



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
GRADUAÇÃO EM MEDICINA
DANILLO MASCARENHAS SABBAGH ESTEVES**

**AVALIAÇÃO DA DISTÂNCIA CAMINHADA DE 6 MINUTOS
E DO NT-PROBNP EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO
PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERENCIA DO SUL
DO BRASIL**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2023**

DANILLO MASCARENHAS SABBAGH ESTEVES

**AVALIAÇÃO DA DISTÂNCIA CAMINHADA DE 6 MINUTOS
E DO NT-PROBNP EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO
PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERENCIA DO SUL
DO BRASIL**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Orientador: Prof. Dr. Roger Pirath Rodrigues

Coorientadora: Profa. Dra. Mariangela Pimentel Pincelli

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2023**

Esteves, Danilo Mascarenhas Sabbagh

Avaliação da distância caminhada de 6 minutos e do NT-proBNP em pacientes com hipertensão arterial pulmonar em um centro de referência do sul do Brasil./Danilo Mascarenhas Sabbagh Esteves – Florianópolis, 2023. 47p.

Orientador: Roger Pirath Rodrigues.

Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Hipertensão Pulmonar 2. Estratificação De Risco 3. Testes de Esforço I. Título

*Este trabalho é dedicado a todos os que me ajudaram ao longo dessa jornada,
em especial a minha mãe que nunca mediu esforços ao me ajudar
a conquistar todos os lugares que almejei.*

RESUMO

Introdução: Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que engloba um grupo de doenças clinicamente graves, e evolui com sintomas limitantes das atividades físicas e diárias desses pacientes. O teste de caminhada de seis minutos (TC6m), um teste de esforço, é amplamente utilizado para a avaliação da capacidade funcional, prognóstico e estratificação de risco na HP, bem como o NT-proBNP, um biomarcador de sobrecarga cardíaca. A avaliação da estratificação de risco simplificada é composta por parâmetros hemodinâmicos, TC6m, classe funcional OMS e NT-proBNP. Pacientes acompanhados em centros de referência de tratamento de HP geralmente pertencem ao grupo 1 Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e grupo 4 Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC). Há discordância na estratificação de risco desses pacientes quando esta é baseada em níveis de NT-proBNP e na performance em testes de esforço.

Objetivo: Correlacionar o resultado do TC6m na estratificação de risco com outro fator de estratificação, o NT-proBNP, avaliar a possível concordância entre as duas variáveis e descrever a população em termos demográficos e clínicos.

Método: Estudo transversal, descritivo e analítico retrospectivo, aninhado em uma coorte, baseado em dados do projeto RESPHIRAR de pacientes acompanhados no centro de referência para tratamento de HP do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU), no período de 01/01/2018 a 31/12/2022. Foram incluídos pacientes que estavam em acompanhamento no centro de referência e realizaram o TC6m no período avaliado com resultado acima de 400 m. Foram coletados dados de idade, sexo, etiologia, NT-proBNP e TC6m. Valores de $p < 0,05$ foram considerados para indicar uma diferença estatisticamente significativa.

Resultados: A população do estudo foi composta por 46 pacientes distribuídos entre os grupos 1 HAP, com 31 pacientes (67,4%) e grupo 4 HPTEC com 15 pacientes (32,6%). A mediana da idade dos pacientes foi de 52 anos e de maioria feminina (56,5%). A amostra apresentou uma mediana de NT-proBNP de 1079,5 ng/l e no TC6m a mediana foi de 463,5 m. Foi encontrada uma correlação estatística fraca ($r_s = -0,302$)($p=0,033$) entre os níveis de NT-ProBNP e a distância percorrida durante o TC6m, quando analisamos o conjunto total dos pacientes do estudo. No grupo 1 encontramos uma correlação estatística moderada ($r_s = -0,507$)($p=0,0035$) e quando calculada para o grupo 4 a correlação estatística se torna muito fraca ($r = -0,118$)($p=0,6748$).

Discussão: Essas evidências sugerem que a correlação fraca observada em nosso estudo pode refletir um padrão geral, já observado em outras pesquisas que questiona o valor do TC6m na estratificação de risco e prognóstico nos pacientes com HAP e sobretudo nos pertencentes aos demais grupos de HP. A correlação obtida no grupo 4 contou com um n insuficiente de acordo com o cálculo amostral realizado anteriormente. A generalização dos resultados deve ser feita com cautela por se tratar de um estudo unicêntrico limitado aos grupos 1 (HAP) e 4 (HPTEC) de HP.

Conclusão: Nestes pacientes do ambulatório de hipertensão pulmonar do HU os resultados do TC6m não obtiveram uma boa correlação com os níveis de NT-proBNP. No grupo 1 essa correlação foi moderada e no grupo 4 foi muito fraca.

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar; Testes de Esforço; Caminhada; NT-proBNP.

ABSTRACT

Background: Pulmonary Hypertension (PH) is a clinical and hemodynamic syndrome that encompasses a group of clinically serious diseases, and evolves with symptoms that limit the physical and daily activities of these patients. The six-minute walk test (6MWT), an exercise test, is widely used to assess functional capacity, prognosis and risk stratification in PH, as well as NT-proBNP, a cardiac overload biomarker. The simplified risk stratification assessment is composed of hemodynamic parameters, 6MWT, WHO functional class and NT-proBNP. Patients monitored in PH treatment referral centers generally belong to group 1 Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and group 4 Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). There is disagreement in the risk stratification of these patients when it is based on NT-proBNP levels and performance on exercise tests.

Objective: Correlate the result of the 6MWT in the risk stratification with another stratification factor, the NT-proBNP, evaluate the possible agreement between the two variables and describe the population in demographic and clinical terms.

Method: Cross-sectional, descriptive and analytical retrospective study, nested in a cohort, based on data from the RESPIRAR project of patients followed at the reference center for the treatment of PH at the University Hospital Polydoro Ernani de São Thiago (HU), in the period of 01/01/2018 on 12/31/2022. Patients who were being followed up at the reference center and who performed the 6MWT in the period evaluated with a result above 400 m were included. Data on age, gender, etiology, NT-proBNP and 6MWT were collected. P values <0.05 were considered to indicate a statistically significant difference.

Results: The study population consisted of 46 patients distributed between group 1 PAH, with 31 patients (67.4%) and group 4 HPTEC, with 15 patients (32.6%). The median age of patients was 52 years and the majority were female (56.5%). The sample had a median NT-proBNP of 1079.5 ng/l and in the 6MWT the median was 463.5 m. A weak statistical correlation ($r_s = -0.302$)($p=0.033$) was found between NT-ProBNP levels and the distance covered during the 6MWT when we analyzed the total set of patients in the study. In group 1 we found a moderate statistical correlation ($r_s = -0.507$)($p=0.0035$) and when calculated for group 4 the statistical correlation becomes very weak ($r = -0.118$)($p=0.6748$).

Discussion: These evidences suggest that the weak correlation observed in our study may reflect a general pattern, already observed in other studies that question the value of the 6MWT in risk stratification and prognosis in patients with PAH and especially in those

belonging to other PH groups. The correlation obtained in group 4 had an insufficient n according to the sample calculation previously performed. The generalization of the results must be done with caution because it is a single-center study limited to groups 1 (PAH) and 4 (HPTEC) of PH.

Conclusion: In these patients from the pulmonary hypertension center at the Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital (HU), the 6MWT results did not correlate well with NT-proBNP levels. In group 1 this correlation was moderate and in group 4 it was very weak.

Keywords: Pulmonary Hypertension; Stress Tests; Walk; NT-proBNP.

LISTA DE ANEXOS

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	43
APÊNDICE 2 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	Sociedade Torácica Americana
DCC	Doença Cardíaca Congênita
DC6m	Distância caminhada em 6 minutos
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ERS	Sociedade Respiratória Europeia
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAPI	Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática
HP	Hipertensão Pulmonar
HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
IC	Índice Cardíaco
NT-ProBNP	N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
RESPHIRAR	Registro Sul Brasileiro de Pacientes com Hipertensão Pulmonar
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SvO2	Saturação Venosa de Oxigênio
TC6m	Teste de Caminhada de Seis Minutos
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE FIGURAS

QUADRO 1 - Determinantes prognósticos e classes de risco de morte em um ano de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, escala de estratificação de risco da sociedade europeia de cardiologia e sociedade respiratória europeia.

FIGURA 1 - Distribuição dos pacientes do grupo 1 de hipertensão pulmonar, em seus subgrupos etiológicos.

FIGURA 2 - Estratificação de risco de acordo com sociedade europeia de cardiologia e sociedade respiratória europeia da amostra completa, baseada em Teste de Caminhada de Seis Minutos e NT-proBNP independentemente.

FIGURA 3 - Estratificação de risco de acordo com sociedade europeia de cardiologia e sociedade respiratória europeia no grupo 1 de hipertensão pulmonar, baseada em Teste de Caminhada de Seis Minutos e NT-proBNP independentemente.

FIGURA 4 - Estratificação de risco de acordo com sociedade europeia de cardiologia e sociedade respiratória europeia no grupo 4 de hipertensão pulmonar, baseada em Teste de Caminhada de Seis Minutos e NT-proBNP independentemente.

FIGURA 5 - Gráfico de dispersão da amostra completa.

FIGURA 6 - Gráfico de dispersão dos pacientes do grupo 1 hipertensão pulmonar.

