

LAION RODRIGO DO AMARAL GONZAGA

**EFEITOS AGUDOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO NA CAPACIDADE
FUNCIONAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RECUPERAÇÃO EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE EISENMENGER**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Mestrado em Ciências.

São Paulo

2017

LAION RODRIGO DO AMARAL GONZAGA

**EFEITOS AGUDOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE OXIGÊNIO NA CAPACIDADE
FUNCIONAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RECUPERAÇÃO EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE EISENMENGER**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina para obtenção do Título de
Mestrado em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Walter José Gomes

Co-orientadora: Profa. Dra. Solange Guizilini

São Paulo

2017

Gonzaga, Laion

Efeitos agudos da suplementação de oxigênio na capacidade funcional e frequência cardíaca de recuperação em pacientes com síndrome de Eisenmenger /Laion Rodrigo do Amaral Gonzaga - São Paulo, 2016.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia

Effects of Acute Oxygen Supplementation on Functional Capacity and Heart Rate Recovery in Eisenmenger Syndrome

1. Síndrome Eisenmenger 2. Capacidade funcional. 3. Suplementação oxigênio. 4. Hipertensão pulmonar

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento de Medicina:

Profa. Dra. Maria Teresa Zanella

Chefe da Disciplina de Cardiologia:

Prof. Dr. Antônio Carlos de Camargo Carvalho

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Dedicatória

Aos meus queridos pais, **Jacirene Gonzaga** e **José Luis Gonzaga**. Obrigado por todo amor e empenho durante meu desenvolvimento como ser humano, desde o meu primeiro dia de vida.

A vocês meu eterno amor!

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a **DEUS**, sem ele nada disso seria possível.

Aos meus queridos pais, por serem fundamentais e meus principais incentivadores.

A Profa. **Dra. Solange Guizilini** co-orientadora desta dissertação, que a cada dia contribuiu mais e mais para o meu crescimento profissional e pessoal. Durante todos esses anos soube fazer o papel de docente, chefe, amiga e mãe com excelência. Sem ela seria inviável a realização deste estudo.

Ao Prof. **Dr. Walter José Gomes**, orientador desta dissertação e parte integrante de meu aperfeiçoamento científico e por seus sábios ensinamentos.

Aos meus fiéis amigos da pós-graduação que sempre estiveram ao meu lado e ajudando em todos os sentidos.

A toda a equipe multidisciplinar da cardiologia dos **Hospitais São Paulo**, por viabilizarem com carinho cada etapa deste estudo.

Aos **pacientes** que nos possibilitaram a realização deste estudo, todo meu carinho e votos de muita saúde.

Sumário

Dedicatória	V
Agradecimentos.....	Vi
Lista de Abreviaturas	Ix
Lista de Símbolos	X
Resumo.....	Xi
1.INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivo.....	3
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1.Cardiopatia congênita.....	5
2.2.Hipertensão pulmonar	7
2.3.Síndrome de Eisenmenger.....	11
2.4.Capacidade funcional	15
2.5.Função ventricular direita	16
2.6.Frequência cardíaca de recuperação	17
2.7 Terapia com oxigênio	17
3. MÉTODOS	19
3.1. Tipo de estudo	20
3.2. Seleção dos pacientes	20
3.3. Protocolo do estudo	21
3.4. Análise estatística	22
4. RESULTADOS.....	23
4.1. População estudada	24
4.2 Relação do TC6' e parâmetros hemodinâmicos.....	27
4.3 Efeitos agudos da suplementação de oxigênio	27
4.4 Mudança na DTC6' e função ventricular direita.....	29
5. DISCUSSÃO.....	30

6. CONCLUSÃO	35
7. ANEXOS.....	37
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

Lista de abreviaturas

SE	Síndrome de Eisenmenger
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
TC6'	Teste da Caminhada de Seis Minutos
FCR ₁	Frequência Cardíaca de Recuperação no Primeiro Minuto
DTC6'	Distância Percorrida no Teste da Caminhada dos Seis Minutos
MMII	Membros Inferiores
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
VD	Ventrículo Direito
PMAP	Pressão Média Arterial Pulmonar
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DIU	Dispositivo Intrauterino
CDI	Cardiodesfibriladores Implantáveis
FCR	Frequência Cardíaca de Recuperação
FC	Frequência Cardíaca
SPO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio

Lista de símbolos

$>$	Maior que
$\leq$	Menor ou igual
$<$	Menor que
Min	Minutos
Mg	Miligramas
Mm	Mililitros
O ₂	Oxigênio
%	Percentual
N	Número

Resumo

Fundamento: A síndrome de Eisenmenger (SE) representa uma manifestação tardia e grave da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em pacientes com cardiopatias congênitas, conduzindo a grave limitação na capacidade funcional, piora na qualidade de vida e redução da sobrevida. **Objetivo:** 1) Avaliar os efeitos da suplementação de oxigênio a 40% durante o teste da caminhada de seis minutos (TC6'). 2) avaliar a relação da capacidade funcional com parâmetros clínicos cardíacos. **Métodos:** Trinta pacientes foram incluídos prospectivamente. Todos foram submetidos ao TC6' com ar comprimido e com 40% de oxigênio. A frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto (FCR₁) e a escala de percepção de esforço para dispnéia e para fadiga de membros inferiores (MMII) foram avaliadas em ambos os testes. **Resultados:** A distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6') teve uma associação modesta e negativa com a resistência vascular pulmonar (RVP) [$r=0,46$; $p=0,02$]. Com a suplementação de oxigênio a 40%, os pacientes melhoraram a DTC6' ($p<0,001$) e apresentaram uma FCR₁ mais rápida ($p<0,001$) quando comparada à suplementação com ar comprimido. Com suplementação a 40% de oxigênio, os indivíduos relataram uma menor dispnéia e redução da fadiga de MMII comparados como TC6' sem suplementação de oxigênio ($p<0,001$). A quantidade de mudança da DTC6' com ar comprimido para o oxigênio foi moderada, associada positivamente com o TAPSE e a área fracional de VD [$r=0,50$; $p=0,03$; $r=0,64$, $p<0,001$; respectivamente]. **Conclusão:** A suplementação aguda de oxigênio a 40% em pacientes com síndrome de Eisenmenger melhorou a distância percorrida no TC6', proporcionou uma FCR₁ mais rápida e menor percepção de esforço para dispnéia e fadiga de MMII. A capacidade funcional foi associada com parâmetros de função do ventrículo direito.

Palavras chaves: 1. Síndrome Eisenmenger 2. Capacidade funcional 3. Suplementação oxigênio. 4. Hipertensão pulmonar.

As cardiopatias congênitas são anormalidades estruturais que ocorrem no coração e/ou nos grandes vasos, ainda no período intrauterino, que podem causar alterações na fisiologia e anatomia cardiovasculares no indivíduo [1]. Nos indivíduos que sobrevivem à fase adulta, muitas vezes desenvolvem outros problemas secundários à doença de base, sendo um deles a hipertensão arterial pulmonar. [2, 3, 4].

A síndrome de Eisenmenger (SE) representa a manifestação extrema da elevação da pressão de artéria pulmonar nesta população e é definida pela inversão do shunt ou fluxo bidirecional nestes pacientes [5, 2].

A SE limita a capacidade de exercício e qualidade de vida, além de estabelecer um pior prognóstico e sobrevida nesses pacientes. [6,7]. Tem sido postulado que a capacidade funcional é determinada pelo fluxo sanguíneo pulmonar, grau de shunt direita-esquerda e hipoxemia arterial nesta população [8].

Evidências apontam que a suplementação de oxigênio a 25-40% promove melhora nos sintomas e parâmetros clínicos em pacientes com doença cardíaca congênita cianótica, incluindo SE[9]. Em estudo realizado com administração noturna de oxigênio por um longo período, não foi observado influência na capacidade de exercício em pacientes com SE [6]. Entretanto, os efeitos agudos da suplementação de oxigênio na capacidade de exercício não foram relatados.

