

CAPÍTULO 30

AVANÇOS E APLICAÇÕES DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO NA PRÁTICA CLÍNICA

Claudina Mendes Horevicht
Henrique Viviani.

RESUMO

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou diretrizes atualizadas sobre o teste ergométrico ou teste de exercício (TE), com novas informações relacionadas aos exames em população adulta e adequações do exame nas síndromes respiratórias agudas. A ergonomia, nesse caso, não se refere somente ao TE, abrangendo também teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), importante na avaliação cardiorrespiratória e, muitas vezes, na prescrição de exercícios. Realizado em esteiras ou bicicletas ergométricas, o TCPE avalia a resposta do coração, pulmões e músculos durante o exercício físico progressivo. Durante o teste, parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial, consumo de oxigênio, ventilação pulmonar e limiar anaeróbio são monitorados para fornecer uma visão abrangente da capacidade funcional do indivíduo. Especificamente em pacientes com doenças cardíacas, pulmonares ou metabólicas, o TCPE fornece informações sobre a capacidade de exercício, limitações funcionais e respostas cardiovasculares, orientando a reabilitação cardíaca, o tratamento e a gestão da condição. Além disso, é utilizado em pesquisa clínica para investigar a fisiologia do exercício, as respostas adaptativas ao treinamento e os efeitos de intervenções terapêuticas. Avanços tecnológicos têm aprimorado sua precisão e praticidade, permitindo uma análise mais detalhada e acessível da função cardiorrespiratória. Sua capacidade de fornecer uma avaliação abrangente da resposta do corpo ao exercício o torna, portanto, uma ferramenta importante para profissionais de saúde, treinadores e pesquisadores interessados na promoção da saúde e no tratamento de condições médicas relacionadas ao exercício.

Palavras-chave: Teste de esforço cardiopulmonar. Capacidade funcional cardiopulmonar. Reabilitação cardiopulmonar. Doenças cardíacas. Doenças pulmonares

1. PANORAMA GERAL

Nas doenças cardiopulmonares, a intolerância ao exercício é uma característica clínica importante desde os estágios iniciais, se tornando fonte

de sintomas e motivo de encaminhamento médico. A limitação ao exercício é um dos problemas mais incapacitantes vivenciados por pacientes com insuficiência cardíaca (IC), por exemplo¹. Sua quantificação pode ser avaliada por vários métodos, mas uma análise minuciosa dos sistemas orgânicos e das vias envolvidas na resposta fisiológica prejudicada é obtida pela verificação das trocas gasosas do exercício com teste cardiopulmonar de exercício (TCPE). Essa técnica permite examinar minuciosamente as razões da dispneia e da fadiga para diferenciar com precisão distúrbios cardíacos dos pulmonares, otimizar o processo de tomada de decisão e a previsão de resultados e determinar os alvos terapêuticos². Além disso, o TCPE se estabeleceu como uma técnica reprodutível e segura^{3,4}.

A ideia de uma aplicação do TCPE na cardiologia foi introduzida no início da década de 1980, por Weber et al⁵, cujo trabalho permitiu classificar pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) com base no consumo máximo de oxigênio (Vo₂), de A (VO₂ pico >20 ml · kg⁻¹ · min⁻¹) a D (pico de VO₂ <10 ml · kg⁻¹ · min⁻¹) até B (pico de VO₂ < 20 a >15 ml · kg⁻¹ · min⁻¹) e C (pico de VO₂ <15 e 10 ml · kg⁻¹ · min⁻¹). Anos depois, Mancini et al⁶ demonstraram que o VO₂ medido no pico do exercício estratifica o risco de morte cardiovascular em 1 ano em pacientes ambulatoriais com IC avançada. Essas descobertas foram posteriormente validadas e reproduzidas por vários centros laboratoriais, gerando, possivelmente, uma visão paradoxal das aplicações do TCPE até a década de 2000, com uma abordagem paramétrica única focada apenas na IC avançada^{7,8}.

