



Análise dos biomarcadores e capacidade funcional em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar

Analysis of biomarkers and functional capacity in children and adolescents with congenital heart disease and pulmonary hypertension

Mariana Carvalho de Oliveira¹ ; Flávia Navarro² ; Maria Eduarda Malosá Jorge³ ; Vitor Doria Ricardo² ; Luciana Maria Malosá Sampaio¹ 

Resumo

Introdução: Com o avanço no diagnóstico e intervenção houve um crescente aperfeiçoamento no manejo das cardiopatias congênitas (CC) e suas complicações. O curso natural do paciente com CC está associado a sequelas tardias, como a hipertensão arterial pulmonar (HAP). O tratamento de HAP infantil é baseado na estratificação do risco, com preditores de piores prognósticos semelhantes a adultos. Na população de CC com HAP poucos estudos correlacionam os preditores clínicos e laboratoriais à gravidade. **Objetivo:** Correlacionar a capacidade funcional com marcadores pré-estabelecidos na literatura de crianças e adolescentes com CC e HAP. **Métodos:** Estudo retrospectivo, com banco de dados de crianças e adolescentes com CC e HAP de um Ambulatório em São Paulo. Foram coletados dados clínicos, distância do teste de caminhada de 6 minutos (DTC6), classificação funcional da Organização Mundial de Saúde (WHO-FC) e exames laboratoriais. As variáveis epidemiológicas foram analisadas de acordo com a normalidade, além da utilização da correlação de *Spearman* e *Pearson*, quando aplicável. **Resultados:** A amostra foi composta por 25 pacientes, sendo 52% pacientes do sexo feminino, com média de idade de 15,1 anos ($\pm 1,25$). A DTC6 predita foi 46,1% no grupo feminino e 46,7% no masculino ($p = 0,180$). A correlação entre a WHO-FC e TC6 foi muito fraca ($r = 0,093$) e entre WHO-FC e peptídeo natriurético tipo-B foi fraca ($r = 0,346$). Não houve diferença entre os grupos da WHO-FC em relação a DTC6 ($p = 0,449$). **Conclusão:** Não foi encontrada uma correlação forte entre a capacidade funcional dos pacientes e os biomarcadores utilizados para o acompanhamento da HAP.

Palavras-chaves: Cardiopatias Congênitas; Estado Funcional; Hipertensão Pulmonar.

Abstract

Background: With advances in diagnosis and intervention, there has been a growing improvement in the management of congenital heart disease (CHD) and its complications. The natural course of patients with CHD is associated with late sequelae, such as pulmonary arterial hypertension (PAH). The treatment of pediatric PAH is based on risk stratification, with predictors of poor prognosis similar to those in adults. In the CHD population with PAH, few studies have correlated clinical and laboratory predictors with disease severity. **Aim:** To correlate functional capacity with pre-established markers in the literature among children and adolescents with CHD and PAH. **Methods:** A retrospective study using a database of children and adolescents with CHD and PAH from an outpatient clinic in São Paulo. Clinical data, six-minute walk test distance (6MWD), World Health Organization functional class (WHO-FC), and laboratory tests were collected. Epidemiological variables were analyzed according to normality, and Spearman's or Pearson's correlation was applied when appropriate. **Results:** The sample consisted of 25 patients, 52% of whom were female, with a mean age of 15.1 years (± 1.25). The predicted 6MWD was 46.1% in the female group and 46.7% in the male group ($p = 0.180$). The correlation between WHO-FC and 6MWD was very weak ($r = 0.093$), and between WHO-FC and B-type natriuretic peptide was weak ($r = 0.346$). No significant difference was found between WHO-FC groups in relation to 6MWD ($p = 0.449$). **Conclusion:** No strong correlation was found between the patients' functional capacity and the biomarkers used for PAH follow-up.

Keywords: Congenital Heart Disease, Functional Status, Pulmonary Hypertension.

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

²Ambulatório de Hipertensão Pulmonar, Santa Casa de Misericórdia, São Paulo, SP, Brasil

³Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Apresentação dos dados em evento:

Trabalho apresentado com dados parciais no V Simpósio Latino-Americano de Hipertensão Pulmonar, em 22/11/2024.

