a PSAP e a saturação periférica em repouso

Tabela 1 – Características dos pacientes de acordo com os valores da PSAP

<i>Variável</i>	<i>PSAP < 35mm Hg (n= 16)</i>	<i>PSAP ≥ 35mm Hg (n= 23)</i>	<i>RR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Idade (anos)	21,4 ± 4,7	25,2 ± 6,8	1,01	1,00 – 1,02	0,065
Idade do diagnóstico (anos)	11,0 ± 9,4	11,6 ± 11,8	1,00	0,99 – 1,00	0,865
Sexo (M/F)	5/11	13/10	1,52	0,89 – 2,58	0,258
IMC (Kg/m ²)	20,3 ± 2,4	20,7 ± 2,5	1,00	0,97 – 1,04	0,641
Escore clínico S-K	84,3 ± 10,3	71,5 ± 11,0	0,98	0,98 – 0,99	0,001
Escore de Brasfield	18,3 ± 3,2	14,8 ± 3,9	0,96	0,94 – 0,98	0,007
VEF ₁ (% previsto)	71,9 ± 28,5	44,3 ± 19,8	0,99	0,98 – 0,99	0,001
CVF (% previsto)	78,8 ± 21,3	60,3 ± 19,8	0,99	0,98 – 0,99	0,009
Atividade Física (% de sim)	41%	59%	1,19	0,61 – 1,75	0,894
TC6					
Distância(m)	560,1 ± 88,7	559,7 ± 69,9	0,99	0,99 – 1,00	0,988
SpO ₂ em repouso(%)	98,0 ± 0,8	95,8 ± 1,8	0,91	0,87 – 0,94	< 0,001
SpO ₂ no final do TC6 (%)	96,7 ± 2,0	92,4 ± 6,6	0,98	0,96 – 0,99	0,017
Δ SpO ₂ (%)	1,3 ± 2,2	3,7 ± 5,3	1,01	1,00 – 1,02	0,101
FC em repouso (bpm)	84,8 ± 11,68	86,0 ± 12,6	1,00	0,99 – 1,00	0,771
FC no final do TC6 (bpm)	123,6 ± 21,4	123,7 ± 21,5	0,99	0,99 – 1,00	0,900

Os dados estão expressos por média ± DP.

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; IMC = índice de massa corporal; S-K = Schwachman – Kulczycki; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; TC6 = teste de caminhada de seis minutos; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; Δ SpO₂ = diferença entre a saturação periférica em repouso e a saturação periférica no final do TC6; FC= frequência cardíaca.

O teste t de Student foi usado para a análise das variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para análise das variáveis categóricas.

Tabela 2 – Correlação entre os achados ecocardiográficos e os resultados do TC6, escore clínico (Shwachman-Kulczycki), escore radiológico (Brasfield) e testes de função pulmonar

<i>Variável</i>	<i>PSAP</i>	<i>TAS</i>	<i>DVD</i>
Distância percorrida	r = -0,25 p = 0,141	r = 0,10 p = 0,564	r = 0,15 p = 0,362
SpO ₂ em repouso	r = -0,73 p < 0,001	r = 0,06 p = 0,702	r = -0,44 p = 0,005
SpO ₂ no final do TC6	r = -0,45 p = 0,006	r = 0,26 p = 0,112	r = -0,24 p = 0,136
Escore clínico S-K	r = -0,54 p = 0,001	r = 0,30 p = 0,067	r = -0,38 p = 0,017
Escore de Brasfield	r = -0,33 p = 0,049	r = 0,27 p = 0,107	r = -0,31 p = 0,054
VEF ₁ (% previsto)	r = -0,63 p < 0,001	r = 0,32 p = 0,047	r = -0,31 p = 0,053
CVF (% previsto)	r = -0,55 p = 0,001	r = 0,30 p = 0,064	r = -0,21 p = 0,190

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; TAS = tempo de aceleração do fluxo sistólico do ventrículo direito-artéria pulmonar; DVD = diâmetro do ventrículo direito; TC6 = teste de caminhada de seis minutos; S-K = Schwachman – Kulczycki; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; r = coeficiente de correlação de Pearson.