Nas últimas décadas, a utilidade do TCPE tem sido cada vez mais reconhecida, tanto pela extensão do interesse médico às bases fisiológicas de muitas variáveis que eram anteriormente sub-reconhecidas, como pelo alinhamento das evidências para uma abordagem multivariável, incluindo anomalias na ventilação e no seu controle¹. Especificamente na IC, o uso combinado de variáveis levou à geração de algoritmos⁹ e escores de risco¹⁰⁻¹², abrangendo todo o conjunto de estágios da IC. Esse processo foi validado em vários estudos e diretrizes^{1,2,13}, inserindo as variáveis de troca gasosa do exercício como desfecho na avaliação dos efeitos de terapias farmacológicas e em ensaios intervencionistas¹⁴⁻¹⁷.

Juntamente com os principais desenvolvimentos na IC, o papel do TCPE de rotina na cardiologia foi estendido a populações específicas de pacientes, incluindo aqueles com suspeita de doença cardíaca isquêmica, defeitos cardíacos congênitos, doenças valvares, cardiomiopatia hipertrófica, hipertensão arterial pulmonar (HAP) suspeita ou confirmada e hipertensão pulmonar (HP) esquerda¹⁸⁻²³.

2. BICICLETA ERGOMÉTRICA VERSUS ESTEIRA NO TCPE

Durante o TCPE, o paciente, geralmente, anda em uma bicicleta ergométrica ou caminha em uma esteira enquanto respira por meio de uma máscara não reinalante e usa derivações eletrocardiográficas, um manguito

de pressão arterial e um oxímetro de pulso. Ao utilizar o cicloergômetro, ele é submetido a um protocolo de exercícios em rampa, que permite estimar a verdadeira carga de trabalho. O ponto mais importante a favor de uma bicicleta ergométrica é a linearidade na mudança da carga de trabalho. Usando uma esteira, é possível alterar a inclinação e a velocidade, mas não a carga de trabalho em si, de modo que é quase impossível gerar um aumento linear na carga de trabalho²⁴.

Por outro lado, o exercício em esteira pode refletir com mais precisão a experiência de exercício do paciente na vida cotidiana em comparação à bicicleta ergométrica. Uma questão relevante a favor do uso da esteira é a capacidade e o hábito potencialmente limitados de pedalar de alguns sujeitos. Embora o ciclismo seja comum na Europa e na Ásia Oriental, esse não é o caso na América do Norte e do Sul, onde a esteira é utilizada com mais frequência. A esteira também destaca mais prontamente anormalidades cardíacas dependentes da postura, como estenose subaórtica na obstrução da VSVE e insuficiência mitral no prolapso da válvula mitral²⁴.

3. PROTOCOLO DE UM TCPE

O teste começa fácil e fica progressivamente mais difícil até que o paciente se canse, atinja $\geq 90\%$ de sua frequência cardíaca máxima prevista ou, como em qualquer teste de estresse, apresente qualquer outra indicação clínica para interrupção, como arritmias, hipotensão ou sintomas graves, como dispneia, angina, pré-síncope. Embora o TCPE se assemelhe ao teste ergométrico, sua finalidade não é a avaliação diagnóstica de isquemia ou arritmia. Em vez disso, o TCPE estima a condição física razoável ou ruim de um indivíduo e se baseia em parâmetros circulatórios, metabólicos e ventilatórios. Os pacientes são aconselhados a usar roupas confortáveis e devem tentar o máximo que puderem. O protocolo de rampa de exercício selecionado deve permitir uma duração de exercício de cerca de 10 minutos, com um intervalo variando de 8 a 12 minutos^{25,26}.

Isso significa que o aumento da carga de trabalho deve ser personalizado para cada paciente, para atingir a duração do teste. Os dados devem ser registrados respiração por respiração. Para interpretação, a média dos dados geralmente é calculada em intervalos de tempo fixos – normalmente 20 a 30 segundos. Equações de predição são necessárias para permitir a comparação de indivíduos de diferentes gêneros, etnias, idade, altura e peso²⁷. Sabe-se que em indivíduos com sobrepeso e baixo peso, a normalização do peso é obrigatória²⁴. Os pacientes são instruídos a tomar todos os seus medicamentos habituais, incluindo β -bloqueadores, a menos que seja aconselhado de outra forma, a critério do médico supervisor²⁸.