Como citar: Oliveira MC, Navarro F, Jorge MEM, Ricardo VD, Sampaio LMM. Análise dos biomarcadores e capacidade funcional em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar. Brazilian Journal of Respiratory, Cardiovascular and Critical Care Physiotherapy. 2026;17:e00062025. <https://doi.org/10.47066/2966-4837.e00062025pt>

Submissão em: Janeiro 14, 2025

Aceito em: Fevereiro 04, 2026

Estudo realizado em: Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil.

Aprovação ética: Comitê de ética Santa Casa - CAAE: 79110724.3.0000.5479.

*Autora correspondente:

Luciana Maria Malosá Sampaio.
E-mail: lucianamalosa@gmail.com

Editoras-Chefe: Adriana Claudia Lunardi, Fernanda de Cordoba Lanza, Karina Couto Furlanetto



Copyright© 2026 Os autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



INTRODUÇÃO

Os distúrbios congênitos são responsáveis por aproximadamente 240 mil óbitos anuais, segundo a Organização Mundial da Saúde¹. Entre essas condições, as cardiopatias congênitas (CC) representam o defeito estrutural mais frequente e a principal causa de mortalidade na infância^{2,3}. Nas últimas décadas, os avanços no diagnóstico, nas técnicas intervencionistas e no tratamento cirúrgico têm aumentado significativamente a sobrevida desses pacientes, resultando em redução de 50% a 70% da mortalidade em cerca de 20 anos³. Entretanto, o curso natural das CC pode evoluir com sequelas tardias, entre elas a hipertensão pulmonar (HP), que impacta a morbimortalidade dessa população³.

A HP é uma síndrome hemodinâmica multifatorial presente em diferentes condições clínicas⁴, podendo manifestar-se em todas as idades, com elevada morbimortalidade⁵. Em pediatria, destaca-se a hipertensão arterial pulmonar (HAP), forma mais prevalente nesse grupo etário⁶. Sua ocorrência associada às CC é estimada em 2,2 casos por milhão de crianças⁶. A HAP é caracterizada pelo aumento da pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg, com pressão capilar pulmonar normal, indicando comprometimento primário da vasculatura pulmonar⁷. Nas CC com hiperfluxo pulmonar, o remodelamento vascular pode evoluir para HAP, culminando, em estágios avançados, na síndrome de Eisenmenger (SE)⁸.

Os sintomas da HAP são inespecíficos. Em crianças maiores, dispneia aos esforços e fadiga progressiva são frequentes^{4-6,9}. A estratificação de risco orienta o tratamento e utiliza parâmetros semelhantes aos aplicados em adultos⁴. Entre eles, destacam-se a progressão dos sintomas, a classificação funcional da Organização Mundial da Saúde (WHO-FC), os níveis séricos de peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP) e instrumentos de avaliação funcional⁴⁻⁶.

A avaliação clínica, laboratorial, hemodinâmica e ecocardiográfica é utilizada na estratificação de risco, prognóstico e monitorização terapêutica em adultos com HAP^{4,10-13}. Entre os marcadores séricos, o BNP e NT-proBNP são amplamente reconhecidos como indicadores da evolução da disfunção cardíaca, incluindo em pediatria⁴. A WHO-FC, por sua vez, apresenta correlação com a capacidade de exercício e com o prognóstico em HAP^{4,12,13}.

A intolerância ao exercício é uma das principais características da HAP, tornando a avaliação da capacidade funcional (CF) essencial¹⁴. Em adultos, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) é uma medida simples e reprodutível para avaliação funcional e possui relação com a sobrevida^{13,14}. Na população pediátrica, ainda há poucos valores de corte estabelecidos; entretanto, distâncias inferiores a 350 m são indicativas de pior prognóstico⁴. A *American Heart Association* (AHA) e a *American Thoracic Society* (ATS) reconhecem o DTC6 como

ferramenta importante na avaliação da gravidade da HP em crianças, relacionando menor desempenho à maior gravidade da doença¹⁵.

Em um estudo com 41 crianças com HAP — idiopática, associada às CC e à SE — a DTC6 correspondeu a 47,7% do predito e apresentou correlação com o consumo máximo de oxigênio até 300 m. Acima desse limite, recomenda-se a realização de teste cardiopulmonar de exercício¹⁶.