Tabela 3 – Análise da regressão linear para variáveis associadas com a PSAP

<i>Variável</i>	<i>B</i>	<i>Beta</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
Sexo	1,57	0,12	-2,10 – 5,25	0,387
Idade (anos)	-0,04	-0,04	-0,35 – 0,27	0,787
Escore clínico S-K	-0,11	-0,20	-0,34 – 0,13	0,354
Escore de Brasfield	0,22	-0,13	-0,34 – 0,77	0,429
VEF ₁ (% previsto)	-0,05	-0,18	-0,18 – 0,08	0,462
SpO ₂ em repouso (%)	-2,62	-0,74	-4,08 – -1,17	0,001
SpO ₂ no final do TC6(%)	0,19	0,16	-0,21 – 0,59	0,334

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; S-K = Schwachman – Kulczycki; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; TC6 = teste de caminhada de seis minutos; B = coeficiente angular. Análise da regressão linear (método enter).

Tabela 4 – Características dos pacientes de acordo com a função pulmonar

<i>Características</i>	<i>Doença pulmonar leve (n = 13)</i>	<i>Doença pulmonar moderada (n = 12)</i>	<i>Doença pulmonar grave (n = 14)</i>	<i>p</i>
Idade (anos)	20,5 ± 4,9	25,0 ± 5,5	25,5 ± 7,3	0,075
Sexo (M/F)	4/9	7/5	7/7	0,354
PSAP	29,3 ± 4,5	38,0 ± 3,7	39,8 ± 6,5	<0,001
VEF ₁ (% previsto)	89,1 ± 15,1	48,8 ± 8,0	30,5 ± 7,1	<0,001
CVF (% previsto)	93,3 ± 11,8	64,5 ± 11,0	47,22 ± 9,2	<0,001
Distância percorrida (m)	589,1 ± 92,3	564,3 ± 53,1	529,0 ± 72,1	0,124
SpO ₂ em repouso (%)	98,1 ± 1,1	96,3 ± 1,1	95,8 ± 2,1	0,001
SpO ₂ no final do TC6 (%)	97,3 ± 2,0	94,8 ± 3,0	90,8 ± 7,7	0,007
Δ SpO ₂ (%)	0,92 ± 2,2	1,7 ± 1,8	5,2 ± 6,4	0,025

Os dados estão expressos por média ± DP.

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; TC6 = teste de caminhada de seis minutos; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; Δ SpO₂ = diferença entre a saturação periférica em repouso e a saturação periférica no final do TC6. Para a análise das variáveis contínuas foi usado a análise da variância e para a análise das variáveis categóricas o teste qui-quadrado.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Maiores de 18 anos)

Esta pesquisa tem por objetivo fazer uma avaliação funcional de adolescentes e adultos portadores de Fibrose Cística (FC) em acompanhamento ambulatorial com a EAAFC. Você (paciente) realizará um teste de caminhada, o qual você terá que caminhar durante o tempo de 6 minutos. O teste é de fácil realização e capaz de fornecer informações sobre a sua resistência física e respiratória durante a caminhada. Portanto, estamos convidando você a participar deste estudo.

Para realizar o teste de caminhada de 6 minutos será necessário que você caminhe durante 6 minutos em seu ritmo normal. Esse teste será feito em um corredor do próprio Hospital de Clínicas. Durante o teste você poderá interromper a caminhada a qualquer momento que desejar, caso manifeste cansaço, queda da saturação de oxigênio ou qualquer sensação de desconforto na caminhada. No local do teste haverá pessoas responsáveis e treinadas para qualquer intercorrência. Além disso, haverá aparelhos para verificar como estão seus batimentos cardíacos e sua saturação de oxigênio durante a realização da caminhada. Existirá um torpedão de oxigênio no local do teste, caso seja necessário usá-lo para qualquer emergência.

Caso seja necessário repetir o teste de caminhada, você será novamente consultado e uma nova data será agendada.