É importante ter em mente que pacientes com IC que não atingem a frequência cardíaca máxima prevista – devido aos medicamentos – podem ter realizado um esforço máximo. Nesse caso, a razão de troca respiratória (RER), calculada como a razão entre VCO₂ e VO₂, é um importante indicador

se um teste de exercício máximo ou próximo do máximo foi realizado. Na realidade, uma RER >1,05 ou ainda melhor >1,10 indica um bom esforço²⁴.

4. PROTOCOLOS DE TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

Existem vários protocolos que podem ser usados tanto com um cicloergômetro quanto com uma esteira. A classificação é baseada na forma como a taxa de trabalho é aplicada^{29,30}:

um protocolo de exercício incremental progressivo (a cada minuto) ou um protocolo de exercício em rampa contínuo (a cada 1 a 2 segundos em forma de rampa). Esses protocolos quase iguais são geralmente aplicados em cicloergômetro – comumente usados na prática clínica;

protocolo de exercícios de múltiplos estágios aplicado em esteira, ou seja, protocolos de Bruce ou Naughton – a cada 3 minutos, com estado estacionário em cada nível;

uma taxa de trabalho constante aplicada em uma esteira ou em um cicloergômetro – a mesma taxa de trabalho, geralmente por 5 a 30 minutos; ou

um protocolo descontínuo, que consiste em curtos períodos (3 a 4 minutos) de exercício com taxa de trabalho constante, separados por períodos de descanso e com cargas progressivamente aumentadas – raramente usado clinicamente.

5. PRINCIPAIS VARIÁVEIS DERIVADAS DE UM TCPE

Apesar das evidências e declarações que apoiam a utilidade do TCPE na prevenção e nos estágios iniciais de diversas doenças cardiopulmonares, os profissionais geralmente não adotaram um portfólio de variáveis que forneça uma visão tridimensional da aptidão cardiorrespiratória com diagnóstico e prognóstico. aplicabilidade e um meio eficaz para avaliar os benefícios terapêuticos³¹. As variáveis do TCPE oferecem informações prognósticas úteis. Muitos gráficos refletem as ineficiências ventilatórias, cardíacas e metabólicas que resultam dos mecanismos fisiopatológicos centrais e periféricos observados em pacientes com doenças cardiopulmonares³²⁻³⁴.

Além das variáveis metabólicas, as ventilatórias são importantes mesmo em pacientes com IC, que geralmente apresentam síndrome restritiva pulmonar, devido à congestão e interação física entre o coração e o pulmão, com comprometimento do aumento do volume corrente induzido pelo exercício e uma limitação do fluxo expiratório³⁴⁻⁴¹. Os seguintes parâmetros são examinados e interpretados ao final do teste:

5.1 TAXA DE TROCA RESPIRATÓRIA

É calculado como a razão entre o pico de produção de VCO₂ e o pico de consumo de VO₂, sendo importante como um indicador se um teste de exercício máximo ou próximo do máximo foi realizado. Exceder um valor RER de 1,05 e ainda melhor 1,15 indica um bom esforço⁴².

5.2 CARGA DE TRABALHO

Representa a carga máxima a que o paciente é submetido durante a sessão de TCPE para produzir trabalho. É referido como um valor absoluto (em watts) e também em relação ao seu valor previsto (%). A carga de trabalho máxima >90% prevista é necessária para indicar um bom esforço⁴³.

5.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA MÁXIMA

O paciente deve atingir $\geq 90\%$ de sua frequência cardíaca máxima prevista para completar um exercício máximo. Embora os pacientes sob medicação cronotrópica às vezes não sejam capazes de atender a esse critério, um exercício máximo pode ser concluído conforme indicado pela interpretação do RER e da carga de trabalho²⁴.

5.4 VO₂ NO PICO DO EXERCÍCIO (PICO VO₂)

É o parâmetro mais importante derivado de um TCPE e ao mesmo tempo é o padrão-ouro para avaliar objetivamente as limitações funcionais em pacientes cardíacos⁴⁴. Pode ser relatado como VO₂ máximo ou VO₂ pico. O VO₂ máximo descreve o maior valor de VO₂ alcançado durante um teste de esforço – média de um período completo de 20 a 30 segundos – podendo ser relatado como um valor absoluto (mL/min) ou indexado pelo peso corporal (mL/min/kg) ou como uma porcentagem do valor previsto (%) normalizado para sexo, idade, altura e peso⁴⁵.