Apesar do crescente reconhecimento da importância de marcadores clínicos e laboratoriais na HAP pediátrica, a literatura ainda é escassa quanto à correlação integrada entre CF, biomarcadores e WHO-FC em crianças e adolescentes com CC e HAP. Dessa forma, a hipótese do presente estudo é que a DTC6 se correlaciona com a gravidade da doença, de acordo com a WHO-FC, e que níveis elevados de BNP associam-se a pior desempenho funcional e maior comprometimento clínico.

O objetivo deste estudo é correlacionar a capacidade funcional com marcadores clínicos e laboratoriais previamente estabelecidos na literatura em crianças e adolescentes com CC e HAP.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, que analisou um banco de dados de crianças e adolescentes pacientes com CC e HAP do Ambulatório de Hipertensão Pulmonar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, número de aprovação: CAAE: 79110724.3.0000.5479.

A amostra foi composta por conveniência, uma vez que se tratou de análise de banco de dados de caráter retrospectivo, não sendo realizado o cálculo amostral. Foram incluídos participantes com idade de 4 a 17 anos e 11 meses, sendo as menores e maiores idades avaliadas no serviço onde foram realizadas as avaliações, de ambos os sexos, com CC e HAP, com dados disponíveis no prontuário para análise de janeiro de 2018 a abril de 2023. O estudo dispensou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assim como o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Foram excluídos participantes com limitações físicas e/ou cognitivas que impedissem a realização do TC6 e com ausência de dados para serem analisados.

Foram coletados nome, idade (anos), peso (kg), altura (metros), doença de base, valor do BNP em até um ano antes da última consulta, medicações em uso (divididas em três grupos: nenhuma ou até uma medicação; até duas medicações; mais que duas medicações), realização de algum tipo de cirurgia cardíaca com objetivo de tratamento (corretivo ou paliativo) (sim ou não), uso de oxigênio domiciliar (sim ou não), realização de reabilitação cardiopulmonar (sim ou não), DTC6 (metros) e WHO-FC.



A WHO-FC para HP se baseia na gravidade dos sintomas e limitação física para classificar os pacientes em quatro classes, sendo “Classe I: sem limitações, atividade física normal”; “Classe II: limitações leves, sintomas com esforço excessivo”; “Classe III: limitações significativas, sintomas com atividades normais” e “Classe IV: incapacidade para atividade física, sintomas em repouso”¹⁷.

A doença de base foi classificada de acordo com o fluxo pulmonar, sendo dividida em três classificações: hiperfluxo pulmonar, normofluxo pulmonar e hipofluxo pulmonar, uma vez que o desenvolvimento de HAP em CC tem grande influência de alterações do fluxo pulmonar^{17,18}. Em relação à DTC6, foi coletada a distância percorrida no teste da consulta no ambulatório, de acordo com a rotina local que se baseia nas Diretrizes da *American Thoracic Society*, 2002¹⁹. O teste foi realizado apenas uma vez, pelo fisioterapeuta do setor do Ambulatório enquanto o paciente aguardava a consulta ou após a mesma, e foi calculada a distância predita com a equação de Oliveira et al.²⁰ de acordo com o sexo, baseado na altura, peso e idade.

Os dados coletados foram alocados em planilha do programa Excel e foi utilizado o programa *SPSS Statistical Package for the Social Sciences for Windows®*, versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para análise estatística. A significância estatística adotada foi de 5% ($p < 0,05$). A normalidade dos dados foi calculada e baseada no teste *Shapiro-Wilk*.

Os dados epidemiológicos foram expressos em tabela com cálculo de média e desvio padrão para variáveis paramétricas, sendo realizado teste t. Para a avaliação de correlação entre as variáveis foi utilizado o teste de correlação de Pearson (r) para as variáveis paramétricas e o teste de correlação de *Spearman* (r) para as variáveis não-paramétricas. Foi utilizado o teste *Kruskal-Wallis* para análise das variáveis não-paramétricas e de grupos independentes, com nível de significância de $p < 0,05$ e H_0 aceitando a hipótese nula.