FIGURA 7 - Gráfico de dispersão dos pacientes do grupo 4 hipertensão pulmonar.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas e clínicas de pacientes com hipertensão pulmonar do ambulatório de pneumologia HU-UFSC

TABELA 2 - Comparação entre grupos 1 e 4 de hipertensão pulmonar.

SUMÁRIO

RESUMO	6
<i>ABSTRACT</i>	8
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS	21
3 MÉTODOS	22
4 RESULTADOS	25
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
NORMAS ADOTADAS	41
APÊNDICES	42

1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome clínica progressiva que afeta os vasos sanguíneos dos pulmões e o lado direito do coração. Ela ocorre quando se observa aumento da resistência ao fluxo ou do próprio fluxo de sangue nos vasos sanguíneos que levam sangue do coração aos pulmões e apresentam etiologias diversas. Essa pressão aumentada representa uma pós carga a cada batimento cardíaco e faz com que o lado direito do coração, trabalhe mais para bombear o sangue, o que eventualmente pode levar à insuficiência cardíaca do lado direito entre outras complicações.[1]

Existem vários tipos de HP, e cada um tem sua própria etiologia subjacente. Diferentes classificações para os grupos de HP podem ser adotadas, mas a mais utilizada é a proposta originalmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e posteriormente atualizada e modificada por uma força tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia em conjunto com a Sociedade Respiratória Europeia (ESC/ERS) e que divide a HP em cinco grupos.[2]

O grupo 1 consiste de hipertensão arterial pulmonar (HAP), que inclui a HAP idiopática (HAPI), a HAP hereditária e a HAP associada a outras condições, como doenças do tecido conjuntivo, doenças cardíacas congênitas (DCC), infecção pelo HIV e uso de drogas. No grupo 2 é classificada a HP associada a doenças cardíacas não congênitas, como disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo, doença valvar e insuficiência cardíaca. Ao grupo 3 fazem parte HP associada a doenças pulmonares, como DPOC e fibrose pulmonar. Ao grupo 4 fazem parte os pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). E no grupo 5 estão os pacientes com HP devido a outras condições, como distúrbios hematológicos, sarcoidose e doenças metabólicas.[2]

O grupo 4 de HP, também conhecido como HPTEC, é caracterizado pela obstrução crônica dos vasos pulmonares devido à presença de coágulos sanguíneos. Esses coágulos podem se formar nas veias periféricas e migrar para os pulmões, resultando em uma redução persistente do fluxo sanguíneo pulmonar. O tratamento inclui anticoagulação adequada, que visa prevenir a formação de novos coágulos, e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas, como endarterectomia pulmonar, para remover os coágulos obstrutivos.[27]

Nos ambulatórios de especialidade voltados para o tratamento da HP, é comum encontrar predominância de pacientes pertencentes aos grupos 1 e 4, que requerem abordagens terapêuticas específicas para essa doença. Enquanto isso, os grupos 2 e 3 estão relacionados à HP secundária a doenças cardiovasculares e hipóxia alveolar, respectivamente,

e o tratamento visa primariamente a abordagem da doença de base que ocasionou a HP. Por esse motivo os pacientes do grupo 2 têm segmento específico nas especialidades de cardiologia e os pacientes do grupo 3 são mais frequentemente acompanhados em ambulatórios de pneumologia geral.

O TC6m é um teste simples e amplamente utilizado para avaliar a capacidade funcional de pacientes com diversas doenças, incluindo doenças pulmonares e cardíacas e é amplamente utilizado na avaliação de pacientes com hipertensão pulmonar.[3] Durante o teste, o paciente caminha em um percurso plano e reto por seis minutos enquanto é monitorado quanto à distância percorrida, saturação de oxigênio e frequência cardíaca. O teste é útil para avaliar a capacidade de exercício e, portanto, pode ser utilizado na estratificação de risco e prognóstico de pacientes com doenças crônicas. e o principal resultado do teste é a distância caminhada em 6 minutos (DC6m).[4]

NT-proBNP é uma proteína produzida pelo coração em resposta a estresse ou lesão cardíaca. O NT-proBNP não é afetado pela obesidade ou idade, tornando-o um biomarcador mais confiável em certas populações.[5] A dosagem de NT-proBNP é frequentemente utilizada para avaliar a gravidade de doenças cardíacas, como a insuficiência cardíaca. Na hipertensão pulmonar, a elevação dos níveis desse biomarcador está relacionada a uma maior gravidade da doença e a um risco aumentado de complicações.[6] A dosagem de NT-proBNP pode ser usada de forma isolada ou em conjunto com outros exames para a estratificação de risco e prognóstico de pacientes com HP.[2]

A classificação funcional da OMS para a HP leva em consideração a capacidade funcional dos pacientes com base em sua habilidade para realizar atividades físicas comuns do dia a dia.[2] Essa classificação é importante para avaliar a gravidade da doença e para monitorar a resposta ao tratamento.

A classificação funcional da OMS para a HP é a seguinte: Classe funcional I: Pacientes que não apresentam limitação para realizar atividades físicas comuns, como caminhar, subir escadas e realizar atividades cotidianas. Classe funcional II: Pacientes apresentam uma leve limitação para realizar atividades físicas comuns. Eles podem caminhar em superfícies planas, mas têm dificuldade para caminhar em superfícies inclinadas ou subir escadas. Classe funcional III: Pacientes que apresentam uma limitação importante para realizar atividades físicas comuns. Eles podem caminhar apenas curtas distâncias, geralmente menos de 100 metros, sem se cansar, e têm dificuldade para realizar atividades cotidianas. Classe funcional IV: Pacientes que apresentam uma limitação grave para realizar atividades

físicas comuns. Eles são incapazes de realizar atividades físicas cotidianas sem se cansar e podem apresentar sintomas mesmo em repouso.[2]

A estratificação de risco simplificada proposta pela ESC/ERS para a HP é uma importante ferramenta na gestão clínica de pacientes com HP. A estratificação de risco envolve a avaliação de fatores que estão associados com um maior risco de progressão da doença e piora da função pulmonar, bem como a identificação de pacientes com maior risco de complicações como insuficiência cardíaca e mortalidade. Essa estratificação de risco é baseada em dados clínicos, hemodinâmicos e funcionais. A escala da ESC/ERS define três categorias de risco: baixo, intermediário e alto.[7](Quadro 1)

Na categoria de baixo risco, os pacientes têm um bom prognóstico, com uma taxa de mortalidade de 5% ou menos em um ano. Os critérios incluem: classe funcional OMS II ou menos, sem sinais de insuficiência cardíaca direita, pressão arterial diastólica (PAD) <8 mmHg, NT-proBNP <300 ng/l, índice cardíaco (IC) >2,5 L/min/m² e saturação venosa de oxigênio (SVO₂) >65%.

Na categoria de risco intermediário, os pacientes têm uma taxa de mortalidade de cerca de 10% em um ano. Os critérios incluem: classe funcional OMS III, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca direita, PAD 8-14 mmHg, NT-proBNP >300-1400 ng/l, IC 2,0-2,4 L/min/m² e SVO₂ > 60-65%.

Na categoria de alto risco, os pacientes apresentam uma taxa de mortalidade superior a 10% em um ano. Os critérios incluem: classe funcional IV, sinais de insuficiência cardíaca direita, PAD >14 mmHg, NT-proBNP >1400 ng/l, IC <2,0 L/min/m² e SVO₂ <60%.

Determinantes prognósticos e classes de risco na HP

Marcador prognóstico / Risco	Baixo risco (Mortalidade estimada <5% ao ano)	Risco intermediário (Mortalidade estimada 5-10% ao ano)	Alto risco (Mortalidade estimada >10% ao ano)
Sinais de insuficiência cardíaca	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionais	Frequentes
Classe funcional	I, II	III	IV
Teste de caminhada de seis minutos	>440m	165-440m	<165m
Teste de exercício cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15ml/min/kg (>65% predito) Slope VE/VCO ₂ <36	VO ₂ pico 11-15ml/min/kg (35-65% predito) Slope VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11ml/min/kg (<35% predito) Slope VE/VCO ₂ >45
Níveis de BNP	BNP<50ng/L NT-proBNP <300ng/L	BNP 50-300ng/L NT-proBNP 300-1400ng/L	BNP >300ng/L NT-proBNP >1400ng/L
Imagem	Área AD < 18cm ² Sem derrame pericárdico	Área AD 18-26cm ² Sem derrame pericárdico ou mínimo	Área AD >26cm ² Com derrame pericárdico
Hemodinâmica	AD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	AD 8-14 mmHg IC > 2-2,5 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	AD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Quadro 1: Determinantes prognósticos e classes de risco de morte em um ano de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, escala de estratificação de risco ESC/ERS

Fonte: adaptado de Galie N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119.

Nota: AD: atrio direito; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético cerebral; IC: índice cardíaco; PAD: pressão do átrio direito; RMC: ressonância magnética cardíaca; SvO₂: saturação venosa mista de oxigênio; VO₂ pico: consumo máximo de oxigênio no pico do esforço; V'E/V'CO₂: relação ventilação minuto/produção de CO₂.

A correlação de Pearson e a correlação de Spearman são duas medidas estatísticas comumente utilizadas para avaliar a relação entre duas variáveis. Ambas medem a direção e a força da associação, mas diferem na forma como tratam a natureza dos dados.