A classificação de Weber caracteriza a resposta do indivíduo ao exercício como normal quando VO₂ >20 mL/min/kg (estágio A), leve a moderadamente prejudicada quando VO₂ \leq 20 mL/min/kg (estágio B), moderada a gravemente prejudicada quando VO₂ \leq 16 mL/min/kg (estágio C) e gravemente prejudicado quando VO₂ \leq 10 mL/min/kg (estágio D). É importante considerar que o valor absoluto do VO₂ máximo é cerca de 10% maior em uma esteira, comparado a um cicloergômetro⁴⁵.

Até hoje, um pico de VO₂ igual ou superior a 14 mL/kg/min continua sendo um limiar prognóstico positivo, com valores mais baixos acarretando um mau prognóstico cardiovascular²⁹. Além disso, as diretrizes de transplante cardíaco relatam que pacientes com IC com valores limite de pico de VO₂ \geq 12 mL/min/kg ou \geq 14 mL/min/kg – tratados ou não tratados com β -bloqueadores, respectivamente – podem ser removidos com segurança da lista de transplantes^{46,47}. Porém, tanto o valor absoluto como o % do valor previsto do VO₂ máximo devem ser relatados e combinados, uma vez que esse último parece mais confiável do que os valores absolutos em pacientes com IC^{44,48,49}.

No documento da European Society of Cardiology sobre o papel do TCPE na estratificação clínica da IC, a obtenção de um pico de VO₂ \geq 18 mL/min/kg em pacientes com ICFER confere um resultado favorável. Isso, no entanto, pode não ser adequado para pacientes individuais específicos, como os muito jovens com ICFER. Nesse grupo, um pico de VO₂ igual a 18

mL/kg/min já pode estar significativamente reduzido, e a integração da porcentagem de pico de VO₂ pode ser útil⁴³.

5.5 INCLINAÇÃO VE/VCO₂

As respostas VE/VCO₂ ao exercício normalmente avaliam a eficiência ventilatória, fornecendo informações sobre a eficácia do VE minuto para uma determinada taxa metabólica. Quando o VE/VCO₂ está elevado, é importante compreender o mecanismo fisiológico subjacente ao aumento do VE em relação à taxa metabólica (aumento do espaço morto e/ou VE alveolar)⁵⁰.

O VE/VCO₂ é o parâmetro ventilatório mais relevante, com papel prognóstico fundamental na IC, hipertensão arterial pulmonar, cardiopatias congênitas e doenças pulmonares (valores normais <34), seja como valor único ou em combinação com outros parâmetros⁵¹. A intervenção terapêutica em doenças cardiovasculares e pulmonares visa melhorar o prognóstico, limitar a morbidade e aumentar a qualidade de vida, todos marcadores associados a valores de pico de VO₂ mais elevados e menores inclinações de VE/VCO₂³¹.

5.6 LIMIAZ ANAERÓBICO OU OUTRO LIMITE VENTILATÓRIO

Alcançado antes do esperado ou na hora certa, o limiar anaeróbico (LA) é importante para avaliar a capacidade aeróbica de um indivíduo para se exercitar. É definido como o VO₂ no momento do início do metabolismo anaeróbico (exercício submáximo), que pode ser determinado usando as concentrações expiradas de oxigênio e dióxido de carbono durante uma sessão de TCPE. Pesquisadores também usaram os termos 1º e 2º LA – também denominados LA e ponto de compensação respiratória, respectivamente – para estabelecer a intensidade do exercício. Considerando que a acidose metabólica impulsiona a VE pulmonar, uma inflexão na concentração de lactato sanguíneo acima dos níveis basais é coincidente com o 1º LA, enquanto no 2º LA, um marcador maior de intensidade de exercício em comparação com o 1º LA, o lactato se acumulou rapidamente no sangue⁵².