Pouco se tem estudado a respeito dos pacientes com hipertensão pulmonar secundária a cardiopatias congênitas e SE. A caracterização desse perfil de pacientes frente ao esforço com utilização de oxigênio se torna necessária e útil na determinação de estratégias e identificação de fatores que possam melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida.

1.1 Objetivo

Avaliar os efeitos agudos da suplementação de oxigênio a 40% durante o teste de caminhada de seis minutos e verificar a relação entre capacidade funcional e parâmetros clínicos cardíacos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Cardiopatia congênita

No Brasil, cerca de 28 mil novos casos de cardiopatias congênitas surgem por ano, sendo que desses, 20% tem resolução espontânea e 50% precisam ser operados ainda no primeiro ano de vida [10]. Como nem sempre o tratamento cirúrgico é disponível ou totalmente resolutivo, complicações como arritmias, insuficiência cardíaca, endocardite e hipertensão pulmonar podem ocorrer [4], sendo a doença vascular avançada, secundária à cardiopatia congênita, o maior problema nos países em desenvolvimento [11].

Os avanços da medicina quanto ao diagnóstico, técnicas cirúrgicas e opções de terapias têm aumentado o índice de sobrevivência dos portadores de cardiopatia congênita. Nas últimas décadas, o aumento da expectativa de vida explica o maior número de pacientes tratados que requerem acompanhamento e novas intervenções na vida adulta por problemas secundários, além daqueles não tratados [12].

Estes indivíduos que sobrevivem à fase adulta, muitas vezes desenvolvem outros problemas secundários à doença de base, sendo um deles a hipertensão arterial pulmonar, visto com maior frequência em pacientes que possuem cardiopatias congênitas com defeitos distais à valva tricúspide e que geram hiperfluxo pulmonar, atingindo de 5 a 10% do total de adultos portadores de cardiopatia congênita [2,3,4].

As cardiopatias congênitas são anormalidades no coração e/ou nos grandes vasos sanguíneos da criança que ocorrem ainda em seu desenvolvimento intrauterino, causadas por fatores ambientais ou anormalidades cromossômicas, gerando alterações na sua anatomia e fisiologia. Algumas complicações como disfunção de pressão, fluxo e resistência pulmonar são comuns em cardiopatias congênitas. A identificação dessas anormalidades poderá acontecer no período gestacional, ao nascimento, ou mesmo no início da infância, tendo interferência quanto à dificuldade de tratamento dessa cardiopatia [1].

A comunicação interventricular é a mais comum das cardiopatias congênitas, sendo que 25 a 40% dos casos se fecham antes dos quatro anos de idade espontaneamente, subindo para 90% até os dez anos de idade. As alterações fisiológicas são dependentes do tamanho do defeito e pela resistência vascular sistêmica e pulmonar. Normalmente o shunt é esquerdo-direito, podendo evoluir para direito-esquerdo com o tempo, caracterizando a síndrome de Eisenmenger [13].

O canal arterial está presente normalmente durante a vida intrauterina, ligando a artéria aorta à artéria pulmonar, enquanto o pulmão encontra-se não-funcionante, permitindo que o sangue oxigenado na placenta seja distribuído pelo corpo. Geralmente o canal arterial se fecha nas primeiras horas de vida extrauterina até o sétimo dia, mas em alguns casos o fechamento não ocorre, permitindo a continuidade do fluxo da artéria aorta para a artéria pulmonar (shunt esquerdo-direito). A presença de um canal com fluxo sanguíneo pequeno pode não causar sintomas durante a infância, mas na vida adulta pode provocar dispnéia, palpitações e fadiga. Um canal arterial com grande fluxo pode induzir insuficiência cardíaca esquerda e quando a resistência da artéria pulmonar excede a sistêmica, pode gerar shunt direito-esquerdo [13].

A janela aorto-pulmonar é uma condição bastante incomum, com incidência de 1% entre as cardiopatias congênitas. Caracteriza-se como comunicação entre a aorta ascendente e o tronco e/ou artéria pulmonar direita, assemelhando-se hemodinamicamente ao tronco arterial comum, com a diferença que apresentar aparelhos valvares; aórtico e pulmonar; bem caracterizados [14].

O truncus arteriosus communis é uma variante bastante rara, compreendendo de 1,4 a 2,8% dos casos de cardiopatias congênitas. Nesse tipo de defeito, apenas uma

artéria emerge do coração, ficando responsável pela circulação sistêmica, pulmonar e coronariana [15].

Reconhecidamente, a doença cardíaca congênita é uma das condições mais comumente associada à hipertensão pulmonar [16]. Aproximadamente 5 a 10% dos adultos portadores de cardiopatia congênita desenvolvem hipertensão arterial pulmonar, podendo esta afetar em diferentes intensidades a sua qualidade de vida [2].

2.2 Hipertensão pulmonar

A HAP é uma doença progressiva decorrente de várias etiologias que é associada com prognóstico reservado e resulta em disfunção cardíaca direita. Em todas as suas variadas apresentações, acredita-se que afete cerca de 100 milhões de pessoas no mundo [17].

A HAP tem maior incidência em mulheres e a herança familiar está presente em 7% de todos os casos, podendo atingir pessoas de todas as idades, sendo mais comum a partir da terceira e quarta década de vida [18]. Vários fatores podem afetar a função cardíaca, como idade, sexo e raça, influenciando no funcionamento de ventrículo direito, e com isso a duração e a intensidade do aumento da pressão de artéria pulmonar serão diferentes de indivíduo para indivíduo [19].

A HAP surge através de alguns mecanismos, como o aumento da pressão no átrio esquerdo, gerando alterações estruturais da artéria pulmonar, com consequente aumento na pressão arterial pulmonar. Pode acontecer também em casos de aumento da resistência vascular pulmonar devido à vasoconstrição, onde se tem baixa pressão alveolar. Outra causa ocorre por obstrução, como no caso de embolias, causando oclusão dos vasos e aumento da pressão pulmonar. Quando ocorre aumento do fluxo de sangue pulmonar, a

pressão arterial pulmonar também pode sofrer um aumento, sendo as cardiopatias congênitas as principais responsáveis, pois geram shunt da esquerda para direita, devido à comunicação interventricular e interatrial ou através da permanência do canal arterial, dentre outras cardiopatias congênitas [20]

A hipertensão pulmonar é frequente naquelas cardiopatias congênitas que geram hiperfluxo pulmonar, com shunt da esquerda para a direita [11], constituindo um ponto relevante para se analisar antes de realizar uma cirurgia, podendo esta ser contraindicada em alguns casos [3].

Segundo Silva et al (2006) a hipertensão arterial pulmonar ocorre com maior frequência nos defeitos distais à valva tricúspide, como grandes comunicações interventriculares, persistência do canal arterial, defeito do septo atrioventricular, janela aortopulmonar e “truncus arteriosus communis”. Nos defeitos mais proximais à valva tricúspide, como a comunicação interatrial, a hipertensão arterial pulmonar não é frequente, e quando ocorre geralmente é na idade adulta, sendo a do tipo seio venoso a de maior risco.

Sabe-se que a circulação pulmonar é um sistema de baixa resistência, influenciada pela pressão hidrostática, pressão intra-alveolar, pressão do átrio esquerdo, viscosidade do sangue, acidose, hipóxia e substâncias vasoativas, sendo diretamente proporcional a resistência vascular pulmonar (RVP), ao débito cardíaco e a pressão capilar pulmonar. Sendo assim, o valor normal da pressão média arterial pulmonar (PMAP) situa-se entre 12 e 17 mmHg quando se tem uma PMAP maior que 25 mmHg, em repouso, e maior que 30 mmHg, durante o esforço, considera-se a presença de HAP [21,3].

Em um indivíduo normal, nos primeiros meses de vida, as arteríolas têm uma estrutura simples contemplando uma camada de células endoteliais e, mais externamente,

células intermediárias e pericitos. Com o crescimento ocorre a muscularização lenta e progressiva das arteríolas intra-acinares, além do aumento do diâmetro arterial [22]. Esses vasos muscularizados são os responsáveis pelo controle da resistência vascular pulmonar, aumentando ou reduzindo seu diâmetro de acordo com a influência neuro-hormonal, velocidade do fluxo sanguíneo, tensão de oxigênio e da ventilação alveolar [21].