RESULTADOS

Do banco de dados analisados, 25 pacientes foram incluídos (Figura 1). A amostra foi dividida de acordo com o gênero pelo cálculo da DTC6 predita pela equação de predição²⁰. A amostra foi composta por 13 pacientes do sexo feminino e 12 do sexo masculino, O BNP foi maior no grupo feminino ($p = 0,014$). A WHO-FC II foi mais prevalente em ambos os grupos. As participantes do grupo feminino em sua maioria realizaram intervenção cirúrgica, enquanto apenas metade do grupo masculino realizou. Nenhuma participante do grupo feminino realizava reabilitação cardiopulmonar e no grupo masculino apenas um participante realizava ($p = 0,031$). A cardiopatia mais prevalente em ambos os grupos foi de hiperfluxo pulmonar. Em relação a quantidade de medicações a maior parte do grupo feminino usava até duas medicações, enquanto o grupo masculino utilizava nenhuma ou apenas uma ($p = 0,009$). Os dados epidemiológicos da amostra estão expostos na Tabela 1.

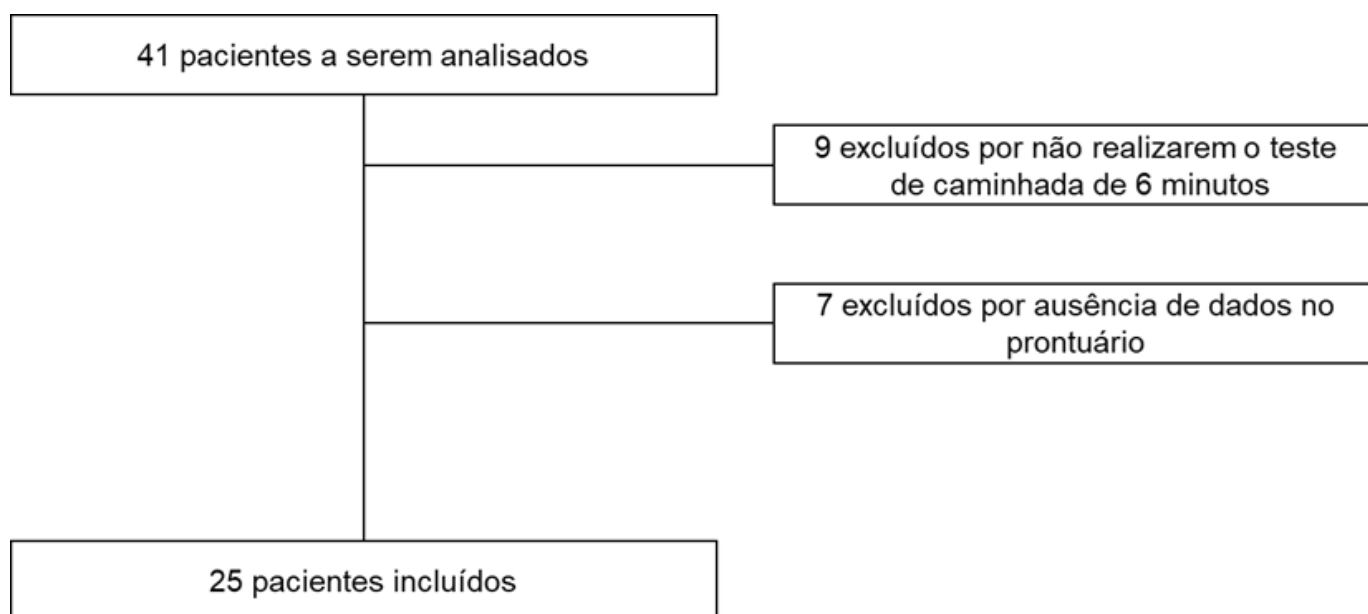


Figura 1 . Fluxograma de pacientes incluídos e excluídos.

Fonte: Próprio autor.