Existem 3 métodos derivados do TCPE para detectar o VO₂ no LA³¹:

1. o V-slope, o ponto em que o volume incremental do VCO₂ se torna maior, em comparação com o VO₂, devido ao CO₂ adicional produzido pelo tamponamento do ácido láctico;
2. método de final de expiração de CO₂ (PETCO₂) versus final de expiração de O₂ (PETO 2) – quando ocorre um ponto cinético oposto dessas variáveis com PETO₂ aumentando progressivamente e PETCO₂ diminuindo ligeiramente; e
3. a mudança no padrão do equivalente VE por minuto de oxigênio (VE/VO₂) versus equivalente VE por minuto de dióxido de carbono (VE/VCO₂) – o ponto de aumento contínuo em VE/VO₂ e cinética VE/VCO₂ estável.

Equivalentes ventilatórios (VE/VO_2 , VE/VCO_2) e pressões parciais expiradas ($PETO_2$, $PETCO_2$) representam a resposta ventilatória do metabolismo anaeróbico gerado no nível muscular⁵³. A incapacidade de determinar o LA com qualquer um desses métodos ocorre aproximadamente em 10% dos pacientes com IC e tem um forte papel prognóstico independente³¹.

5.7 PULSO DE OXIGÊNIO

É a relação entre VO_2 e frequência cardíaca e reflete a quantidade de O_2 extraída por batimento cardíaco. O pulso de O_2 fornece uma estimativa das alterações do VS do VE durante o exercício, assumindo que O_2 é máximo e não há anemia ou hipóxia³¹. Um pulso baixo e constante de O_2 com aumento da taxa de trabalho pode ser interpretado como resultado de um VS reduzido e/ou como uma falha na extração adicional de O_2 do músculo esquelético²⁹. No estudo de De Lorenzo et al⁵⁴, o padrão anormal da curva de pulso de O_2 apresentou baixa sensibilidade e valor preditivo negativo para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, uma vez que não estava associado à isquemia miocárdica definida pela cintilografia. Em vez disso, uma curva de pulso de O_2 plana foi relacionada à extensão do defeito de perfusão global, provavelmente refletindo disfunção miocárdica.

5.8 RAZÃO VO_2 /CARGA DE TRABALHO

Observada durante todo o exercício, desperta interesse fisiopatológico, pois mostra o fornecimento de oxigênio aos músculos em atividade. Ela aumenta durante todo o período de exercício adicional em paralelo com o aumento do ATP aeróbico atingindo valores normais (9 a 11 mL/min/W). Valores reduzidos da relação VO_2 versus carga de trabalho implicam em comprometimento da oferta de O_2 ²⁹. Além disso, essa inclinação pode diminuir repentinamente durante o exercício, devido à isquemia cardíaca ou insuficiência mitral⁵⁵.

5.9 CINÉTICA $PETCO_2$

Quando estimado no início da avaliação, o LA e o pico do exercício ajudarão a diferenciar um exercício realizado normalmente de um exercício sob os padrões de IC ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou HAP⁵⁶. Normalmente, o $PETCO_2$ é >33 mmHg no início do exercício, aumenta $>3-6$ mmHg no ponto LA e depois diminui no pico do exercício, logo acima dos valores basais. Na IC e na DPOC, o $PETCO_2$ é <33 mmHg no início do estudo e aumenta menos de 3 mmHg no ponto LA. Porém, o $PETCO_2$ diminui no pico do exercício na IC, enquanto forma um platô na DPOC. Na HAP, o $PETCO_2$ começa bem <33 mmHg no início do estudo e diminui continuamente no ponto LA e no pico do exercício⁵⁰.

5.10 RESERVA RESPIRATÓRIA

Descreve a relação entre a VE do exercício e a capacidade respiratória máxima, estimada pela VE voluntária máxima em repouso³¹. Valores <15% sugerem uma limitação ventilatória e podem ajudar a diferenciar pacientes com IC daqueles com DPOC comórbida⁵⁷.