Uma lesão poderá ser causada nesses vasos pulmonares ainda em desenvolvimento, devido ao hiperfluxo pulmonar gerado pela cardiopatia congênita, abrangendo os componentes celulares e da matriz das camadas íntima, média e adventícia da parede arterial. O alto fluxo e a elevada pressão podem induzir o dano vascular endotelial pulmonar, levando a perda da função da barreira endotelial, podendo ter associação com a degradação da matriz extracelular (ativação da elastase vascular endógena e metaloproteinases da matriz) bem como liberação de fatores de crescimento (fator de crescimento de fibroblasto e TGF- β). Esses fatores induzem a hipertrofia e proliferação da célula muscular lisa na vasculatura periférica pulmonar. O dano tecidual pode também resultar em aderência e ativação de plaquetas e leucócitos, favorecendo a inflamação, a trombose, bem como a ativação de vias de coagulação [22,2]. Segundo Aiello (2005), o processo normal de crescimento e desenvolvimento vascular, ou remodelamento fisiológico, ocorre paralelamente à ação de agentes modificadores, resultando em um crescimento anormal, o remodelamento patológico dos vasos.

Na camada íntima ocorrerá proliferação de células musculares lisas e deposição de matriz extracelular, causando o espessamento progressivo e obstrução da luz do vaso. Na túnica média ocorre hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas, com substituição das células intermediárias e pericitos por músculo liso. A hipertrofia ocorre tanto nos vasos pré quanto intra-acinares, tendo importante papel na elevação da pressão

arterial pulmonar. Na camada adventícia ocorrerá fibrose, induzida por hipóxia, devido à proliferação e síntese de matriz proteica por fibroblastos [22].

Além disso, a relação do número de alvéolos por artérias se eleva com relação ao esperado pela idade, contribuindo também para a elevada pressão arterial pulmonar, onde a proporção entre o número de alvéolos e de artérias, diminui de 25/1 ao nascimento para cerca de 10/1 aos cinco anos de idade. A pressão de pulso normal no leito arterial tem mostrado ser essencial para o desenvolvimento de vasos novos, enquanto que a “rigidez” dos vasos mais proximais determinada pela hipertrofia da túnica média e pelo espessamento da adventícia prejudicasse processo [22].

Sabe-se também que a ativação simpática pode participar no remodelamento arteriolar pulmonar. A circulação pulmonar é rica em receptores nervosos simpáticos endoteliais e tem sido visto como um importante contribuinte no crescimento vascular e diferenciação, através de mecanismos ainda indeterminados [23].

O endotélio pulmonar de um paciente com hipertensão pulmonar é caracterizado por ter aumento da produção de componentes vasoconstritores como endotelina-1 e tromboxano e produção deficiente de vasodilatadores como prostaciclina e óxido nítrico, com a tendência então de redução da luz, devido aos efeitos vasoconstritores sobrepondo aos vasodilatadores. Além disso, a ativação simpática relacionada ao exercício, exposição ao frio ou emoções pode aumentar a resistência vascular pulmonar em pacientes com HAP, possivelmente agravando a tensão na parede do vaso, induzindo o remodelamento vascular [17,23,24].

Nesses casos, inicialmente tem-se RVP diminuída e fluxo pulmonar elevado, que com o tempo causarão as já citadas alterações morfológicas nos vasos como hipertrofia da camada média das arteríolas, proliferação da túnica íntima e fibrose, oclusão de arteríolas menores e até mesmo lesão plexiforme. Quando a RVP se iguala ao nível

sistêmico, o shunt passa a ser bidirecional ou até mesmo direito-esquerdo, desencadeando a chamada síndrome de Eisenmenger [21].

2.3 Síndrome de Eisenmenger

A SE é resultado da lesão vascular pulmonar irreversível devido ao hiperfluxo pulmonar, com lesões de dilatação, ou seja, as plexiformes e angiomatóides. A SE é caracterizada pelo shunt invertido (direito-esquerdo), causador de cianose, e quando este quadro está estabelecido, a cirurgia corretora da doença de base fica contraindicada [12].

Cerca de 13% dos pacientes com defeitos no septo ventricular não operados desenvolvem a SE. Apresentam cianose crônica, baqueteamento digital e progressiva limitação funcional como principais características, além de outras complicações também presentes em HAP sem shunt reverso [25].

A hipertrofia de VD ocorre quando este trabalha contra uma grande resistência da circulação pulmonar. O débito cardíaco é inicialmente mantido por mecanismos compensatórios, mas com a resistência elevada persistente, ocorre progressiva disfunção contrátil, levado a descompensação, dilatação e falência cardíaca direita. Elevadas pressões no VD aumentam o estresse na parede do VD e a demanda por oxigênio. O aumento no estresse também impede a perfusão do miocárdio, compromete o fluxo sistólico na artéria coronária direita e leva a isquemia ventricular direita. Hoje já se sabe que disfunção ventricular direita está fortemente correlacionada com a maior mortalidade nos pacientes com HAP [17,26].

Como sinais físicos da SE é possível encontrar baixa capacidade física, cianose central, baqueteamento digital, policitemia, e eventualmente hemoptise. Ao exame clínico, observam-se pulsos normais ou diminuídos, impulsões de ventrículo direito, “click” de

ejeção pulmonar seguido por sopro sistólico curto, e um componente pulmonar da segunda bulha muito hiperfonético e até palpável. Ocasionalmente ausculta-se sopro de insuficiência pulmonar e, mais tarde, insuficiência tricúspide por disfunção do ventrículo direito [3].

Para avaliação desses pacientes também podem ser utilizados vários recursos, tornando o exame físico mais rico. A radiografia de tórax pode apresentar anormalidades como dilatação, aneurisma ou calcificação da artéria pulmonar, sinais de alargamento atrial ou ventricular direitos, infiltrados pulmonares ou hemorragia pulmonar. Utilizando o eletrocardiograma pode-se detectar uma dilatação atrial ou ventricular direita e ritmo cardíaco alterado. O teste de esforço vem sendo bastante utilizado por refletir a gravidade da doença e também como forma de assistir a evolução do paciente e determinar seu prognóstico. Pode ser realizado através da distância caminhada no TC6' ou teste cardiopulmonar de exercício com a medida do pico de consumo de oxigênio. Outro exame complementar bastante utilizado na avaliação inicial é a ecocardiografia transtorácica, utilizada para delineamento sistemático da anatomia cardíaca, defeitos cardíacos, níveis de shunt e função ventricular. A cateterização cardíaca é requerida para estabelecer o diagnóstico de HAP e avaliar a gravidade da doença vascular pulmonar, determinar o potencial de vasoreatividade do leito vascular pulmonar, ao uso de 100% de oxigênio, óxido nítrico, adenosina intravenosa ou prostacíclica. Outro recurso utilizado é a ressonância magnética cardíaca ou tomografia computadorizada de alta resolução, usados para determinar a anatomia intracardíaca exata e confirmar a localização e tamanho de comunicações intra ou extra-cardíacas. Tomografia é usada para diagnosticar presença de trombose arterial pulmonar e para excluir hemorragia ou infarto intrapulmonar. Além desses recursos, ainda se utilizam os testes de rotina laboratoriais [2].

Os cuidados que devem ser tomados nesses casos de HAP secundária a cardiopatias congênitas inclui preservação do equilíbrio de fluidos e prevenção da desidratação, manejo da deficiência de ferro com suplemento oral, já que esta deficiência pode gerar limitação funcional por diminuir a tolerância ao exercício além de aumentar o risco de acidente vascular encefálico (AVE). Também é feito o aconselhamento e a prevenção da gravidez, através de orientações e do combinado dispositivo intrauterino (DIU) e progesterona, tendo em vista que o uso de contraceptivos orais compostos de estrogênio e progesterona pode aumentar o risco de trombose, o que não é recomendado. Existe também a possibilidade do uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI), já que a morte súbita cardíaca é bastante frequente nestes pacientes [2, 26].