A correlação de Pearson é uma medida estatística utilizada para avaliar a relação linear entre duas variáveis contínuas. A correlação de Spearman é uma medida de correlação não

paramétrica entre duas variáveis não lineares. Elas avaliam a relação monotônica entre duas variáveis, o que significa que uma variável aumenta ou diminui enquanto a outra variável também aumenta ou diminui, mas não necessariamente em uma taxa constante. São medidas de correlação de classificação, ou seja, avaliam a relação entre as classificações das duas variáveis, em vez de seus valores brutos.[8]

Ambos os coeficientes de correlação de Spearman e Pearson variam entre -1 e 1, onde -1 indica uma correlação negativa perfeita, 0 indica nenhuma correlação e 1 indica uma correlação positiva perfeita. Entre 0 e 0,19 indica uma correlação muito fraca, entre 0,20 e 0,39 uma correlação fraca, entre 0,40 e 0,59 uma correlação moderada, entre 0,60 e 0,79 uma correlação forte e entre 0,8 e 1 uma correlação muito forte.

Vários estudos têm investigado a relação entre a DC6m e os níveis de NT-proBNP em pacientes com HP. Estes estudos sugerem que a DC6m está inversamente relacionada aos níveis de NT-proBNP, o que significa que pacientes com níveis mais elevados de NT-proBNP tendem a apresentar uma capacidade funcional reduzida no TC6m.[9,10,11,16,22,23,24]

Entretanto, estudos mais recentes sugerem que o TC6m possa não ser um preditor de prognóstico tão eficaz quanto se acreditava anteriormente. E a interpretação de resultados deste teste pode ser mais complexa e dependente de outros fatores, como a gravidade da HP, etiologia da HP, fatores sociais e a presença de outras comorbidades.[10-11]

A validação de estudos em diferentes populações é importante para garantir que os resultados obtidos sejam aplicáveis e confiáveis em diferentes contextos e grupos étnicos. A população brasileira apresenta características genéticas, culturais e socioeconômicas distintas de outras populações, o que pode influenciar na apresentação clínica e na resposta ao tratamento de doenças, como a HP. Portanto, é importante avaliar se os resultados de estudos conduzidos em outras populações são aplicáveis à brasileira. Além disso, a validação de estudos em diferentes populações pode contribuir para o desenvolvimento de protocolos de diagnóstico e tratamento mais eficazes e adequados para cada grupo.

O intuito do trabalho é, portanto, descrever variáveis demográficas, clínicas e etiológicas de um grupo de pacientes com HP, em seguimento em um centro de referência em Santa Catarina. Buscou-se também investigar as duas variáveis avaliadas no presente estudo (TC6m e NT-proBNP) em específico, devido a uma suspeita inicial de que a DC6m possa subestimar a gravidade da HP em pacientes que apresentam um bom resultado neste exame. Portanto, é oportuno correlacionar estas duas variáveis, que fazem parte dos critérios para estratificação de risco, nos pacientes pertencentes aos dois grupos considerados neste estudo e avaliar, se a estratificação de risco baseada nas variáveis isoladas, é concordante com a

avaliação integrada e dessa forma estabelecer se a DC6m diverge significativamente do NT-proBNP na estratificação de risco destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a correlação de duas variáveis numéricas determinantes da estratificação de risco em pacientes com hipertensão pulmonar avaliadas por este estudo, a DC6m e os níveis de NT-ProBNP, na determinação da gravidade de pacientes com HP acompanhados em um centro de referencia do sul do Brasil, no período de 01/01/2018 a 31/12/2022.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a população em termos demográficos e clínicos, incluindo idade, sexo, etiologia da HP, DC6m, níveis de NT-proBNP e classificação de risco.
- Classificar os pacientes quanto a risco de mortalidade com base na DC6m isoladamente
- Classificar os pacientes quanto a risco de mortalidade com base em níveis de NT-proBNP isoladamente
- Avaliar a concordância entre as duas variáveis como critérios independentes na estratificação de risco da ESC/ERS
- Determinar a correlação entre as duas variáveis para os subgrupos de HP 1 e 4.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal, descritivo, retrospectivo, aninhado em uma coorte de pacientes com hipertensão pulmonar confirmada com cateterismo cardíaco.

3.2 População do estudo

A população deste estudo é constituída por pacientes em acompanhamento em um centro de referência para o tratamento da HP no sul do Brasil: HU da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no período de 01/01/2018 a 31/12/2022.

3.3 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através da consulta à base de dados do projeto de Registro Sul Brasileiro de Pacientes com Hipertensão Pulmonar (RESPHIRAR). O registro é um projeto nacional, multicêntrico e observacional, para pacientes diagnosticados com HP.

3.4 Critérios de inclusão

- Pacientes que realizaram os testes dentro do período avaliado;
- Acompanhados ou estão em acompanhamento no centro de referência do HU-UFSC;
- Com HP confirmada por meio de cateterismo cateterismo cardíaco direito;
- Com DC6m maior que 400 m;
- Resultado de NT-proBNP realizado no período de no máximo 30 dias antecedentes a realização do TC6m em prontuario;

3.5 Critérios de exclusão

- Pacientes que realizaram os testes fora do período avaliado;
- Pacientes que não permaneceram em acompanhamento no centro de referência do HU-UFSC;
- Pacientes pertencentes aos grupos 2, 3 e 5 de HP;
- Pacientes com diagnóstico de doença do interstício pulmonar;
- Resultado no DC6m inferior a 400 m;

- Pacientes que não possuíam resultado de NT-proBNP no período de 30 dias antecedentes ao TC6m ou que realizaram a coleta de NT-proBNP após o teste de caminhada de 6 minutos;
- Pacientes grávidas ou no período de puerpério.

3.5 Realização dos TC6m

Os TC6m foram realizados no ambulatório de pneumologia do HU, conduzidos por acadêmicos do curso de medicina da UFSC sob supervisão do Dr. Roger Pirath Rodrigues, seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)[12] e do guideline da Sociedade Torácica Americana(ATS).[3]

O ambiente de realização de todos os testes incluídos no estudo, foi o corredor do ambulatório B do HU da UFSC, medindo 30 metros, sinalizado por cones, em um ambiente controlado, com o mesmo percurso definido todas as vezes e sem interrupções ou distrações que pudessem afetar o desempenho do paciente. A equipe de saúde responsável, foi a mesma para todos os testes e foi treinada para administrar o teste da mesma forma em todos os pacientes, conforme as recomendações da SBPT e ATS.

3.6 Coleta NT-proBNP

A coleta NT-proBNP foi realizada seguindo protocolos do HU de maneira padronizada, no período de 30 dias antecedentes aos TC6m de modo que a realização do exame não afetasse os níveis de NT-proBNP no momento da coleta. As amostras foram coletadas em tubos pré-resfriados contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), imediatamente colocadas no gelo e imediatamente centrifugadas a 4°C. Após a separação, o plasma foi armazenado a -80°C. As medições de NT-proBNP foram feitas usando um ensaio imunoenzimático (ELISA) de duas etapas com placas de microtitulação revestidas com estreptavidina. Este ensaio não requer extração de amostra e não há reatividade cruzada detectável com ANP, NT-proANP, BNP ou urodilatina. Os níveis de NT-proBNP foram então determinados por colorimetria com o auxílio de um espectrofotômetro.[6]

3.7 Métodos estatísticos

Os dois grupos considerados pelo estudo, HAP grupo 1 e HPTEC grupo 4 da classificação de hipertensão pulmonar da ESC/ERS, foram avaliados em conjunto e isolados.

As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de Shapiro–Wilk, para determinação da normalidade de suas distribuições. As variáveis categóricas foram descritas

em termos de ocorrência e proporções, as variáveis numéricas foram descritas conforme sua distribuição: as paramétricas foram descritas em termos de média, desvio padrão e mediana, para fins comparativos (Tabela 2), e as não paramétricas em termos de medianas e intervalos interquartis 25-75% (IIQ 25-75).

A comparação de variáveis categóricas entre os grupos de pacientes foi realizada por meio do teste de chi-quadrado de Pearson ou Fisher quando apropriados. As variáveis numéricas de distribuição não normal foram comparadas com o teste de Mann Whitney.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre as variáveis de distribuição não normal. No caso das variáveis com distribuição normal o coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado.

Os dados foram digitados no programa Microsoft Excel® versão 2013 para Windows e analisados no programa de análise estatística livre GNU-PSPP versão 1.6.2 para Windows

3.8 Tamanho amostral

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral usando como base a transformação z de Fisher (Fisher's z-transformation) para um coeficiente de correlação de Pearson previamente esperado de 0,5, um erro alfa de 0,05 e um erro beta de 0,2, resultando um tamanho amostral necessário de 30 pacientes.

3.9 Aspectos Éticos

Trata-se de um estudo codificado de modo a não permitir a identificação dos pacientes. Não há potenciais conflitos de interesse conhecidos.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisas da UFSC, em 28 de Outubro de 2018, sob o CAAE 73321517.7.2013.0121.

Todos os pacientes do estudo concordaram em participar deste estudo assinando o TCLE e TALE contidos nos apêndices 1 e 2 respectivamente.