6. DIFERENÇA ENTRE INSUFICIÊNCIA DO SISTEMA CIRCULATÓRIO OU RESPIRATÓRIO E MÁ CONDIÇÃO FÍSICA

Quando um paciente atinge um pico de VO₂ abaixo do esperado após uma sessão de TCPE, é necessário diferenciar a insuficiência do sistema circulatório/respiratório e má condição física. A insuficiência do sistema circulatório é caracterizada por exaustão, FC_{máx} ~ FC_{máx} prevista, RER ≥1,1, saturação de O₂ >88%, sem limitação ventilatória. Por outro lado, a insuficiência do sistema respiratório é caracterizada por exaustão, FC_{máx} < FC_{máx} prevista, LA > 40% do VO₂ máximo previsto, saturação de O₂ < 88% e limitação ventilatória (FR < 15%, limitação do fluxo expiratório e hiperinflação). Em condições físicas precárias, o VO₂ no LA está moderadamente diminuído (<40% do VO₂ máximo previsto), FC_{máx} ~ FC_{máx} prevista, BR > 15% e % de saturação de O₂ >88%⁵⁰.

7. CAPACIDADE AERÓBICA E PROGNÓSTICO

7.1 APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

A aptidão cardiorrespiratória (ACR) quantificada pelo TCPE emergiu como um dos mais importantes preditores de saúde e resultados cardiovasculares, demonstrando uma associação inversa forte, independente, graduada e com todas as causas, relacionadas a doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade não relacionada a DCV. A associação entre ACR e risco de mortalidade é consistente em todas as faixas etárias (incluindo idosos) e de saúde, em ambos os sexos e em todas as raças. A ACR mais elevada está associada a níveis favoráveis dos principais fatores de risco de DCV, menor prevalência e gravidade da aterosclerose subclínica e menores riscos de desenvolvimento de eventos clínicos⁵⁸.

Evidências epidemiológicas e clínicas demonstram não apenas que a ACR é um preditor de mortalidade potencialmente mais forte do que fatores de risco estabelecidos, como tabagismo, hipertensão, colesterol alto e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mas que a adição de ACR aos fatores de risco tradicionais significa significativamente melhora a reclassificação do risco para resultados adversos, com os indivíduos com perfil de risco mais baixo e mais apto apresentando um risco de mortalidade 4 vezes maior em comparação com os indivíduos mais aptos^{58,59}.

Em um estudo populacional de 4.631 homens e mulheres saudáveis – com idade entre de 20 a 90 anos – que avaliou a associação do VO₂ máximo com o agrupamento de fatores de risco cardiovascular, cada 5

ml de $O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ de prejuízo no VO_2 máximo correspondeu a cerca de 56% mais chances de ter fatores de risco. A obesidade teve o efeito maior, com as mulheres apresentando 67 vezes mais probabilidade e os homens tendo 58 vezes mais probabilidade de estar no quartil mais baixo do pico de VO_2 . Dislipidemia, hipertensão arterial, glicemia elevada e FC de repouso elevada aumentaram em prevalência com a redução do VO_2 pico em ambos os sexos. Mesmo em pessoas consideradas em boa forma, o VO_2 pico foi claramente associado a níveis de fatores de risco com homens com VO_2 pico $>50 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ e mulheres com VO_2 pico $>40 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ tendo o menor número de fatores de risco⁶⁰. Em uma população de adultos jovens (18 a 26 anos), indivíduos com pico de VO_2 mais baixo tiveram 2 vezes mais incidência de fatores de risco para doenças cardíacas em comparação com indivíduos com pico de VO_2 mais alto⁶¹.

7.2 APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA BASAL E RESULTADOS

A importância da quantificação precisa da ACR por meio do TCPE em homens e mulheres aparentemente saudáveis está ganhando cada vez mais reconhecimento por seu valor clínico para avaliar o risco de doenças não transmissíveis e mortalidade, pois fornece informações sobre possíveis anormalidades subjacentes que podem ser indicadores de doença subclínica, que se tratada precocemente pode melhorar o prognóstico^{2,62}.

Estudos de observação transversal avaliaram o valor preditivo de uma medida direta basal da ACR em desfechos com durações de acompanhamento >20 anos, identificando em:

Populações Saudáveis – em uma coorte de 4.527 indivíduos saudáveis e de baixo risco, cada diminuição de $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ no VO_2 pico foi associada a um risco aumentado de 4,3% de desenvolvimento de doença coronariana ao longo de uma década, com resultados semelhantes entre sexos e quase duplicação das taxas de eventos no quartil mais baixo em comparação com o mais alto⁶³. Outro estudo com 4.137 homens e mulheres aparentemente saudáveis revelou que cada aumento de incremento de $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ na ACR foi associado a reduções de 3,3%, 4,6% e 4% em todas as causas, DCV e mortalidade por câncer, respectivamente, com uma duplicação das taxas de mortalidade (triplicando em homens) no grupo com menor ACR em comparação com o mais alto⁶⁴.