**Tabela 1.** Caracterização clínica, antropométrica e funcional da amostra.

	Feminino (n=13)	Masculino (n=12)	p
Idade (anos) (média/DP)	15,1 ±1,25	16,5 ±1,75	0,576
Classificação idade (n/%)			0,063
Pré-escolar	0	1 (8,3)	
Escolar	1 (7,7)	1 (8,3)	
Adolescente	12 (93,7)	10 (83,6)	
Altura (média/DP)	1,47 ±0,2	1,47 ±0,3	0,570
Peso (média/DP)	40,78 ±11,9	44,7 ±19,4	0,229
Cardiopatia (n/ %)			0,770
Normofluxo	0	1 (8,3)	
Hiperfluxo	11 (84,6)	11 (91,7)	
Hipofluxo	2 (15,4)	0	
BNP (pg/ml) (média/DP)	366,3 ±144,4	195,8 ±45,8	0,014
WHO-FC (n/ %)			0,260
I	2 (15,4)	1 (8,3)	
II	7 (53,8)	8 (66,7)	
III	4 (30,8)	3 (25)	
Cirurgia (n/ %)			0,180
Sim	9 (69,2)	6 (50)	
Não	4 (38,2)	6 (50)	
Reabilitação (n/ %)			0,031
Sim	0	1 (8,3)	
Não	13 (100)	11 (91,7)	
Uso de oxigênio (n/ %)			0,831
Sim	3 (23,1)	3 (25)	
Não	10 (76,9)	9 (75)	
Medicações (n/ %)			0,009
Nenhuma ou 1	4 (30,8)	7 (58,3)	
Até 2	6 (46,2)	4 (33,3)	
Mais que 2	3 (23,1)	1 (8,3)	

n: amostra; DP: desvio padrão; BNP: peptídeo natriurético tipo-B; WHO-FC: Classificação funcional da Organização Mundial da Saúde; pg/ml: picogramas por mililitro.

A média da DTC6 no grupo feminino foi 344 metros (46% do predito) e 402 metros (47% do predito) no grupo masculino. A Tabela 2 demonstra a média da DTC6, o valor predito em metros e a porcentagem da distância percorrida pelos grupos em relação à distância predita de acordo com a equação de Oliveira et al.²⁰, utilizada em crianças e adolescentes saudáveis, baseada no peso, altura e idade.

A correlação entre a WHO-FC e TC6 foi de $r = 0,093$, com $p = 0,66$ e a correlação entre a WHO-FC e BNP foi de

$r = 0,346$, com $p = 0,09$, indicando uma correlação fraca entre as variáveis analisadas (Tabela 3).

Não houve diferença entre os grupos de classificação funcional em relação à DTC6, com $p = 0,449$, aceitando a hipótese nula, conforme demonstrada na Figura 2.

DISCUSSÃO

Os pacientes com CC e HAP avaliados tinham, em média, 15,1 anos (meninas) e 16,5 anos (meninos).

**Tabela 2.** Desempenho no teste de caminhada de 6 minutos.

	Feminino	Masculino	p
DTC6 (metros) (média/DP)	344 ±133,2	402 ±81,2	0,209
Predito (metros) (média/DP)	745 ±61,3	860 ±100,9	0,379
Porcentagem predita (média/DP)	46 ±18,4	47 ±15,4	0,180

DTC6: Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; DP: desvio padrão.

Tabela 3. Correlação entre funcionalidade e marcador laboratorial,

	WHO-FC
DTC6	r= 0,093 (p= 0,66)
BNP	r= 0,346 (p=0,09)

WHO-FC: Classificação funcional da Organização Mundial da Saúde; DTC6: Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; BNP: peptídeo natriurético tipo-B.

Quanto à classificação funcional pela OMS, a maior parte estava em I-III, sem casos em IV. O hiperfluxo foi a alteração mais frequente no leito pulmonar. A maioria não realizava reabilitação cardiopulmonar, não usava oxigênio domiciliar e utilizava até duas medicações específicas para HAP. Não foi observada correlação significativa entre a capacidade funcional e os biomarcadores usados no acompanhamento da doença.

Este estudo indica que, muitas vezes, os exames laboratoriais não refletem bem a gravidade clínica nem a redução da capacidade funcional em crianças com CC. Houve redução na distância do TC6, o que pode sugerir pior prognóstico e menor sobrevida.