O transplante de coração e pulmão ou transplante de pulmão com reparo do coração é uma opção terapêutica para alguns pacientes, melhorando os sintomas e a qualidade de vida, mas é restrita a pacientes com expectativa de vida curta. Outros cuidados incluem evitar exercícios extenuantes e esportes competitivos, a profilaxia meticulosa da endocardite infecciosa, a imunização anual contra a gripe e infecções pneumocócicas e o planejamento e o monitoramento cuidadoso durante a cirurgia não-cardíaca, o que traz riscos significativos de mortalidade nessa população [2].

Não existe cura para a HAP, mas algumas opções de tratamento têm sido aprovadas, incluindo prostanóides, antagonistas do receptor de endotelina e inibidores de fosfodiesterases tipo 5. A estratégia de tratamento para pacientes com HAP associada a cardiopatia congênita e para indivíduos com síndrome de Eisenmenger baseia-se principalmente na experiência clínica de especialistas, ao invés de ser baseada em evidências científicas [27].

Análogos da prostaciclina tem mostrado melhorar a capacidade funcional, saturação de oxigênio e hemodinâmica pulmonar em pacientes com cardiopatia congênita e

HAP. Terapias orais são preferidas à terapias invasivas, como é o caso do beraprost, análogo da prostaciclina. A inalação de óxido nítrico tem mostrado reduzir a resistência vascular pulmonar total em 30% em pacientes com síndrome de Eisenmenger. Sildenafil, uminibidor de fosfodiasterase, tem mostrado ser eficiente na redução da resistência vascular pulmonar e melhora da classe funcional e o teste de caminhada de seis minutos. Bosentana, um duplo-receptor antagonista da endotelina, também reduz a pressão arterial pulmonar, diminuindo a resistência vascular pulmonar e atenuando a fibrose pulmonar e inflamação [2].

Crises hipertensivas pulmonares permanecem sendo a maior complicação após cirurgia cardiotorácica e são associadas com considerável morbidade e mortalidade. O óxido nítrico tem mostrado reduzir a frequência de crises vascular pulmonares, melhorar a oxigenação e propiciar extubação mais precoce. Sildenafil apenas ou a combinação deste com óxido nítrico tem mostrado ser benéfico neste cenário [2].

O prognóstico dos pacientes com HAP secundária a cardiopatia congênita costuma ser melhor do que a de pacientes com HAP de outras etiologias, costumam sobreviverem até a terceira ou quarta década de vida, se o manejo clínico da doença for adequado. Esse fato pode ser explicado pelas grandes pressões que são exercidas sobre o VD desde o nascimento, já estando este acostumado com amplos shunts sistêmico-pulmonares, postergando a insuficiência ventricular direita. Outro fator é que esses pacientes muitas vezes apresentam shunt D>E que mantém ou aumenta o débito cardíaco sistêmico durante o exercício, ainda que à custa da piora da cianose [2].

A idade em que a correção cirúrgica foi realizada também exerce importante função no prognóstico desses pacientes. Quanto mais precoce a correção da cardiopatia congênita, mais facilitada fica a normalização hemodinâmica pulmonar do paciente. Assim, pacientes que operam antes dos oito meses de idade apresentam grande chance de

completa normalização hemodinâmica pulmonar, já os tratados após os dois anos de idade, é quase que inevitável a manutenção da resistência vascular pulmonar elevada [3].

2.4 Capacidade Funcional

A capacidade funcional conhecida também por capacidade aeróbica é a capacidade de suportar uma atividade dinâmica, que envolve grandes grupos musculares, por um longo período, com atividade ocupacional, esportivas ou de lazer. A avaliação da capacidade funcional dos pacientes cardiopatas é de extrema importância para determinar a tolerância ao esforço físico, orientar a prescrição de exercício, avaliar a necessidade e a resposta aos determinados tipos de intervenções terapêuticas [28].

Sabe-se que pacientes com cardiopatias congênitas com ou sem hipertensão pulmonar também tem marcada diminuição da capacidade do exercício e que a resposta cronotrópica do exercício é um importante marcador de capacidade do exercício, bem como a presença de HAP, cianose, função pulmonar e anatomia da lesão cardíaca. Segundo Diller et al. (2005), em pacientes com SE a piora da capacidade funcional reflete deterioração do quadro clínico, indicando aumento do shunt $D > E$ e hipoxemia arterial.

O teste de exercício cardiopulmonar é um teste de esforço máximo que tem sido bastante utilizado para mensuração da capacidade funcional, porém necessita de instrumentação especializada e treino dos avaliadores. Além disso pacientes com limitação para realização de esforços podem não conseguir completar o teste devido à intolerância ao aumento significativo do débito cardíaco necessário para essas atividades [24].

A distância caminhada em seis minutos oferece uma mensuração eficiente da capacidade funcional. Apesar de ser considerado um teste de esforço submáximo, em pacientes com doenças avançadas e com limitação funcional grave, os testes de esforço

submáximos de exercício, como o TC6', podem ser considerados testes de esforço máximo [24].

A distância caminhada se correlaciona com os valores basais do débito cardíaco, da resistência vascular pulmonar e da pressão média da artéria pulmonar. Além disso, tem também correlação com o pico de consumo de oxigênio, o pulso de oxigênio e o equivalente respiratório para CO₂, determinados por testes de exercício máximo. A mesma capacidade determinada por testes de exercício cardiopulmonar máximo é vista quando se aplica o TC6' em pacientes com HAP, com a vantagem do TC6' considerar as queixas subjetivas dos pacientes, oferecendo uma avaliação adequada das limitações da vida diária [24]. O TC6' em pacientes com SE tem refletido a gravidade da doença, além de ser utilizado para avaliação prognóstica. O valor do consumo de oxigênio no pico do exercício e a distância caminhada são associados com melhor prognóstico nestes pacientes. [2]

2.5 Função ventricular direita

A ecocardiografia transtorácica é a modalidade de imagem preferida para avaliação inicial destes pacientes, fornecendo um delineamento sistemático da anatomia cardíaca, defeitos cardíacos, níveis de shunt e função ventricular [8]. A disfunção ventricular direita tem sido um importante fator prognóstico em pacientes com HP, incluindo pacientes com SE.

A resposta do ventrículo direito em pacientes com HAP varia dependendo da etiologia e progressão da doença. Em pacientes com HAP idiopática e HAP devido a doença do tecido conjuntivo ocorre uma rápida dilatação do VD e acelerada deterioração da função sistólica. Isso ocorre em um tempo maior em pacientes com SE, sendo explicado

pela preservação de um fenótipo fetal nesses pacientes com defeito pós-tricúspide. Além disso, esses pacientes são submetidos a elevadas pressões ventriculares desde a infância, para sustentar a pressão sistêmico pulmonar, reduzindo a incidência de falha de ventrículo direito [8].

2.6 Frequência cardíaca de recuperação

A frequência cardíaca de recuperação (FCR) é um método simples e reprodutível para avaliação funcional e de saúde. A FCR reflete o retorno súbito do estímulo vagal e secundariamente a retirada progressiva do tônus simpático, ou seja, uma FCR demorada pode refletir um desequilíbrio autonômico [29].

A frequência cardíaca de recuperação no primeiro minuto (FCR_1) é um forte preditor de mortalidade em pacientes com HAP. A avaliação da FCR_1 no TC6' fornece uma informação adicional para prever sobrevida e piora clínica em pacientes com HAP idiopática. [29, 30].

2.7 Terapia com oxigênio

A terapia com oxigênio é prescrita eventualmente em pacientes cianóticos com HAP e tem sido associado com uma melhora clínica subjetiva. Estudo prévio em pacientes com SE onde foi suplementado oxigênio noturno por um longo período não demonstrou melhora dos sintomas e nem melhora na capacidade funcional. Portanto, durante o exercício, este é o primeiro estudo a avaliar os efeitos do oxigênio nesta população com SE [8]

A oferta de oxigênio gera uma vasodilatação pulmonar com consequente diminuição da pressão de artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica em pacientes com HAP. Isso pode ser explicado pela redução da vasoconstrição hipóxica e a melhora da relação V/Q, consistindo numa alternativa de tratamento nestes pacientes [31].

3. MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, tendo sido previamente aprovado pelo Comitê de Controle Ético de Pesquisas Clínicas da Universidade Federal de São Paulo (ANEXO I) e foi obtido termo de consentimento por escrito dos pacientes para realização do estudo (ANEXOII).O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02661802).

3.1. Tipo de estudo

Transversal.

3.2. Seleção dos Pacientes

Trinta pacientes com o diagnóstico de SE que fazem acompanhamento no ambulatório de cardiopatia congênita da Universidade Federal de São Paulo foram selecionados prospectivamente. O diagnóstico foi baseado em parâmetros clínicos e ecocardiográficos e confirmado por cateterismo cardíaco direito, com RVP sendo medida pelo método de Fick. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos; condição estável definida por ausência de insuficiência cardíaca aguda, ou infecção respiratória nas quatro semanas anteriores ao estudo; pacientes com HP de origem primária pulmonar foram excluídos deste estudo. Também foram excluídos os pacientes com diagnóstico de doença neuromuscular, síndrome de Down e incapacidade de compreender e realizar os testes. O diagnóstico de doença pulmonar aguda e crônica foi confirmado pelo teste de função pulmonar segundo recomendações da American Thoracic Society (ATS) [32]. Os dados clínicos foram obtidos pelo registro hospitalar de cada paciente. Todos os pacientes receberam terapias avançadas para HAP, com pelo menos quatro meses do início da avaliação, com vasodilatadores (bosentana e sildenafil).

3.3. Protocolo do Estudo

Avaliação da Capacidade Funcional

A capacidade funcional foi avaliada utilizando o TC6', seguindo as diretrizes da ATS [33], sempre pelo mesmo avaliador. A equação proposta por Iwama et al [34] foi utilizada para prever a distância percorrida para todos os pacientes. As medidas de frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (S_{pO_2}) foram realizadas em repouso, 10 minutos antes do TC6'. A escala de esforço percebido Borg foi registrada antes e depois do teste, para avaliar a percepção de dispnéia e fadiga de membros inferiores [35]. A FC de recuperação no primeiro minuto (FCR_1) foi registrada após o teste por um monitor cardíaco (Polar-FT1, EUA). O TC6' foi interrompido se houvesse sinais de intolerância ao exercício: baixo débito cardíaco (palidez, náuseas), bradicardia, queda da pressão arterial sistólica > 15 mm Hg em relação ao basal, aumento excessivo da pressão arterial sistólica > 200 mm Hg, aumento da pressão arterial diastólica > 110 mm Hg, e dor torácica.

Suplementação de Oxigênio

Foram realizados dois TC6' em todos os pacientes, em dias consecutivos. A sequência de aplicação dos testes (cilindro de ar comprimido 21% de oxigênio versus 40% de oxigênio) foi realizada por sistema de randomização simples. Os pacientes e o avaliador foram cegos para a sequência da suplementação de oxigênio durante os testes. Ambas as misturas foram fornecidas pela White Martins (São Paulo, Brasil) em torpedos de gás de 6 litros. A suplementação de oxigênio foi administrada continuamente por uma máscara de Venturi a 40% pelo menos 15 minutos antes do TC6' e durante o TC6' o técnico caminhou

atrás do paciente com a fonte de oxigênio. A mesma máscara foi utilizada em repouso e durante os testes com ar comprimido e oxigênio.

Dados Ecocardiográficos

As imagens ecocardiográficas foram realizadas em planos e cortes convencionais, obtendo medidas das estruturas cardíacas e três mensurações consecutivas. A análise função ventricular e estimativa da pressão de artéria pulmonar seguiram recomendações da American Society of Echocardiography [36,37].

3.4. Análise estatística

Os dados foram expressos em média e desvio padrão. O teste t Student pareado ou Wilcoxon foram utilizados quando necessário. Os efeitos agudos do oxigênio foram analisados pelo ANOVA two-way para dados paramétricos, ou teste de Friedman quando não paramétrico, seguido por teste post Tukey para comparações múltiplas. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar associações de interesse. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA).

.

4. RESULTADOS

4.1. População Estudada

No total, cinquenta e dois pacientes foram elegíveis, mas apenas trinta pacientes adultos com SE foram incluídos na análise (Figura 1). A antropometria e as características clínicas de todos os pacientes são apresentadas na Tabela 1.

Figura 1 – Fluxograma dos pacientes durante estudo

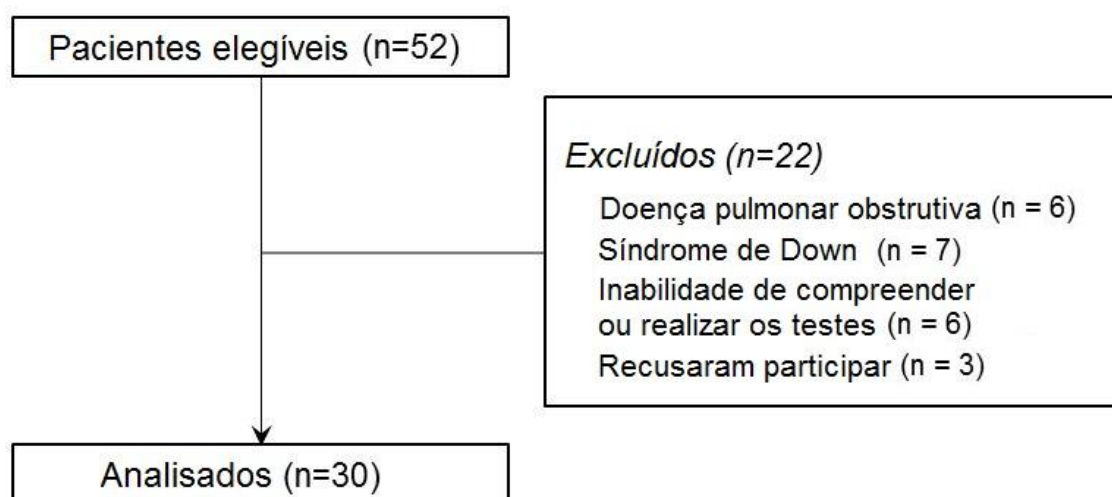


Tabela 1. Antropometria e as características clínicas

Variáveis	(n=30)
Idade (anos)	35,03 ± 16,59
Sexo masculino(%)	31,0
IMC (kg/m ²)	22,92 ± 6,61
NYHA(%)	
III	86,2
IV	13,7
SpO ₂ repouso (%)	89,96 ± 5,84
PaO ₂ (mmHg)	50,75 ± 13,69
Defeitos cardíacos(%)	
Pré-tricúspide	63,3
Pós-tricúspide	33,3
Anatomia complexa	3,3
Cianóticas(%)	82,7
Variáveis laboratoriais	
Hemoglobina(g/dL)	16,5 ± 1,3
Ácidoúrico(mg/dL)	6,8 ± 3,8
Creatinina (mg/dL)	0,98 ± 0,77
Medicamentos (%)	
Inibidor da fosfodiasterase-5	16,6
Endotelina-receptor-antagonista	0,1
Duas drogas associadas	83,3

Parâmetros ecocardiográficos

PAPs(mmHg)	84,0 ± 31,2
FEVE(%)	62 ± 5
TAPSE (mm)	21 ± 5,99
RV _{fac} (%)	47,86 ± 6,80