DCV – no acompanhamento de 2.812 pacientes em terapia médica padrão que entraram na reabilitação cardíaca, o pico de VO_2 permaneceu um preditor independente de mortalidade por todas as causas e específica por causa cardiovascular em homens e mulheres com cada $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ associado a uma redução de 15% na mortalidade⁶⁵. Kavanaugh et al⁶⁶ relataram uma redução de 9% e 10% na mortalidade cardíaca por $1 ml O_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ de aumento basal no pico de VO_2 em homens e mulheres após reabilitação cardíaca, respectivamente^{66,67}.

Em uma meta-análise de 159.352 pacientes com DCV submetidos a TCPE, a mortalidade por DCV foi reduzida em 73% no grupo com pico de

VO₂ mais alto em comparação com o grupo com VO₂ de pico mais baixo, com uma redução de 5,4% na mortalidade por todas as causas por 1 ml O₂ •kg⁻¹ • aumento mínimo de -1⁶⁸. Em pacientes com fibrilação atrial sintomática, a baixa ACR está associada a remodelamento atrial, comprometimento da hemodinâmica atrial esquerda e disfunção mecânica⁶⁹. Em relação à ACR, o risco de desenvolver fibrilação atrial aumenta quase 6% por 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹, com redução na capacidade de exercício com proteção acentuada observada com níveis crescentes de ACR⁷⁰.

A ACR também está inversamente associada ao risco futuro de arritmias ventriculares graves, independentemente de vários fatores de risco cardiovascular e, como variável contínua, cada aumento de 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹ no VO₂ pico está associado a uma diminuição de 6% no risco de morte cardíaca súbita⁷¹⁻⁷³.

Doença renal – o pico de VO₂ é acentuadamente reduzido na doença renal crônica (DRC) em estágio avançado e demonstrou diminuir de maneira linear graduada com a redução da taxa de filtração glomerular (TFGe) desde os estágios iniciais da DRC, em associação com um aumento progressivo na massa ventricular esquerda e NT- próBNP^{74,75}. Uma meta-análise de estudos de coorte observacionais publicados estudando IRC e DRC revelou que a DRC diminuiu de forma gradativa com o aumento da ACR, com os pacientes com maior ACR apresentando um risco reduzido de 60% em longo prazo de desenvolver DRC⁷⁶. Associações independentes e graduadas inversamente semelhantes entre a ACR e incidência ou gravidade da doença foram relatadas em pacientes com câncer⁷⁷⁻⁸¹, pneumonia^{82,83}, doença hepática gordurosa⁸⁴, depressão⁸⁵ e demência⁸⁶.

7.3 MUDANÇA NA APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E RESULTADOS

Os conceitos atuais da associação de risco de ACR se baseiam em uma avaliação de ACR, indicando que suas alterações são proporcionais às mudanças no risco. A avaliação da mudança na ACR elimina ou reduz a influência genética, sendo influenciada principalmente por fatores modificáveis que afetam os resultados. Estudos avaliaram a magnitude da mudança na ACR em relação ao valor basal necessária para afetar o risco de mortalidade. Em um estudo com 579 homens com 2 estudos seriados de TCPE com 13 anos de intervalo, uma análise multivariada ajustada para idade basal, VO₂ pico, fatores de risco cardiometabólico, tabagismo, nível de proteína C reativa, consumo de álcool, atividade física, status socioeconômico e doença cardíaca isquêmica (DCI) revelou que uma melhoria de 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹ no VO₂ máximo foi associada a uma redução de 9% no risco relativo de mortalidade por todas as causas⁸⁷.