4. RESULTADOS

4.1 Dados descritivos demográficos

A população do estudo foi composta por 46 pacientes com HP. A mediana da idade dos pacientes foi de 52 anos, com idades entre 15 e 81 anos. A população do estudo era de maioria feminina com 26 participantes (56,5%). A população foi distribuída entre os grupos 1 HAP, com 31 pacientes (67,4%) e grupo 4 HPTEC com 15 pacientes (32,6%). (Tabela 1)

A amostra, como um todo, apresentou uma mediana de NT-proBNP de 1079,5 ng/l com valores entre 10 ng/l e 7170 ng/l. A DC6m mediana foi de 463,5 m com valores entre 400 m e 685 m. (Tabela 1)

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de pacientes com hipertensão pulmonar do ambulatório de pneumologia HU-UFSC

Variável	Amostra (N=46)	mediana	porcentagem
Sexo			
Feminino	26		56,5%
Idade mediana (IIQ 25-75)		52 (31-56)	
NT-proBNP mediana (IIQ 25-75)		1079,5 ng/l (317-2137)	
DC6m mediana (IIQ 25-75)		463,5 m (420-505)	
Grupos HP	n		(%)
Grupo 1	31		67,4%
Grupo 4	15		32,6%

DC6m = Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, NT-proBNP: IIQ 25-75 ; Intervalo entre o primeiro e terceiro quartis

4.2 Dados descritivos clínicos

Os 31 pacientes HAP do grupo 1 ainda são distribuídos em subgrupos etiológicos[2], sendo 12 pacientes classificados como HAPI, 16 pacientes HAP associada com doença cardíaca congênita) e 3 HAP hereditárias confirmadas. (Figura 1)

Etiologia da HP no Grupo 1

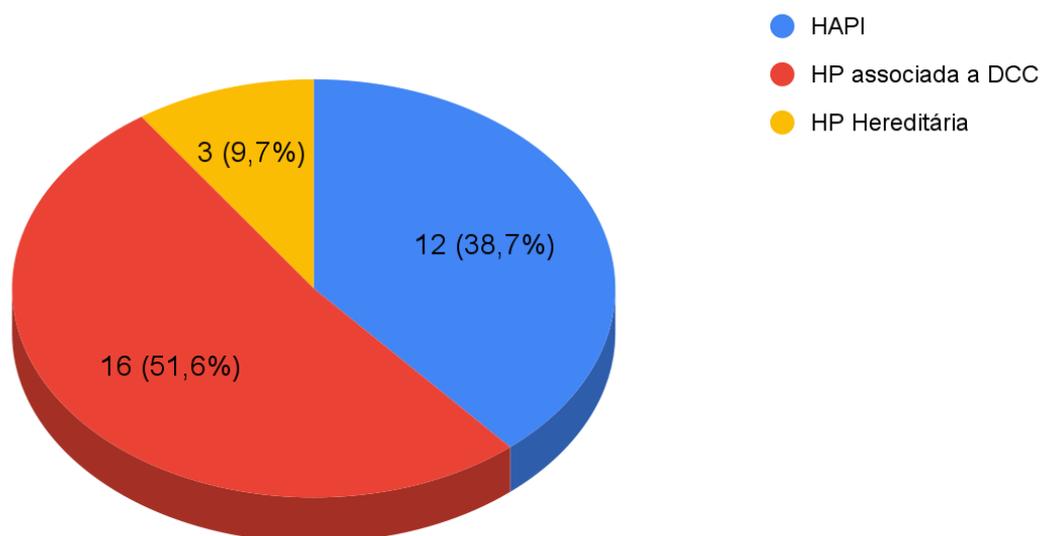


Figura 1: Distribuição dos pacientes do grupo 1 em seus subgrupos etiológicos.

O grupo 1 apresentou uma mediana de NT-proBNP de 1044 ng/l com valores entre 10 ng/l e 7170 ng/l. A DC6m mediana foi de 480 metros com valores entre 400 m e 685 m.

O grupo 4 apresentou uma média de NT-proBNP de 1645,6 ng/l com valores entre 66 ng/l e 3453 ng/l. A DC6m média foi de 469,13 metros com valores entre 405 m e 530 m.

A comparação das variáveis entre os os dois grupos HAP (grupo 1) e HPTEC (grupo 4) é mostrada na tabela 2, notando-se que a idade é menor e há um predomínio do sexo feminino no grupo 1. Os valores de mediana para o grupo 4 são mostrados na tabela 2 para fins de comparação, apesar de suas distribuições normais. (Tabela 2)

Tabela 2 - Comparação entre grupos 1 e 4 de HP de acordo com estratificação ESC/ERS

Variável	grupo 1 (n=31)	grupo 4 (n=15)	p
Sexo #			
Feminino	22 (70,9%)	4 (26,6%)	<0,01
Idade* mediana (IIQ 25-75)	44 (24-55)	56 (55-64)	<0,01
DC6m* mediana (IIQ 25-75)	480 m (420-520)	465 m (435-505)	0,97
NT-proBNP* mediana (IIQ 25-75)	1044 ng/l (317-1999)	1314 ng/l (850-2631)	0,36

DC6m = Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, NT-proBNP: IIQ 25-75 ; Intervalo entre o primeiro e terceiro quartis # Qui - quadrado * Mann Whitney

4.3 Estratificação de risco

Dos 46 pacientes avaliados de acordo com a estratificação simplificada de risco na HP da ESC/ERS apenas 12 pacientes obtiveram a mesma estratificação baseada nos dois exames (TC6m e NT-ProBNP), sendo 7 pacientes no baixo risco e 5 pacientes no risco intermediário. Em 37 pacientes os resultados foram divergentes. Destes, 13 apresentaram DC6m maior que 440m e portanto baixo risco de acordo com a estratificação, porém NT-ProBNP acima de 1400 ng/l e seriam classificados assim como alto risco com base neste exame; 11 pacientes apresentavam TC6m em baixo risco e NT-ProBNP em risco intermediário; 8 pacientes com risco intermediário no TC6m e alto risco no NT-ProBNP; 2 pacientes apresentaram resultados de TC6m em risco intermediário, porém NT-ProBNP em baixo risco. (Figura 2)

Estratificação de risco DC6m vs NT-proBNP

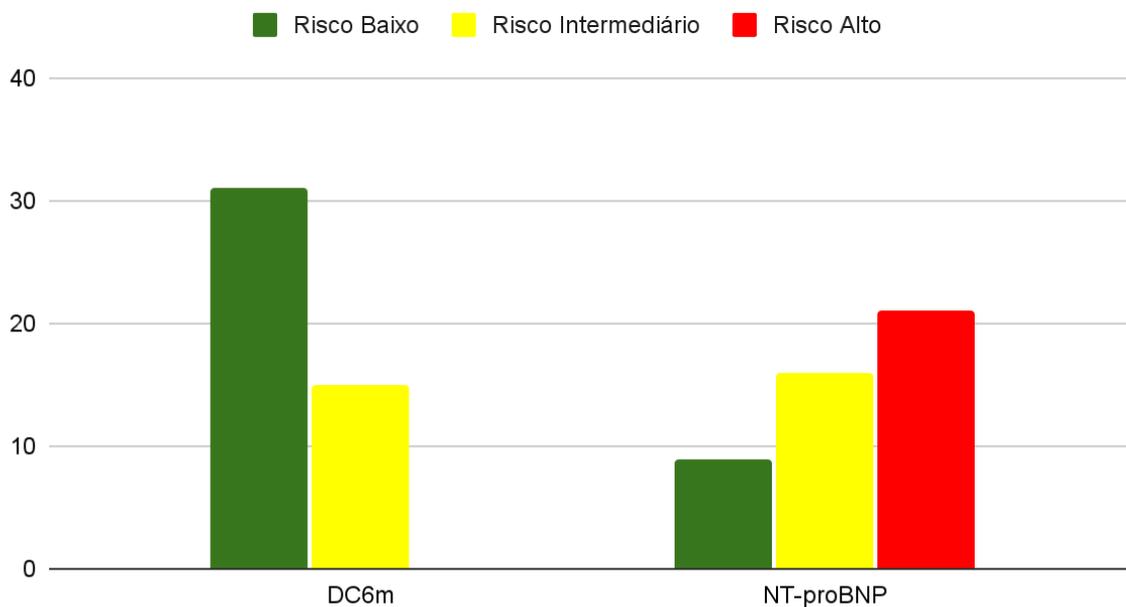


Figura 2: Estratificação de risco de acordo com ESC/ERS da amostra completa, baseada em DC6m e NT-proBNP independentemente. (n=46)

Dos 31 pacientes pertencentes ao grupo 1, 19 foram estratificados como baixo risco e 12 como risco intermediário e nenhum em alto risco, se utilizado como parâmetro apenas a DC6m. Se utilizado o NT-proBNP como parâmetro, apenas 7 pacientes são classificados como baixo risco, 10 como risco intermediário e 14 como alto risco. (Figura 3)