Alguns trabalhos prévios observaram que crianças com HAP em pior WHO-FC caminharam distâncias maiores no TC6 (22%–109% do previsto), sugerindo relação entre essas variáveis, o que difere do presente estudo, que não encontrou diferenças estatísticas entre DTC6 e WHO-FC²¹. Em outro estudo que comparou TC6 e TCPE em crianças com HAP, foi observado que, em menor comprometimento cardiopulmonar, o TC6 não representa bem a capacidade máxima. Assim, o TCPE pode complementar a avaliação em quem percorre mais de 300 m no TC6²².

A distância do TC6 isoladamente não prediz sobrevida, mas, quando associada a marcadores bioquímicos como BNP e à WHO-FC, pode auxiliar na estimativa de sobrevida livre de transplante, gravidade e definição terapêutica^{14,21}. Em crianças com HAP, a DTC6 foi preditora de óbito e necessidade de transplante, além de menor percentual do previsto (47,7%)^{22,23}, achado semelhante ao do presente estudo (46,1% meninas; 46,7% meninos).

O TC6 representa a capacidade física geral, podendo refletir qualidade de vida¹⁴. Pacientes com HAP têm menor capacidade de exercício comparados a saudáveis e a quem realiza reabilitação^{24,25}. Acredita-se que isso

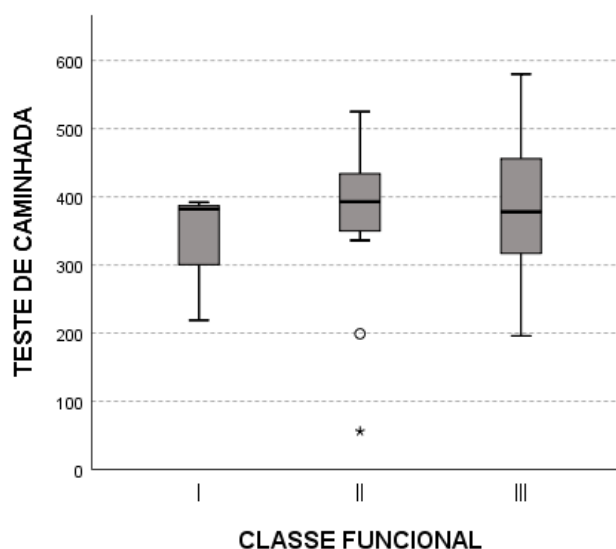


Figura 2. Distância percorrida no TC6 de acordo com WHO-FC.
Fonte: Próprios autores.

ocorra por queda do débito cardíaco secundário ao comprometimento do VD, inadequação da relação ventilação/perfusão e prejuízo das trocas gasosas²⁶.

BNP e NT-proBNP são amplamente utilizados em HAP por serem simples e não invasivos. O BNP tem eliminação mais rápida e pode refletir melhor alterações hemodinâmicas em tempo real, enquanto o NT-proBNP, com meia-vida maior pela eliminação renal, apresenta maior correlação com achados ecocardiográficos e de exercício. Ambos se associam à gravidade e ao prognóstico²⁷.

A WHO-FC é bastante utilizada para avaliar gravidade e evolução, sendo preditora de sobrevida e necessidade de transplante^{6,12,28}. Apesar da subjetividade, é meta terapêutica e desfecho frequente em estudos^{6,12}. Há associação descrita entre capacidade de exercício, função do VD, dados hemodinâmicos, BNP e WHO-FC na HP, mas com poucos dados pediátricos^{6,12,29}. Em outros trabalhos, pacientes em classe IV apresentaram níveis mais altos de BNP³⁰, diferindo do presente estudo, que encontrou correlação fraca entre WHO-FC e BNP (r=0,346; p=0,09). No presente estudo, também não houve correlação entre DTC6 e WHO-FC.



Em estudo com 28 pacientes com HAP, houve diferença nos níveis de BNP entre WHO-FC II e III, além de forte correlação inversa entre WHO-FC e DTC6³¹. Pacientes em WHO-FC IV apresentaram maior risco de mortalidade em um ano, menor DTC6 e BNP elevado³².

Apesar do uso comum da WHO-FC em pediatria, ela não contempla sintomas específicos dessa faixa, motivando a criação da Panamá-FC, adaptada para idade²⁹. Ela estratifica pacientes em cinco faixas etárias e cinco níveis de gravidade, considerando sintomas, desenvolvimento motor e físico, aspectos sociais e apetite³³. A Panamá-FC se relaciona com marcadores não invasivos, como TC6 e BNP, e mudanças ao longo do tempo se associam à morbimortalidade e ao desenvolvimento, complementando a avaliação³⁴.