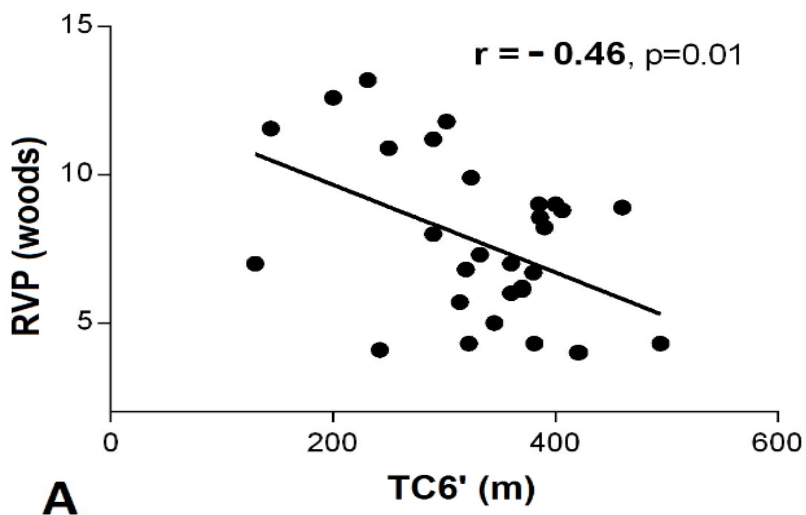
Cateterismo cardíaco

IC (L/min/m ²)	2,73 ± 0,94
PADm (mmHg)	8,52 ± 2,35
RVP(U Woods)	8,31 ± 3,40
RVP/RVS	0,56 ± 0,37

IMC: índice de massa corporal; NYHA: classificação funcional da New York Heart Association; IC: índice cardíaco; FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; PaO₂: pressão parcial de oxigênio; RVP: resistência vascular pulmonar; RVP/RVS: índice de resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica; PAD: pressão de átrio direito; RV_{FAC}: área fracionada de ventrículo direito; PAPs: pressão sistólica de artéria pulmonar; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; TAPSE: plano anular tricúspide

4.2. Relação do TC6' e parâmetros hemodinâmicos

A correlação de Pearson demonstrou uma associação modesta e negativa entre a RVP e a DTC6' ($r = -0,46$, $p = 0,01$, figura 1).



4.3. Efeitos agudos da suplementação de oxigênio

Os pacientes alcançaram uma distância significativamente maior no TC6' (diferença de 59,47m, $p < 0,0001$) e apresentaram uma FCR₁ mais rápida (diferença de 9,3m, $p < 0,001$) ao receber 40% de oxigênio suplementar, em relação à suplementação com ar comprimido (Tabela 2). A SpO₂ não foi diferente entre pós exercício e repouso, sendo atingido uma maior SpO₂ em comparação o TC6' realizado com cilindro de ar (Tabela 3). Com 40% de oxigênio, os pacientes apresentaram menor Borg para dispnéia e fadiga de membros inferiores, em comparação ao TC6' sem suplementação de oxigênio (Tabela 3).

Tabela. 2. Diferença no TC6' de acordo com a suplementação de oxigênio

	Cilindro ArComprimido	Cilindro Oxigênio	Diferença (95% CI)	valor <i>p</i>
TC6' (m)	340,80 ± 71,01	400,27 ± 92,32	59,47 (44,18 to 74,75)	< 0,0001
% predito	59,5 ± 16,5	69,3 ± 15,7	9,9 (6,8 to 12,9)	< 0,0001
HRR ₁ (bpm)	10,8 ± 4,5	20,1 ± 9	9,3 (6,2 to 12,4)	< 0,0001

O valor de $p < 0,05$ refere-se a diferença entre grupos. Teste T Student pareado. %predito de acordo com a equação proposta por Iwama et al [10]. TC6': teste de caminhada dos seis minutos. FCR₁: recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após o exercício.

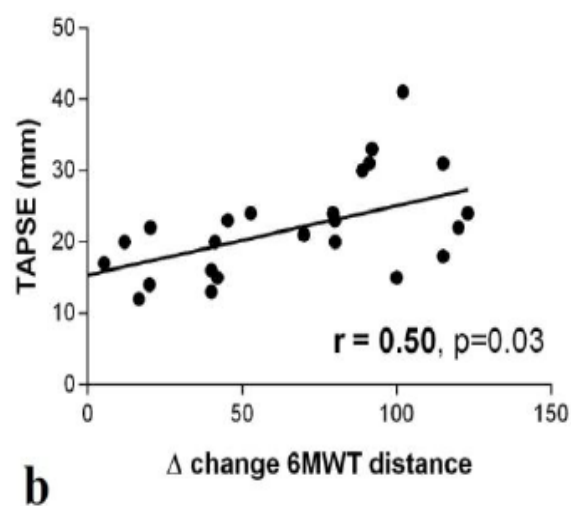
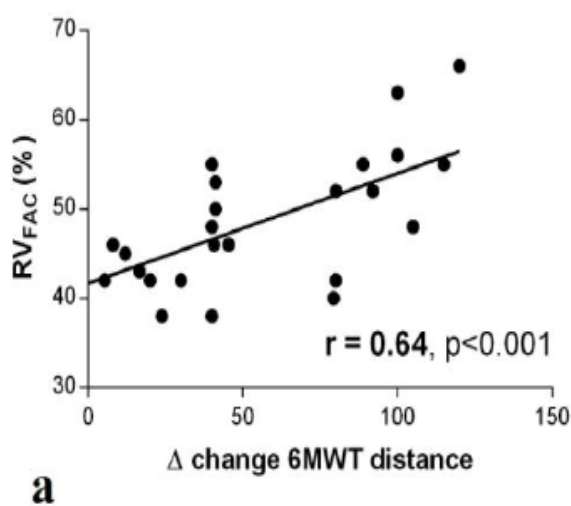
Tabela 3. Efeitos agudos do oxigênio na performance submáxima

Variáveis	Cilindro ar comprimido		Cilindro oxigênio	
	Repouso	Pós-exercício	Repouso	Pós-exercício
FC (bpm)	82,2 ± 9,9	126,1 ± 21,7*	82,0 ± 12,1	118,9 ± 31,9*
PAS(mmHg)	109,4 ± 8,9	130,0 ± 10,0*	110,4 ± 12,9	125,9 ± 17,6*
PAD (mmHg)	68,2 ± 7,4	75,2 ± 12,3*	107,7 ± 10,5	77,1 ± 11,2*
SpO ₂ (%)	90,0 ± 4,8	81,3 ± 10,8*	89,9 ± 5,7	86,6 ± 12,0†
FR (rpm)	18,5 ± 3,4	31,2 ± 2,9*	19,1 ± 7,7	27,5 ± 6,0*†
Índice de percepção de esforço BORG				
Dispnéia	0,4 ± 0,5	4,5 ± 1,7*	0,2 ± 0,3	2,4 ± 1,7*†
Fadiga de MMII	0,4 ± 0,5	3,5 ± 1,7*	0,3 ± 0,5	2,5 ± 1,8*†

Dados apresentados com média $\pm$ desvio padrão. FR: frequência respiratória; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; *: $p < 0,001$ comparado com o repouso; †: $p < 0,01$ comparado após o exercício com cilindro de ar comprimido; MMII: membros inferiores.

4.4. Mudança na DTC6' e função ventricular direita

A quantidade de mudança na DTC6' com suplementação de oxigênio foi moderado e positivamente associado com área fracional de VD (RVFAC) (R: 0,64, $p < 0,001$, figura A.2a) e também com os valores de TAPSE ($r = 0,50$, $p = 0,03$, figura A.2b)



5. DISCUSSÃO

O achado mais consistente deste estudo foi que os pacientes com SE apresentaram uma melhora significativa na DTC6' e FCR₁ quando foram submetidos à suplementação de oxigênio. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou o impacto da suplementação de oxigênio sobre a capacidade funcional em pacientes com SE.

Os pacientes com SE apresentam frequentemente menor saturação de oxigênio, isso é explicado pelo shunt direito-esquerdo e doença vascular pulmonar, com relação ventilação-perfusão (V/Q) alterada [38]. A RVP permanece aumentada nesses pacientes, gerando maiores dimensões atriais e ventriculares direita [39]. Estudos tem demonstrado a existência de associação negativa entre RVP e DTC6' em pacientes com HAP [40]. Da mesma forma, nossos resultados revelaram uma modesta correlação negativa entre RVP e DTC6' em pacientes com SE. Assim, nesse contexto, o desempenho do TC6' parece estar relacionado ao fluxo sanguíneo pulmonar e função ventricular direita.