Estratificação de risco DC6m vs NT-proBNP no Grupo 1

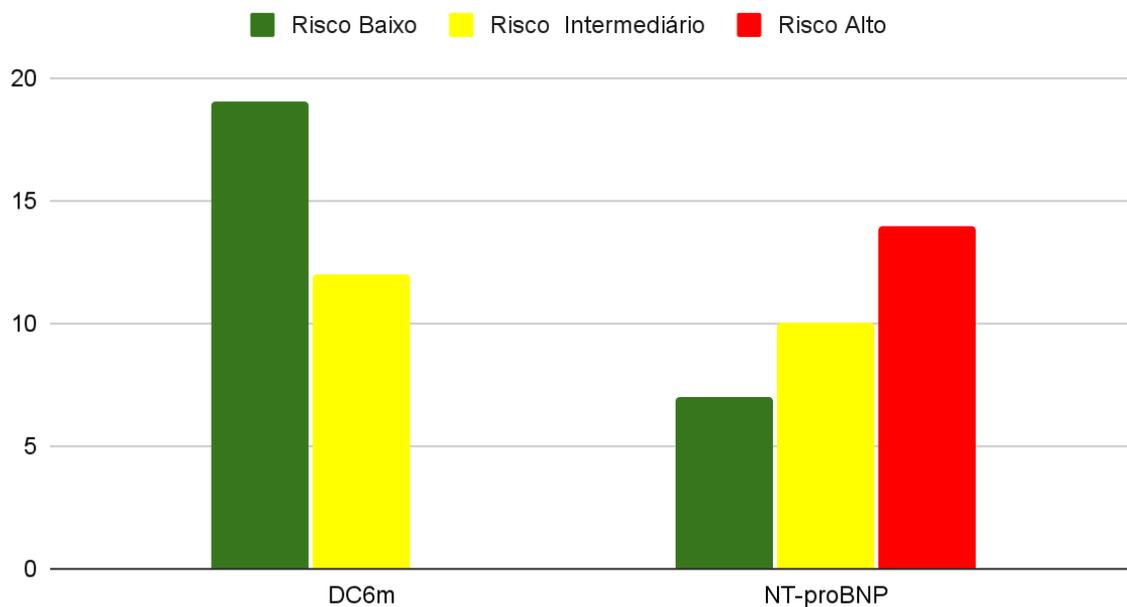


Figura 3: Estratificação de risco de acordo com ESC/ERS, baseada em TC6m e NT-proBNP independentemente no grupo 1 de HP. (n=31)

Entre os 15 pacientes do grupo 4, quando classificamos com base na DC6m encontramos 12 em baixo risco e 3 em risco intermediário. Adotando o NT-proBNP como parâmetro para estes pacientes, 2 são classificados como baixo risco, 6 em risco intermediário e 7 em alto risco. (Figura 4)

Estratificação de risco DC6m vs NT-proBNP no Grupo 4

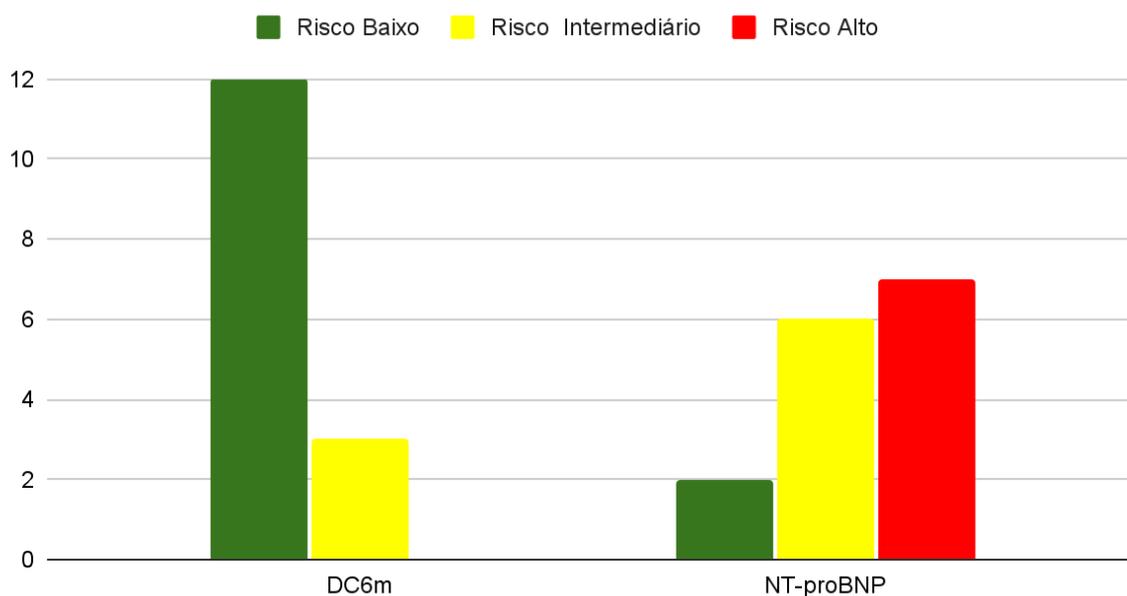


Figura 4: Estratificação de risco de acordo com ESC/ERS no grupo 4 de HP, baseada em DC6m e NT-proBNP independentemente. (n=15)

4.4 resultados principais

Através da correlação de Spearman foi encontrada uma correlação estatística fraca e inversa ($r_s = -0,302$) entre os níveis de NT-ProBNP e a DC6m ($p = 0,033$) quando incluímos no cálculo os dois grupos do estudo. (Figura 5)

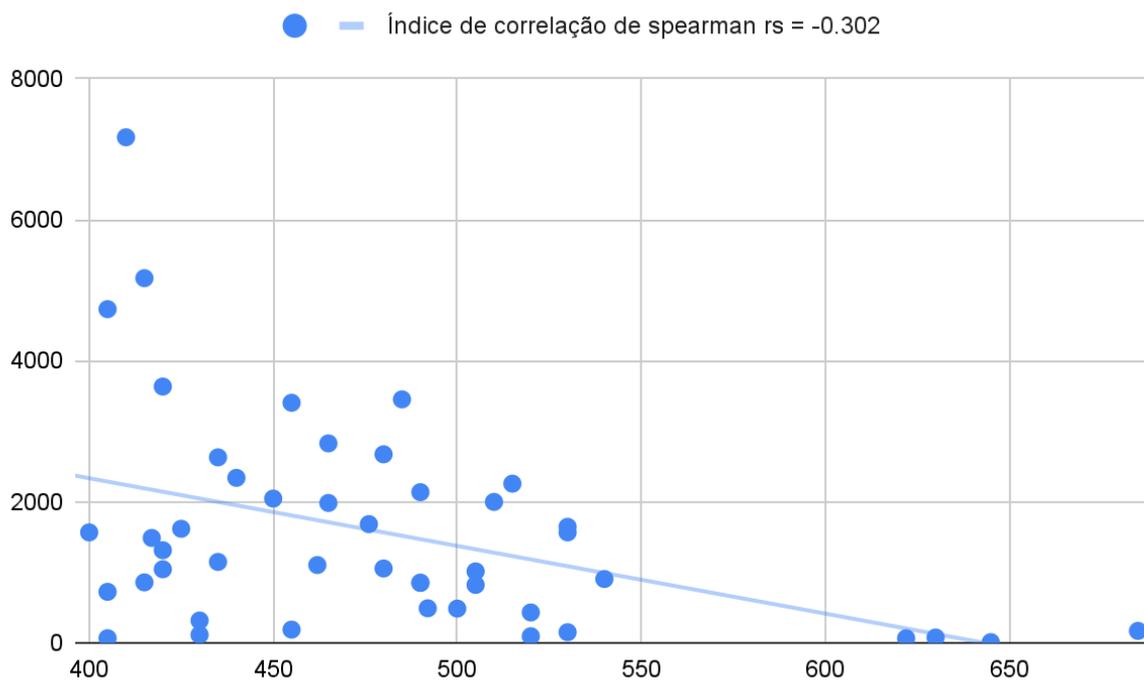


Figura 5: Gráfico de dispersão da amostra completa (n=46)

Quando realizado o cálculo incluindo apenas os pacientes do grupo 1 utilizando a correlação de Spearman, por se tratar de variáveis de distribuição não normal, encontramos uma correlação estatística inversa e moderada ($r_s = -0,5076$)($p=0,0035$). (Figura 6)

Gráfico de dispersão do Grupo 1

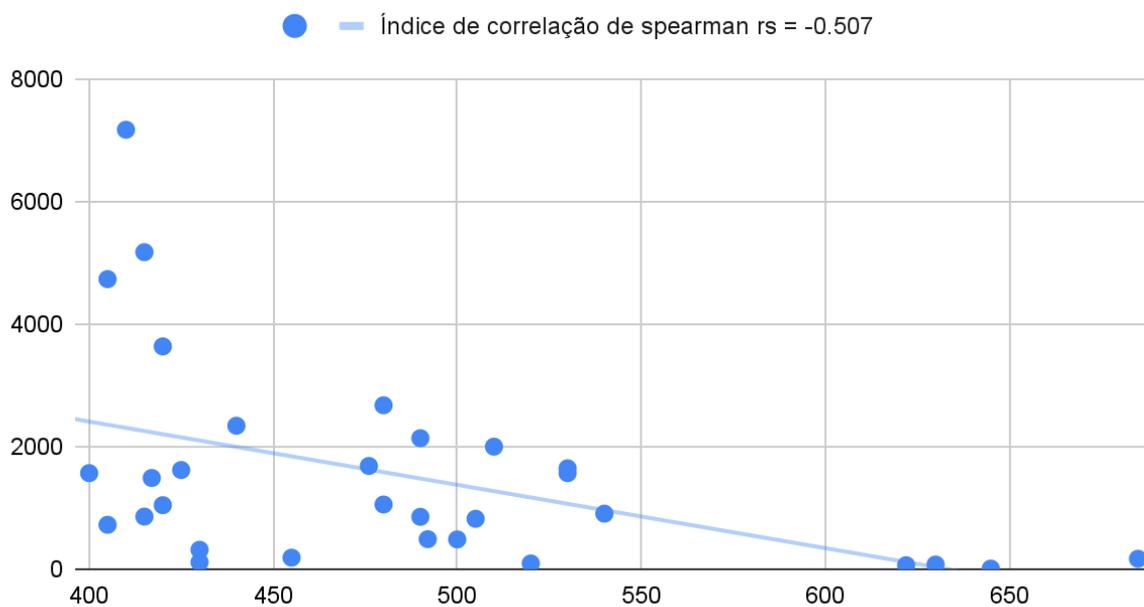


Figura 6: Gráfico de dispersão dos pacientes do grupo 1 de HP. (n=31)