A WHO-FC é mais prática para avaliação rápida, enquanto a Panamá-FC pode ser mais adequada para seguimento prolongado. Diretrizes europeias recomendam o uso da WHO-FC na avaliação de risco⁴. A adoção da Panamá-FC vem crescendo na prática clínica e em pesquisas, com potencial para estratificar melhor alterações funcionais de acordo com a faixa etária.

O presente estudo apresenta limitações como 1. caráter retrospectivo, limitando a coleta de dados adicionais; 2. número reduzido de pacientes, o que pode ter impedido a detecção de diferenças significativas e 3. ausência de estratificação por faixa etária, o que pode ter influenciado os resultados referentes aos biomarcadores e à capacidade funcional.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo não demonstraram correlação significativa entre a DTC6, os níveis de BNP e a WHO-FC em pacientes com CC e HAP. Apesar de a literatura apontar uma relação entre esses parâmetros em populações pediátricas e adultas com HAP, os dados desta amostra indicam que, isoladamente, tais marcadores podem não refletir de forma fidedigna a capacidade funcional dos pacientes com CC e HAP.

Esses achados ressaltam a necessidade de abordagens complementares e individualizadas na avaliação dessa população, considerando outros fatores como a heterogeneidade etária, clínica e funcional. Estudos com maior número de participantes, delineamento prospectivo e estratificação por idade podem oferecer evidências mais robustas para compreensão da relação entre biomarcadores e funcionalidade em pacientes pediátricos com HAP associada à CC.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

AGRADECIMENTOS

Nada a declarar.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS DA PESQUISA

Os dados de pesquisa estão disponíveis somente mediante solicitação.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Não houve uso de IA em nenhuma etapa da produção do manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização: Mariana Oliveira, Maria Eduarda Malosá Jorge; Curadoria de dados: Mariana Oliveira, Maria Eduarda Malosá Jorge, Vitor Ricardo; Análise formal: Mariana Oliveira; Aquisição de financiamento: Mariana Oliveira, Flávia Navarro; Investigação: Mariana Oliveira, Flávia Navarro; Metodologia: Mariana Oliveira, Luciana Sampaio; Administração do projeto: Mariana Oliveira, Luciana Sampaio; Software/programas de computador: Mariana Oliveira; Supervisão: Luciana Sampaio; Validação: Mariana Oliveira, Luciana Sampaio; Visualização: Mariana Oliveira, Luciana Sampaio; Escrita – esboço original: Mariana Oliveira; Escrita – revisão e edição: Mariana Oliveira, Luciana Sampaio; Tradutores: Mariana Oliveira.

REFERÊNCIAS

1. WHO: World Health Organization. Congenital Anomalies. Geneva: WHO; 2020. (Fact Sheet).
2. Sun R, Liu M, Lu L, Zheng Y, Zhang P. Congenital heart disease: causes, diagnosis, symptoms, and treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(3):857-60. <http://doi.org/10.1007/s12013-015-0551-6>. PMID:25638345.
3. Van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):50-60. <http://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.166>. PMID:21045784.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al, and the ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>. PMID:36017548.
5. Rajagopal H, Karnik R, Sahulee R. Pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Rev*. 2016;37(3):129-31. <http://doi.org/10.1542/pir.2015-0067>. PMID:26933230.
6. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. <http://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>. PMID:30545978.