A capacidade de exercício e a SpO₂ em repouso têm sido relatadas como preditores de eventos adversos na SE, como mortalidade, hospitalização e necessidade de transplante. Em estudo com o acompanhamento de quatro anos, Vam De Bruaene et al identificaram que os pacientes com SE que alcançaram a DTC6' menor que 300m apresentaram pior prognóstico [41]. Encontramos que uma distância média de 340m nos nossos pacientes, com desvio padrão de 71m, indicando que alguns pacientes (26%) tiveram uma baixa capacidade de exercício.

A suplementação de oxigênio para pacientes com SE parece ser um tratamento alternativo, embora sua eficácia só tenha sido descrita em alguns estudos. Crianças entre quatro e 18 anos de idade com HAP primária ou secundária a defeitos cardíacos, receberam oxigênio suplementar durante o repouso. Embora não tenha ocorrido melhora na pressão arterial de oxigênio, foi observado um aumento significativo do fluxo sanguíneo pulmonar, refletindo na diminuição da RVP [42]. Em estudo realizado por Walker et al,

pacientes adultos cianóticos, incluindo pacientes com SE, foram submetidos a 40% de suplementação de oxigênio em casa, obtendo aumento da SpO₂ e uma diminuição da eritrocitose. A capacidade de exercício não foi avaliada neste estudo [9]. Outro estudo avaliou os efeitos do uso noturno de oxigênio por um longo período em pacientes adultos com SE, e não observou melhora na capacidade de exercício, mortalidade e sintomatologia [6]. Como um aspecto inovador do presente estudo, pretendemos responder o impacto da suplementação aguda de oxigênio durante o TC6' em pacientes com SE. Observamos que a oferta aguda de oxigênio melhorou a capacidade funcional submáxima neste perfil de pacientes. Uma possível explicação para estes resultados pode ser o efeito da vasodilatação pulmonar, causada pela oferta de oxigênio, com possível diminuição da RVP. De fato, pacientes com HAP de várias etiologias, incluindo cardiopatias congênitas, apresentam redução da pressão arterial pulmonar e resistência vascular sistêmica, e uma diminuição importante da RVP com suplementação de 100% de oxigênio por cinco minutos [31]. Estes achados indicam que o oxigênio é um vasodilatador pulmonar seletivo. Estas alterações são possíveis devido à redução da vasoconstrição pulmonar hipóxica, e uma melhora no desequilíbrio V/Q [31,43]. A exposição a uma elevada RVP pode aumentar a pós-carga ventricular direita, levando a disfunção de ventrículo direito. A função de VD, avaliada utilizando o TAPSE, mostrou uma correlação com piores resultados em pacientes com SE [44]. Observamos em nosso estudo que pacientes com TAPSE menor, apresentaram menor resposta ao oxigênio durante o exercício, apoiado pela correlação positiva moderada encontrada entre TAPSE e VDFAC e DTC6' no presente estudo.

Além da melhora na DTC6' encontrada no presente estudo, os pacientes apresentaram uma FCR₁ mais rápida quando foi suplementado oxigênio. As evidências apontam que anormalidades na FCR₁ está fortemente associada à HAP [29]. Durante a realização do TC6' com ar comprimido, os pacientes tiveram uma média de FCR₁ de 10,8

batimentos. Pesquisas recentes identificaram que uma FCR_1 menor que 16 batimentos após o TC6' foi um preditor de mortalidade em pacientes com HAP [45]. No presente estudo, com a suplementação de 40% de oxigênio, os pacientes com SE tiveram um aumento de 9,3 batimentos na FCR_1 , média de 20,1 batimentos. Em pacientes de outras etiologias, uma FCR_1 mais rápida, foi correlacionada com melhor sobrevida, estado clínico e DTC6' [46,47]. Uma resposta mais rápida na FCR_1 indica uma melhor modulação do sistema nervoso parassimpático (SNP) [48].

A reativação do SNP durante o período de recuperação pode ser modulada pela ativação de vias quimiossensitivas e, desse modo a suplementação de oxigênio poderia influenciar essa resposta. As publicações anteriores revelaram uma associação entre atraso da FCR_1 e baixa oxigenação arterial em repouso [49,50]. Bartels et al relataram uma alteração favorável na modulação autonômica com suplementação de oxigênio em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [51]. Embora tenhamos encontrado uma melhor FCR_1 com 40% de suplementação de oxigênio, os mecanismos e influência da administração aguda de oxigênio na modulação autonômica permanecem desconhecidos. Outras investigações são necessárias para esclarecer essas dúvidas.

Adicionalmente, verificou-se que os pacientes com SE não apresentaram diminuição da SpO_2 quando receberam oxigênio durante o exercício, atingindo uma SpO_2 maior após o exercício, comparado com o TC6' com ar comprimido. Broberg et al descreveram anormalidades da difusão e hipocapnia em pacientes com SE. Essas alterações são devido à hiperventilação durante o exercício [52]. No presente estudo, quando os pacientes receberam oxigênio suplementar, a frequência respiratória foi menor após o exercício. Portanto a suplementação de oxigênio parece atenuar a resposta hiperventilatória durante o exercício, melhorando a capacidade de difusão. Além disso, ocorreu uma melhora no BORG dispnéia e fadiga de membros inferiores. Estudos

anteriores com pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica tiveram melhor tolerância ao esforço quando foi suplementado oxigênio [53]. Isso corrobora com os nossos achados, sugerindo que o oxigênio poderia ser uma ferramenta útil e simples para ser utilizado durante o treinamento em pacientes com SE, com o objetivo primário de melhorar a capacidade funcional. Isso poderia favorecer a redução dos sintomas durante as atividades de vida diária e da mesma forma melhorar a qualidade de vida.

Limitações do Estudo

Embora tenhamos encontrado correlação entre RVP e a DTC6', não foi realizada nenhuma avaliação desses parâmetros de forma dinâmica durante o esforço. Estudos adicionais devem ser realizados para avaliar diretamente os efeitos da suplementação de oxigênio durante o esforço em pacientes com SE.

6. CONCLUSÃO

A suplementação aguda de oxigênio a 40% durante o TC6' em pacientes com síndrome de Eisenmenger melhorou a DTC6', proporcionando uma FCR₁ mais rápida, e menor percepção de esforço para dispneia e fadiga de membros inferiores. A capacidade funcional foi positivamente associada a parâmetros de função do ventrículo direito.

ANEXO I: ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos de um protocolo de exercício na qualidade de vida, capacidade funcional, resposta inflamatória e autonômica na hipertensão pulmonar secundária a cardiopatia congênita.

Pesquisador: LAION RODRIGO DO AMARAL GONZAGA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13473813.1.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 332.517

Data da Relatoria: 12/07/2013

Apresentação do Projeto:

CONFORME PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 296.624 de 07/06/2013

Objetivo da Pesquisa:

CONFORME PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 296.624 de 07/06/2013

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

CONFORME PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 296.624 de 07/06/2013

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

CONFORME PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 296.624 de 07/06/2013

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

CONFORME PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 296.624 de 07/06/2013

APRESENTADO NOVO TCLE CONTEMPLANDO AS SOLICITAÇÕES DO CEP-UNIFESP

Recomendações:

NADA CONSTA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5530-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 332.517

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator.