Além do teste de caminhada, você realizará um exame que se chama Ecodoppler bidimensional, que é realizado no Serviço de Ecografia do próprio Hospital de Clínicas por um médico responsável. Esse exame você realizará deitado em uma cama e o médico realizará através de um aparelho específico de ecografia a medição da pressão de sangue que circula na sua artéria pulmonar. Para realizar esse exame não é necessário nenhum procedimento invasivo e em nenhum momento causa desconforto, sua duração é de, aproximadamente, 30 minutos.

Além desses dois exames explicados acima, você realizará um exame de Raio X do tórax e uma Espirometria que você já realiza como rotinas de controle nas consultas com a Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Fica reservado a você, paciente, o direito de, a qualquer momento, retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Data:

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pais ou Responsável (Menores de 18 anos)

Esta pesquisa tem por objetivo fazer uma avaliação funcional de adolescentes e adultos portadores de Fibrose Cística (FC) em acompanhamento ambulatorial com a EAAFC. Seu filho(a) realizará um teste de caminhada, o qual ele(a) terá que caminhar durante o tempo de 6 minutos. O teste é de fácil realização e capaz de fornecer informações sobre a resistência física e respiratória de seu filho(a) durante a caminhada. Portanto, estamos convidando seu filho(a) a participar deste estudo.

Para realizar o teste de caminhada de 6 minutos será necessário que seu filho(a) caminhe durante 6 minutos em seu ritmo normal. Esse teste será feito em um corredor do próprio Hospital de Clínicas. Durante o teste seu filho(a) poderá interromper a caminhada a qualquer momento que desejar, caso manifeste cansaço, queda da saturação de oxigênio ou qualquer sensação de desconforto na caminhada. No local do teste haverá pessoas responsáveis e treinadas para qualquer intercorrência. Além disso, haverá aparelhos para verificar como estão os batimentos cardíacos e a saturação de oxigênio de seu filho(a) durante a realização da caminhada. Existirá um torpedão de oxigênio no local do teste, caso seja necessário usá-lo para qualquer emergência.

Caso seja necessário repetir o teste de caminhada, você e seu filho(a) serão novamente consultados e uma nova data será agendada.

Além do teste de caminhada, seu filho(a) realizará um exame que se chama Ecodoppler bidimensional, que é realizado no Serviço de Ecografia do próprio Hospital de Clínicas por um médico responsável. Esse exame seu filho(a) realizará deitado em uma cama e o médico realizará através de um aparelho específico de ecografia a medição da pressão de sangue que circula na sua artéria pulmonar. Para realizar esse exame não é necessário nenhum procedimento invasivo e se ocorrer algum desconforto poderá ser interrompido, sua duração é de, aproximadamente, 30 minutos.

Além desses dois exames explicados acima, seu filho(a) realizará um exame de Raio X do tórax e uma Espirometria que já é realizado como rotina de controle, nas consultas com a Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Fica reservado a você e seu filho(a), o direito de, a qualquer momento, retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Data:

Pesquisador Responsável: Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto – 2101-8241

ANEXO C - Escala de Percepção de Esforço BORG

0 NENHUM

0,5 MUITO, MUITO LEVE

1 MUITO LEVE

2 LEVE

3 MODERADO

4 POUCO INTENSO

5 INTENSO

6

7 MUITO INTENSO

8

9 MUITO, MUITO INTENSO

10 MÁXIMO

ANEXO D - Teste de Caminhada de 6 Minutos**Fibrose Cística**

DATA DO TESTE: _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade: _____ data nasc.: _____ cor: _____

Peso: _____ kg altura: _____ IMC: _____ kg/m²

Sexo: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Nome mãe/pai ou responsável: _____

Idade diagnóstico: _____ Nº irmãos: _____

Atividade física: _____

Profissão: _____ trabalho turno: _____

Estado civil: _____ Realização de TC6 prévio: _____

PARÂMETROS

PA (mmHg): Pré-teste: _____

Pós-teste: _____

				Escala de BORG	
TEMPO	Saturação	F. Cardíaca	F. Respiratória	Dispneia	Dor Msls
Repouso					
6 Minutos					

RECUPERAÇÃO (min): _____

Nº VOLTAS: _____

DISTÂNCIA PERCORRIDA: _____

Interrupção do Teste – motivo: _____

Observações: _____