7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. <http://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>. PMID:30545968.
8. Beghetti M, Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):421-8. <http://doi.org/10.1055/s-0029-1233311>. PMID:19634081.
9. Hoffman J, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-900. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01886-7](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01886-7). PMID:12084585.
10. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, Hillege HL, Berger RMF. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;184:198-207. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.038>. PMID:25706327.
11. Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, van Thor MCJ, Meertens S, Boersma E, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2022;250:34-44. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.05.006>. PMID:35533723.
12. Highland KB, Crawford R, Classi P, Morrison R, Doward L, Nelsen AC, et al. Development of the pulmonary hypertension functional classification self-report: a patient version adapted from the World Health Organization functional classification measure. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):202. <http://doi.org/10.1186/s12955-021-01782-0>. PMID:34429110.
13. Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(3):249-54. <http://doi.org/10.5152/akd.2015.5834>. PMID:25880178.
14. Douwes JM, Hegeman AK, van der Kriek MB, Roofthoof MTR, Hillege HL, Berger RMF. Six-minute walking distance and decrease in oxygen saturation during the six-minute walk test in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2016;202:34-9. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.155>. PMID:26386916.
15. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al, and the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037-99. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000329>. PMID:26534956.
16. Lammers AE, Diller GP, Odendaal D, Tailor S, Derrick G, Haworth SG. Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):141-7. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.169904>. PMID:20930016.
17. WHO: World Health Organization. Classification of pulmonary hypertension [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2025 Jan 15]. Available from: https://www.who.int/health-topics/pulmonary-hypertension#tab=tab_1.
18. Lan NSH, Massam BD, Kulkarni SS, Lang CC. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and treatment. *Diseases*. 2018;6(2):38. <https://doi.org/10.3390/diseases6020038>. PMID:29772649.
19. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>. PMID:12091180.
20. Oliveira AC, Rodrigues CC, Rolim DS, Souza AA, Nascimento OA, Jardim JR, et al. Six-minute walk test in healthy children: is the leg length important? *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(9):921-6. <http://doi.org/10.1002/ppul.22696>. PMID:23169476.
21. Zuk M, Migdal A, Jagiellowicz-Kowalska D, Mazurkiewicz K, Sadel-Wieczorek A, Brzezinska-Rajszyś G. Six-minute walk test in evaluation of children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(4):754-61. <http://doi.org/10.1007/s00246-017-1575-z>. PMID:28239753.
22. Lammers AE, Diller GP, Odendaal D, Tailor S, Derrick G, Haworth SG. Comparison of 6-min walk test distance and cardiopulmonary exercise test performance in children with pulmonary hypertension. *Arch Dis Child*. 2010;96(2):141-7. <http://doi.org/10.1136/adc.2009.169904>. PMID:20930016.
23. Lammers AE, Munnerly E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010;142(2):159-65. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.087>. PMID:19176261.
24. Ulrich S, Hildenbrand FF, Treder U, Fischler M, Keusch S, Speich R, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):49. <http://doi.org/10.1186/1471-2466-13-49>. PMID:23915140.
25. Zöllner D, Siaplaouras J, Apitz A, Bride P, Kaestner M, Latus H, et al. Home exercise training in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(1):191-8. <http://doi.org/10.1007/s00246-016-1501-9>. PMID:27841007.
26. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, Iorio A, Filardi PP, Piepoli MF, et al. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2011;19(5):960-71. <http://doi.org/10.1177/1741826711426635>. PMID:23126000.
27. Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD. B-type natriuretic peptide and amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):259-67. <http://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00620.x>. PMID:22325151.
28. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889. <http://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>. PMID:28775050.
29. Migdał A, Żuk M, Jagiellowicz-Kowalska D, Powichrowska Z, Brzezińska-Rajszyś G. Which functional classification scale is optimal for children with pulmonary hypertension (PAH)? *Pediatr Cardiol*. 2020;41(8):1725-9. <http://doi.org/10.1007/s00246-020-02434-8>. PMID:32772124.
30. Rao S, Daines B, Hosseini O, Test V, Nugent K. The utility of brain natriuretic peptide in patients undergoing an initial evaluation for pulmonary hypertension. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022;12(3):48-52. <http://doi.org/10.55729/2000-9666.1048>. PMID:35711401.
31. Safdar Z. Brain natriuretic peptide response to six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Pulmonary & Respiratory Sciences*. 2019;4(2). <http://doi.org/10.19080/IJOPRS.2019.04.555631>.
32. Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):764-70. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.051>. PMID:14998614.



33. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011;1(2):280-5. <http://doi.org/10.4103/2045-8932.83445>. PMID:21874157.
34. Balkin EM, Olson ED, Robertson L, Adatia I, Fineman JR, Keller RL. Change in pediatric functional classification during treatment and morbidity and mortality in children with pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4):756-64. <http://doi.org/10.1007/s00246-016-1347-1>. PMID:26843461.