SAO PAULO, 12 de Julho de 2013

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa com o tema **“Efeitos agudos da suplementação de oxigênio na capacidade funcional e frequência cardíaca de recuperação em pacientes com síndrome de eisenmenger”**. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da suplementação de oxigênio a 40% durante o teste da caminhada de seis minutos. 2) avaliar a relação da capacidade funcional com parâmetros cardíacos clínicos em pacientes com Síndrome de Eisenmenger. Durante o estudo a avaliação da capacidade funcional será realizada pelo teste de caminhada de seis minutos com e sem oxigênio (você deverá caminhar por seis minutos no corredor do hospital, que terá 30 metros e um cone em cada ponta. Você vai caminhar o mais rápido que conseguir, sem correr. Se durante o teste você sentir alguma coisa diferente como tontura, dor de cabeça, dor no peito, falta de ar muito grande ou cansaço nas pernas muito grande, ou qualquer outro sinal que não permita continuar o teste, o teste será interrompido, sendo que você pode retornar ao teste o momento que se sentir recuperado, desde que seja entre os 6 minutos. Depois que a pesquisa acabar, os resultados serão informados para você, também poderão ser publicados em uma revista, ou livro, ou conferência, etc. Se você tiver alguma consideração ou dúvida da ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de ética - Rua Botucatu, 572 - 1º andar - cj 14, tel. 5571-1062, fax: 55397162. O Comitê de Ética em pesquisa funciona com um grupo de pessoas que deve existir em todos os lugares que realizam pesquisas envolvendo nós seres humanos. O Comitê de Ética foi criado para defender os interesses dos participantes de estudo e sua função é garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem estar de todos os participantes de pesquisas. O profissional responsável por este estudo é o Laion Rodrigo do Amaral Gonzaga, que pode ser encontrado na rua Napoleão de Barros, 715 – Tel: (12)981669376. Em qualquer etapa do estudo, você poderá ter acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimentos de dúvidas. As informações obtidas neste estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimento ou tratamentos propostos neste estudo, o participante terá direito a tratamento médico na instituição.

Este documento tem duas vias e deve ser rubricado em todas as suas páginas e assinadas no final pelo participante da pesquisa ou pelo seu representante legal, a mesma coisa deve ser feita pelo pesquisador responsável por este estudo ou por uma pessoa indicada por ele.

Eu _____.

RG: _____, acredito ter sido suficientemente informado e não tenho dúvidas sobre as informações que recebi da pesquisa. Discuti com o pesquisador sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de seu caráter confidencial e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Por isso concordo voluntariamente em participar deste estudo, estou ciente de que poderei interrompê-lo quando julgar necessário, antes ou durante o seu andamento, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

São Paulo, _____ de _____ de 20 ____.

Paciente/ Representante legal

Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Pesquisador

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Regenga, MM. Fisioterapia em cardiologia da UTI à reabilitação. 1º Ed. São Paulo: Rocca; 2000. 284-289.
 - 2-Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007; 115:1039-1050.
 - 3-Silva CM, Sozinho CM, Carvalho AF et al. Hipertensão arterial pulmonar associada as cardiopatias congênitas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;2:102-108.
 - 4-Zomer AC, Vaartjes I, Grobbee DE et al. Adult congenital heart disease: new challenges. *Int J Cardiol*. 2012;163:105-107.
 - 5-Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:733-40.
 - 6- Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;164:1682-1687.
 - 7-Serino G, Guazzi M, Micheletti A et al. Effect of bosentan on exercise capacity and clinical worsening in patients with dual down and Eisenmenger syndrome. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:29-34.
 - 8- Diller G-P, Dimopoulos K, Kafka H et al. Model of chronic adaptation: right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J Suppl*. 2007;9:54-60.
 - 9- Walker F, Mullen MJ, Woods SJ et al. Acute effects of 40% oxygen supplementation in adults with cyanotic congenital heart disease. *Heart* 2004;90:1073-1074.
 - 10-Pinto VC, Daher CV, Sallum FS et al. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovascular*. 2004;19(2):3-4.
-

- 11-Saxena, A. Hipertensão pulmonar na doença cardíaca congênita. PVRI REVIEW. 2009;1(2):23-29.
- 12- Jatene IB, Elias PF. Cardiopatias Congênitas em adultos e adolescentes. In: Stefanini E, Serrano JR, Timerman A. Tratado de cardiologia Socesp. 2ª Ed. São Paulo: Manole. 2008; 2:2207-2217.
- 13-Velho PJ, Velho FM, ChemelloK. Cardiopatía congênita no adulto. In: Lopes AC. Diagnóstico e Tratamento.Barueri-SP: Manole. 2006;1:163-172.
- 14- Soares MR, Pereira CAC. Six-minute walk test:reference values for healthy adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2011; 37(5): 576-583.
- 15-KalavrouziotisG, Purohit M, Ciotti G et al. Truncus arteriosus communis: early and midterm results of early primary repair. Ann Thorac Surg. 2006; 82: 2200 - 2206.
- 16- Rose ML, Strange G, King I et al. Congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: Preliminary results from a novel registry. Int Med J. 2011; 42:874 - 879.
- 17-Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR et al. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol. 2011;08:443-455.
- 18-Wilkins M. Fundamentos da Terapia Respiratória de Egan.7º Ed. São Paulo: Manole; 2000.250-260.
- 19-Kawut SM, Ai-naamani N, Argerstrand C et al. Determinants of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. Chest. 2009;135(3):752-759.
- 20- West JB. Fisiologia Respiratória: Princípios Básicos. 8ª Ed, Porto Alegre: Artmed, 2010. 77.
-

- 21- Carrasco H.J, Filho FVG. Hipertensão Pulmonar. In: Stefanini E, Serrano JR. CV, Timerman A. Tratado de Cardiologia Socesp. 2ª Ed. São Paulo: Manole. 2008;2:1918-1939.
- 22- Aiello VD. Doença arterial pulmonar associada a cardiopatias congênitas. Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2005; 86-98.
- 23-Velez-roa S, Ciarka A, Najem B et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. Circulation. 2004;110:1308-1312.
- 24- Barreto SSM. Avaliação da capacidade de exercício na hipertensão pulmonar. J Bras Pneumol. 2009; 35(5):401-403.
- 25- Lopes AA, Dalmaschio AC. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: the Eisenmenger syndrome. PVRI Review. 2010; 2(2):69-74.
- 26-Koyak Z, Harris L, De groot JR et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. Circulation. 2012;126:1944-1954.
- 27-Galié N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009;30:2493–2537.
- 28-Fleg JL, Piña IL, Balady GJ et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on exercise rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, american heart association. Circulation. 2000 ;102(13):1591-7.
- 29- Ramos RP, Arakaki JSP, Barbosa P, et al. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: Relationship with exercise capacity and prognosis. Am Heart J 2012;163:580-8.
-

30-Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA et al. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2011;16:439-45.

31-Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1547-55.

32- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.

33- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.

34-Iwama AM, Andrade GN, Shima P et al. The sixminutewalk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42:1080-85.

35- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.

36- Henry WL, Chairman, Demaria CA et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980;62:212-17.

37-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;15:167-84.

38-Ramakrishnan S, Junela R, Bardolei N et al. Nocturnal hypoxemia in patients with Eisenmenger syndrome: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:1682-87.

39-Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J*. 2010;36:792-99.

40-Sietsema KE, Cooper DM, Perloff JK et al. Dynamics of oxygen uptake during exercise in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1986;73:1137-44.

41- Van De Bruaene A, De Meester P, Voigt JU et al. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 2013;30;168(2):1386-92.

42- Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986;55:385-90.

43-Leuchte HH, Baezner CJ, Baumgartner RA et al. Acute hemodynamic responses to supplemental oxygen and their prognostic implications in pulmonary hypertension. *Respiration*. 2013;85:400–7.

44- Van De Bruaene A, Meester PD, Voigt JU, et al. Right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2012;109:1206 –1211.

45-Swigris JJ, Olson AL, Shlobin OA et al. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011;16:439-45.

- 46-Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S et al. Heart Rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:400-8.
- 47-Minai OA, Nguyen Q, Mummadi S et al. Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2015;5:565-76.
- 48-McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ* 2007;71:1-11.
- 49-Nummela A, Hämäläinen I, Rusko H. Effect of hyperoxia on metabolic response and recovery in intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2002;12:309-15.
- 50- Ba A, Delliaux S, Bregon F et al. Post- exercise heart rate recovery in healthy, obese, and COPD subjects: relationships with blood lactic acid and Pao₂ levels. *Clin Res Cardiol* 2009;98:52-58.
- 51- Bartels MN, Gonzalez JM, Kim W et al. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest*. 2000;118(3):691-6.
- 52-Broberg CS, Van Woerkom RC, Swallow E et al. Lung function and gas exchange in Eisenmenger syndrome and their impact on exercise capacity and survival. *Int J Cardiol* 2014;171(1):73-77.
- 53-Nonoyama M, Brooks D, Lacasse Y et al. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*.2007;4:1-66.
-