Ao analisar estatisticamente o grupo 4 (HPTEC), encontramos uma distribuição normal das variáveis através do teste de Shapiro-Wilk e portanto a correlação estatística foi calculada utilizando o índice de correlação de Pearson que teve como resultado uma correlação estatística muito fraca ($r = -0,1182$) e um valor de p não significativo ($p=0,6748$). (Figura 7)

Gráfico de dispersão do Grupo 4

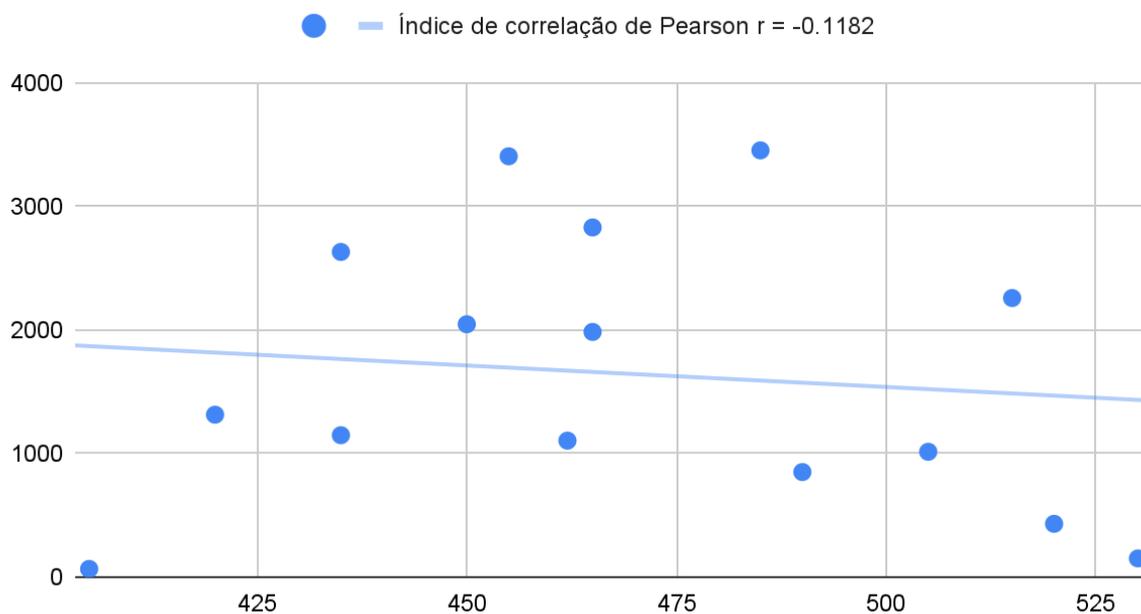


Figura 7: Gráfico de dispersão dos pacientes do grupo 4 de HP. (n=15)

5. DISCUSSÃO

A estratificação de risco simplificada da HP ESC/ERS leva em conta um número reduzido de variáveis na tentativa de sua simplificação, tornando-a mais prática na aplicação clínica.[13] Dentre elas, o TC6m e o NT-proBNP são medidas clínicas de fácil aferição, bem como a classe funcional OMS.

No presente estudo observamos uma população de pacientes predominantemente femininos, entre a 4ª e 5ª décadas de vida e com predomínio dos grupos 1 e 4 de HP. Observou-se uma correlação estatística fraca e inversa com grande divergência na estratificação de risco, quando considerados todos os pacientes do estudo em conjunto. Ao avaliarmos isoladamente os pacientes do grupo 1 de HP, encontramos uma correlação estatística inversa e moderada ($r_s = -0,507$). Quando avaliamos os pacientes do grupo 4 (HPTEC) encontramos uma correlação estatística muito fraca ($r = -0,118$).

Ao analisar a relação entre as variáveis NT-proBNP e DC6m, observamos uma correlação inversa, conforme esperado e corroborando estudos anteriores. Esses achados são consistentes com a literatura que aponta para uma relação negativa entre NT-proBNP e capacidade funcional medida pelo TC6m em pacientes com HP.[11]

No entanto, é importante ressaltar que a estratificação de risco clínico da ESC/ERS, utilizada como base neste estudo, foi desenvolvida e validada para pacientes com HP de todos os grupos, porém apresenta melhores resultados em pacientes HAP[14], portanto pertencentes exclusivamente ao grupo 1[2]. Estudos anteriores destacaram que o TC6m tem um valor preditivo superior nesse grupo específico, em comparação com os demais grupos de HP[16-17], mas também sugeriram que a estratificação de risco clínico da ESC/ERS pode apresentar utilidade na avaliação de pacientes com HP dos grupos 2, 3 e 4, embora com um nível de confiabilidade relativamente menor.[18] De fato, conforme nossos resultados observou-se uma melhor correlação, embora inversa, no grupo 1.

Não há estratificação de risco proposta exclusivamente para o grupo 4. O presente resultado, que mostra uma pior correlação entre TC6m e NT-proBNP, neste grupo, aponta para a necessidade de estudar separadamente critérios de classificação e avaliação de risco neste grupo especial de pacientes.

Poucos estudos têm avaliado a classificação de gravidade em grupos de etiologia diferentes de HP, talvez por dificuldade em obter amostras significativas de cada grupo[19], o que ressalta a importância de esforço colaborativo do registro e acompanhamento de pacientes

com doenças mais raras, como o registro RespiHar, desenhado para avaliar e acompanhar pacientes com HP no sul do Brasil.

Outros estudos têm corroborado a noção de que as alterações TC6m podem não ser preditivas de eventos clínicos favoráveis[10]. Essas descobertas sugerem que os testes de esforço, como o TC6m, podem apresentar uma precisão limitada na previsão de desfechos clínicos importantes, como mortalidade e sobrevivência, na HAP.

Uma meta-análise envolvendo 22 estudos clínicos randomizados revelou que não houve relação entre as mudanças na DC6m e os desfechos clínicos. Além disso, apesar dos tratamentos farmacológicos terem demonstrado melhorias na capacidade funcional auto relatada e na redução da morbi-mortalidade a curto prazo, essas melhorias não foram observadas nos resultados do TC6m[10].

Em relação a pior correlação encontrada no grupo 4 um estudo transversal, descritivo, retrospectivo de 2017 reportou que as concentrações de NT-proBNP foram mais fortemente correlacionadas com a capacidade de exercício na HAP em comparação com a HPTEC,[9] conforme também observado no presente grupo de pacientes.

Devido à população deste estudo ser proveniente de um único centro de referência para o tratamento de HP, é importante considerar que fatores sociais e geográficos específicos possam ter influenciado os resultados do TC6m. Fatores sociais, como o acesso a transporte público e privado, mobilidade urbana, o nível socioeconômico e a aptidão física, além de acesso a serviços de saúde, a educação e o suporte social, podem desempenhar um papel significativo no desempenho físico e na capacidade de exercício dos pacientes.[7,14] Fatores geográficos como formações geográficas de mares de morros típicos da região litorânea brasileira onde o centro de referência deste estudo está localizado, podem ter impacto nas condições ambientais e nas características dos pacientes, potencialmente afetando positivamente o desempenho no TC6m. Estas variáveis não foram particularmente avaliadas no presente estudo mas merecem ser abordadas no futuro.

Portanto, é importante reconhecer que as DC6m obtidos neste estudo podem refletir especificamente as condições e características da população estudada. A generalização desses resultados para outras populações com características socioeconômicas distintas pode ser limitada, considerando as possíveis diferenças nas condições ambientais e nas características dos pacientes.

Levando em conta esses diferentes fatores socioeconômicos e geográficos da população do estudo, é possível que o TC6m subestime a gravidade dos pacientes com HP

nessa população, uma vez que eles apresentaram resultados melhores do que o esperado no TC6m, em relação à gravidade estimada pelo NT-proBNP.

Considerando que essas particularidades se possam estender à população brasileira, é válido questionar se os valores de referência internacionais para o TC6m são adequados para avaliar a gravidade da HP no contexto brasileiro. Talvez sejam necessários valores adaptados e específicos para uma avaliação mais precisa em relação ao prognóstico e desfecho dos pacientes com HP no Brasil. Portanto, é fundamental levar em consideração esses fatores socioeconômicos e geográficos específicos da população brasileira ao interpretar os resultados do TC6m e considerar a possibilidade de ajustes ou valores de referência adaptados para uma avaliação mais adequada da gravidade da HP e prognóstico dos pacientes.

A análise comparativa entre os grupos 1 e 4 de HP revelou diferenças significativas em relação ao sexo e idade dos pacientes. No grupo 1, observou-se uma maioria feminina na quarta década de vida, enquanto no grupo 4 houve uma predominância masculina na quinta década de vida, conforme esperado e corroborando estudos anteriores[20,21]. Essas diferenças foram estatisticamente significantes.

Além disso, os resultados do TC6m foram superiores no grupo 1 em comparação ao grupo 4. Essa diferença pode ser atribuída a vários fatores. Primeiramente, a população do grupo 1 apresenta uma idade média mais jovem em comparação ao grupo 4, o que pode influenciar positivamente a DC6m. Porém a maioria feminina no grupo 1 deveria contribuir para resultados inferiores no TC6m, uma vez que estudos demonstraram que homens têm um resultado superior no TC6m quando comparados às mulheres.

Outro fator que pode contribuir para os resultados favoráveis no TC6m do grupo 1 em relação ao grupo 4 é o acometimento mais precoce da comorbidade nesse grupo. A HP do grupo 1 é geralmente diagnosticada em estágios mais precoces da vida, o que pode permitir um melhor gerenciamento e controle da doença.

Essas evidências sugerem que a correlação fraca observada em nosso estudo pode refletir um padrão geral, já observado em outras pesquisas[10,11,16,22,23,24] que questionam o valor do TC6m na estratificação de risco e prognóstico nos pacientes com HAP e sobretudo nos pertencentes aos demais grupos de HP.

O fato de nosso estudo ter incluído um número maior de participantes do que o predito pelo cálculo amostral, fortalece a confiabilidade dos resultados, aumentando a representatividade da população estudada e reduzindo a possibilidade de resultados enviesados ou aleatórios.

Este estudo empregou métodos rigorosos de coleta de dados e análise estatística. A utilização de instrumentos validados e padronizados para a mensuração das variáveis, bem como a adoção de técnicas estatísticas adequadas, contribuem para a confiabilidade e replicabilidade dos resultados.

Para garantir a qualidade dos dados e a precisão das análises, os participantes também foram selecionados com base em critérios adicionais. Foi requerido que constasse no prontuário de cada paciente o resultado do NT-proBNP, obtido no máximo 30 dias antes da realização do TC6m e não podendo ter sido coletado após o TC6m a fim de evitar que a realização do teste afetasse o resultado de NT-proBNP,[25] permitindo uma análise correlacional mais atualizada e precisa. Para isso também foi exigido que os pacientes não tivessem diagnóstico de outra doença do interstício pulmonar ou pertencentes aos grupos 2, 3 e 5 de HP a fim de evitar qualquer interferência potencial na análise do estudo.[26]

Além disso, é importante ressaltar uma limitação significativa na análise do grupo 4, no que se refere ao tamanho amostral insuficiente, de acordo com o cálculo realizado anteriormente, de apenas 15 pacientes. Esse número limitado de participantes pode afetar os resultados obtidos e sua capacidade de representar adequadamente a população de pacientes com HP do grupo 4. A determinação do tamanho amostral é uma etapa crucial em qualquer estudo, e a utilização da transformação z de Fisher para esse cálculo indica a necessidade de uma amostra maior para obter resultados mais confiáveis e significativos. Portanto, é importante interpretar os resultados da análise do grupo 4 com cautela, considerando a limitação do tamanho amostral reduzido.

A falta de generalização dos resultados para pacientes com HP de outros grupos além do grupo 1 é uma limitação deste estudo. Embora tenhamos observado uma correlação moderada entre a DC6m e as variáveis analisadas nos pacientes do grupo 1 de HP, é importante ressaltar que a generalização desses resultados para outros grupos de HP deve ser feita com cautela. O fato de termos um número limitado de participantes no grupo 4 de HP e um número insuficiente para a realização de uma correlação estatística nos demais grupos, influencia a aplicabilidade dos resultados obtidos.

Outra limitação a ser considerada é a ausência de um grupo controle saudável para comparação. A inclusão de um grupo controle saudável teria permitido uma comparação mais precisa dos resultados entre os pacientes com HP e indivíduos saudáveis, fornecendo uma referência adicional para a interpretação dos resultados.

Ademais, vale ressaltar que nosso estudo se baseou em dados retrospectivos, o que pode introduzir viés de seleção. A falta de controle direto sobre a informação dos dados e

possíveis lacunas de informações nos prontuários médicos podem ter influenciado os resultados e a interpretação dos mesmos.

A amostra deste estudo ter sido composta por pacientes de um único centro de tratamento de HP, limita a generalização e validação externa dos resultados. Deve-se considerar também a heterogeneidade da população de pacientes com HP. Neste estudo, foram incluídos pacientes com HP do grupo 1, mas o grupo 4 de HP não foi adequadamente representado devido ao tamanho amostral reduzido. Os demais grupos de HP não foram incluídos neste estudo.

Os achados deste estudo sugerem portanto que o TC6m, na avaliação de pacientes com HAP, está moderadamente correlacionado ao NT-proBNP. Porém ainda houve uma divergência considerável na estratificação de risco com base no NT-proBNP. Isso sugere que uma análise baseada exclusivamente na e DC6m pode ser limitada, e outros exames complementares, como cateterismo cardíaco direito[27], que atuem como critérios diagnósticos, são fortemente recomendados. E ainda na análise amostral completa e de maneira isolada no grupo 4 a variável estudada DC6m se mostrou não ser tão precisa para estratificação de risco quanto se esperava.

Esses resultados ressaltam a importância de considerar múltiplos indicadores e variáveis na avaliação e estratificação de risco dos pacientes com HP. A combinação de diferentes parâmetros clínicos, exames complementares e critérios diagnósticos pode fornecer uma visão mais abrangente da gravidade da doença e do prognóstico dos pacientes.

Portanto, futuras coortes que investiguem a combinação de diferentes variáveis e exames na estratificação de risco e acompanhamento de pacientes com grupos específicos de HP, são necessários para fornecer orientações mais precisas no manejo e tratamento desses pacientes, especialmente nos grupos específicos como o grupo 4, de forma a determinar quais variáveis se relacionam com melhor desempenho global, melhor qualidade de vida, controle de sintomas e sobrevida.

6. CONCLUSÃO

Observamos não haver boa correlação entre as variáveis TC6m e NT-proBNP quando consideramos nossa amostra total de pacientes.

Nesta amostra os pacientes eram em sua maioria femininos, com idade entre a 4a e 5a décadas de vida e a maioria 31(67,4%) pertencentes ao grupo 1 de HP.

Utilizando-se o TC6m como critério único de estratificação de risco de acordo com a escala da ESC/ERS, a maioria, 31 (67,4%) dos pacientes, foram classificados como baixo risco de mortalidade e nenhum paciente foi classificado como alto risco, Já em relação ao NT-proBNP apenas 9 (19,6%) desses pacientes foram classificados como baixo risco e 21 (45,7%) foram classificados como alto risco.

Grande número de pacientes apresentou divergência entre os exames e o resultado da análise por meio da correlação de spearman que apresentou uma correlação estatisticamente fraca ($r_s = -0,302$), mostram que a estratificação de risco pode diferir significativamente entre os dois métodos. Dessa forma, a estratificação de risco baseada apenas na DC6m não é suficiente para avaliar adequadamente pacientes com HP e a inclusão de critérios adicionais como o NT-ProBNP, é necessária para uma determinação mais precisa do risco e prognóstico.

Ao analisarmos o grupo de pacientes com HAP isoladamente, excluindo o grupo de HP secundário a TEP crônico, observamos uma correlação moderada negativa ($r_s = -0,507$) entre o TC6m e o NT-proBNP. Isso sugere que o TC6m pode ser adequado na estratificação de risco dos pacientes do grupo 1 de HP, quando combinado a critérios adicionais.

No entanto, quando realizamos uma análise isolada do grupo de HP secundário a TEP crônico, os resultados são ainda piores, com uma correlação estatisticamente muito fraca ($r = -0,1182$). Isso indica que o TC6m não é tão preciso na estratificação de risco desse grupo específico de pacientes, o grupo 4 de HP.

REFERÊNCIAS

1. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res*. 2014;115(1):115-30
2. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun, 54 (1_Supplement_S) S43–S54.
3. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 01;166(1):111-7.
4. Santos BF, Souza HC, Miranda AP, Cipriano FG, Gastaldi AC. Performance in the 6-minute walk test and postoperative pulmonary complications in pulmonary surgery: an observational study. *Braz J Phys Ther*. 2016 Jan-Feb;20(1):66-72
5. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006 Jun;92(6):843-9.
6. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Boesgaard S, Aldershvile J. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*. 2003 Feb;89(2):150-4.
7. Marc Humbert and others, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731
8. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012 Sep;24(3):69-71.
9. Berghaus, T.M., Kutsch, J., Faul, C. et al. The association of N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide with hemodynamics and functional capacity in therapy-naive precapillary pulmonary hypertension: results from a cohort study. *BMC Pulm Med* 17, 167.
10. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 25;60(13):1192-201.
11. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M, Sharples L, Melot C, Naeije R. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1410-9.
12. Morales-Blanhir, J. E., Palafox Vidal, C. D., Rosas Romero, M. de J., García Castro, M. M., Londoño Villegas, A., & Zamboni, M.. (2011). Teste de caminhada de seis minutos: uma ferramenta valiosa na avaliação do comprometimento pulmonar. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 37(1), 110–117.
13. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):1700740.
14. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
15. Raina A, Humbert M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016 Dec;25(142):390-398.

16. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transpl* 2015;34:362–368.
17. Heresi GA, Rao Y. Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2020;198:933–938.
18. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, *et al.* An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428–1446.
19. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016 Jan;14(1):121-8.
20. Rodriguez-Arias JJ, García-Álvarez A. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Front Aging.* 2021 Oct 4;2:727558.
21. Berra G, Noble S, Soccia PM, Beghetti M, Lador F. Pulmonary hypertension in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff).* 2016 Mar;12(1):43-9.
22. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):164-72.
23. Moutchia J, McClelland RL, Al-Naamani N, Appleby DH, Blank K, Grinnan D, Holmes JH, Mathai SC, Minhas J, Ventetuolo CE, Zamanian RT, Kawut SM. Minimal Clinically Important Difference in the 6-minute-walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Apr 15;207(8):1070-1079.
24. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, *et al.* Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One* 2018;13:e0193226.
25. Pathak, V., Aris, R., Jensen, B.C. *et al.* Effect of 6-min Walk Test on pro-BNP Levels in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung* 196, 315–319.
26. Nikkho SM, Richter MJ, Shen E, Abman SH, Antoniou K, Chung J, Fernandes P, Hassoun P, Lazarus HM, Olschewski H, Piccari L, Psocka M, Saggat R, Shlobin OA, Stockbridge N, Vitulo P, Vizza CD, Wort SJ, Nathan SD. Clinical significance of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's innovative drug development initiative-Group 3 pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2022 Jul 1;12(3):e12127.
27. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, *et al.* Evaluation of pulmonary hypertension by right heart catheterisation: does timing matter? *Eur Respir J* 2020; 56: 1901892
28. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, Loughheed MD, Jiang L, Housin A, Barber D, Johnson A, Doliszny KM, Archer SL. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018 Feb;11(2):e003973. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003973. PMID: 29444925; PMCID: PMC5819352.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 16 de junho de 2011.

APÊNDICE 1

Convidamos você a participar da pesquisa intitulada “Registro Sul Brasileiro de Pacientes com Hipertensão Pulmonar” que será conduzida pelos seguintes pesquisadores do Hospital Universitário Polydoro Ernani Santhiago: Dr. Roger Pirath Rodrigues (pesquisador principal) e Dra. Leila John Marques Steidle, e alunos de graduação Marlon Junior Castanha e Pietro Valentin Waltrick Bernardi. Através deste documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apresentaremos os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios e as garantias da pesquisa, de modo que você possa decidir se quer participar.

Justificativa e objetivos: O objetivo da pesquisa é estabelecer uma base de dados de pacientes com hipertensão pulmonar na região sul do Brasil, bem como aperfeiçoar o conhecimento da distribuição da doença no ponto de vista etiológico nos diferentes Estados da região sul do Brasil e estabelecer dados para o desenvolvimento de novas políticas públicas na hipertensão pulmonar. A pesquisa se justifica pelo fato de que a hipertensão pulmonar é um problema relativamente raro, e portanto o conhecimento sobre as características da doença, especialmente no sul do Brasil, é limitado. Informações nesse sentido podem ajudar no entendimento da distribuição da doença e na definição de políticas de saúde pública.

Procedimentos: Participarão do estudo pacientes homens ou mulheres, de qualquer idade, atendidos em centros localizados na região sul do Brasil, com diagnóstico de HP (hipertensão pulmonar) através de cateterismo cardíaco direito documentado entre as datas de 01/01/2006 até 31/12/2017. A coleta de dados consistirá no preenchimento de um formulário com dados sobre a história do paciente, a partir das informações contidas em seu prontuário. Esse procedimento será realizado no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da UFSC (HU-UFSC), e não requer participação do paciente. Todos os dados registrados ficarão exclusivamente em posse dos pesquisadores, e o formulário não contém o nome do paciente. Os formulários preenchidos serão documentos físicos, identificados exclusivamente por código numérico. Os resultados obtidos na pesquisa serão publicados em meios científicos sem constar informações de identificação dos participantes.

Riscos e benefícios: A participação no estudo não terá custo financeiro para você. Não há risco físico ou de constrangimento psicológico nesta pesquisa, mas você estará livre para desistir se desejar. Existe o risco de quebra accidental do sigilo e da privacidade das informações, mas ele será minimizado pelos seguintes cuidados: posse dos registros exclusivamente pelos pesquisadores e identificação dos registros exclusivamente por código numérico. Ainda, a participação na pesquisa não será remunerada. Em termos de benefícios, há o benefício indireto de aumento do conhecimento científico sobre o assunto, que é particularmente relevante para pessoas acometidas por hipertensão pulmonar.

Garantia de acompanhamento e assistência: A qualquer momento você tem o direito de sanar dúvidas e solicitar esclarecimentos sobre a pesquisa, bastando para isso contatar o

pesquisador principal Dr. Roger Pirath Rodrigues através dos dados de contato descritos ao final deste documento. Você pode ainda sanar dúvidas e solicitar esclarecimentos junto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, cujos dados de contato também estão descritos ao final deste documento. Caso seja detectado algum problema médico durante a pesquisa, faremos as orientações e encaminhamentos apropriados.

Garantia de sigilo e privacidade: O sigilo e a privacidade das informações coletados serão garantidas pelos pesquisadores através de medidas específicas já mencionadas: posse dos registros exclusivamente pelos pesquisadores e identificação dos registros exclusivamente por código numérico. Os dados deste trabalho serão apresentados em reuniões científicas ou publicados em revistas científicas sem revelar informações de identificação dos participantes.

Garantia de ressarcimento e indenização: Não há custo financeiro para sua participação na pesquisa, mas caso ocorra alguma despesa extraordinária decorrente disso, você será ressarcido pelos pesquisadores. Ainda, você poderá solicitar indenização de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada caso a pesquisa acarrete algum prejuízo material ou imaterial.

Garantia de liberdade para não participar da pesquisa e de receber uma via do TCLE: Sua participação na pesquisa é voluntária, isto é, você tem o direito de optar por não participar ou cancelar sua participação a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação por sua decisão. Se você não quiser participar, basta dizer isso ao pesquisador presente e não assinar este documento. Para cancelar sua participação a qualquer momento, retirando seu consentimento, basta contatar o pesquisador principal Dr. Roger Pirath Rodrigues através dos dados de contato descritos adiante. Você receberá uma via do presente documento. Guarde-a com cuidado pois ela é uma garantia de seus direitos como participante da pesquisa.

Garantia de cumprimento nas normas éticas de pesquisa: Os pesquisadores declaram que cumprirão os termos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares, que definem as normas éticas para pesquisa com seres humanos no Brasil.

Dados de contato:

- Dr. Roger Pirath Rodrigues (pesquisador principal)
Departamento de Clínica Médica, HU-UFSC, 3º andar, R. Profª. Maria Flora Pausewang s/nº, Florianópolis/SC
Telefone (48) 3234-7711, e-mail rogerpirath@hotmail.com
- Dra. Leila John Marques Steidle
Departamento de Pediatria, HU-UFSC, 2º andar; R. Profª. Maria Flora Pausewang s/nº, Florianópolis/SC
Telefone (48) 3234-7711 e-mail leilajms@uol.com.br
- Marlon Junior Castanha
Curso de Graduação em Medicina, HU-UFSC, 1º andar, R. Profª. Maria Flora Pausewang s/nº, Florianópolis/SC
Telefone (48) 3721-2282, e-mail marlon_castanha

- Pietro Valentin Waltrick Bernardi
Curso de Graduação em Medicina, HU-UFSC, 1º andar, R. Profª. Maria Flora
Pausewang s/nº, Florianópolis/SC
Telefone (49) 99196-8333, e-mail pideltora@gmail.com
- Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC
R. Desembargador Vitor Lima 222, sala 401, Prédio Reitoria II,
Florianópolis/SC
Telefone (48) 3721-6094, e-mail cep.propesq@contato.ufsc.br

Consentimento livre e esclarecido do participante:

Eu,, portador de RG nº
....., declaro que li este documento (ou uma pessoa de minha confiança
leu para mim) e obtive dos pesquisadores todas as informações necessárias para
esclarecimento sobre a pesquisa “Registro Sul Brasileiro de Pacientes com Hipertensão
Pulmonar” de modo a optar por participar dela de livre e espontânea vontade.

Assinatura do participante:

Local: Data:/...../.....

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador responsável:

APÊNDICE 2

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPANTE MENOR DE IDADE

Prezado(a) Participante,

Esta pesquisa é sobre hipertensão pulmonar (HP), intitulada “Registro Sul Brasileiro de Pacientes com Hipertensão Pulmonar” e está sendo desenvolvida por Dr. Roger Pirath Rodrigues (pesquisador principal) e Dra. Leila John Marques Steidle, e alunos de graduação Marlon Junior Castanha e Pietro Valentin Waltrick Bernardi do Hospital Universitário Polydoro Ernani Santhiago.

Os objetivos do estudo são montar uma base de dados de pacientes com hipertensão pulmonar na região sul do Brasil. A finalidade deste trabalho é contribuir para o entendimento da distribuição da doença e na definição de políticas de saúde pública.

Solicitamos a sua permissão para preenchermos um formulário com base nas informações de sua história clínica, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo absoluto. Informamos que essa pesquisa não tem nenhum risco físico, mas existe o risco de quebra acidental do sigilo e da privacidade das informações, mas ele será minimizado pelos seguintes cuidados: posse dos registros exclusivamente pelos pesquisadores e identificação dos registros exclusivamente por código numérico.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, você não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na Instituição (se for o caso). Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Eu aceito participar da pesquisa, que tem o objetivo montar uma base de dados de pacientes com hipertensão pulmonar. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir sem que nada me aconteça.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus pais e/ou responsáveis. Li e concordo em participar como voluntário da pesquisa descrita acima. Estou ciente que meu pai e/ou responsável receberá uma via deste documento.

Florianópolis, 17 de outubro de 2018

Impressão dactiloscópica

Assinatura do participante (menor de idade)

Contato com o Pesquisador Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o pesquisador Dr. Roger Pirath Rodrigues, Telefone: (48) 3234-7711 e no e-mail rogerpirath@hotmail.com ou para o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC, Endereço: R. Desembargador Vitor Lima 222, sala 401, Prédio Reitoria II, Florianópolis/SC. E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br, Telefone (48) 3721-6094.