Em um acompanhamento de longo prazo de 683 participantes saudáveis, quando o TCPE foi realizado antes e depois do treinamento físico, houve 6% e 11% menos riscos de mortalidade por 1 ml O₂ •kg⁻¹ •min⁻¹ e melhora no VO₂ pico em homens e mulheres, respectivamente. Aqueles que permaneceram inaptos tiveram um risco 2 vezes maior de mortalidade por

todas as causas em comparação com aqueles que permaneceram aptos e o VO₂ máximo no segundo TCPE foi um preditor mais forte de mortalidade por todas as causas do que o primeiro. Indivíduos que não estavam em forma no início do estudo foram capazes de eliminar a maior parte do risco excessivo de mortalidade aumentando seu nível de condicionamento físico após o treinamento físico⁸⁸.

No acompanhamento de longo prazo de 833 indivíduos saudáveis, quando o segundo TCPE foi realizado com intervalo ≥ 1 ano, cada aumento de $1 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ no VO₂ pico foi associado a um aumento de cerca de 11, 15 e 16% de redução na mortalidade por todas as causas, DCV e câncer, respectivamente, e o segundo TCPE foi considerado um preditor significativamente mais forte de mortalidade por todas as causas do que o primeiro, confirmando que a mudança no prognóstico acompanha de perto a mudança no VO₂ máximo. Essa relação foi reforçada ao considerar a mudança nos fatores de risco tradicionais de DCV. Essas descobertas são promissoras para aqueles identificados como de baixa aptidão, pois sugerem que mesmo pequenas melhorias no VO₂ máximo podem ter um impacto positivo na redução do risco de mortalidade⁸⁹.

Em uma população geral saudável com 2 estudos de TCPE realizados com 10 anos de intervalo, cada um aumentou $1 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ no pico de VO₂ e foi associado a uma razão de chances 5% menor para hipertensão, 8% menor para dislipidemia e 14% menor para síndrome metabólica no acompanhamento, demonstrando que a manutenção do VO₂ máximo está associada a um perfil de risco cardiovascular melhorado⁹⁰. Da mesma forma, em uma análise retrospectiva de 1.561 pacientes cardíacos que completaram a reabilitação cardíaca, a mudança no VO₂ máximo em relação ao valor basal foi altamente preditiva de risco futuro de readmissões por DCV e mortalidade por todas as causas⁹¹.

Em um estudo com 93.060 veteranos – com idades entre 30 a 95 anos – com e sem DCV, 2 avaliações estimadas de ACR em testes tradicionais em esteira foram realizadas com pelo menos um ano de intervalo e acompanhadas por uma média de 6,3 anos. Na categoria de pacientes com a maior diminuição na ACR, cada redução estimada de $1 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ no VO₂ máximo em relação ao valor basal foi associada a um aumento de quase 10% na mortalidade por todas as causas, sendo o aumento do risco de mortalidade menos pronunciado na categoria sem DCV. A partir dessas descobertas, incentivar o paciente a melhorar a ACR em pelo menos 1,0 MET ($3,5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) teria um significado clínico e de saúde pública considerável⁹².

7.4 PICO DE PULSO DE OXIGÊNIO E PROGNÓSTICO

Como o pico de pulso de O₂ é o produto do pico de volume sistólico e do pico de extração periférica e como o volume sistólico é o principal fator de fornecimento de oxigênio, considera-se que os fatores de risco cardiovascular podem influenciar o pico de volume sistólico como um

mecanismo de reduzindo o VO₂ pico. Estudos analisaram dados de resultados com pico de pulso de O₂. Quatro estudos de populações mistas (pacientes saudáveis e com DCV) mostraram um valor preditivo positivo do pico de pulso de O₂ para resultados⁹³⁻⁹⁵, sendo que um deles encontrou melhora significativa na avaliação do risco de mortalidade por DCV além dos fatores de risco convencionais⁹⁴. Também foi possível verificar que o pulso de O₂ é preditivo de resultados, sem, no entanto, fornecer valor adicional sobre o VO₂ máximo⁹⁵, enquanto outro estudo identificou que é preditivo em homens, mas não em mulheres⁹⁶.

8. TCPE NAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS

O TCPE fornece uma avaliação integrada da função cardíaca, pulmonar e metabólica e pode ser usado para identificar a fonte da limitação ao exercício em doenças cardíacas congênitas. Como as medidas do TECP também foram associadas ao desfecho em adultos com cardiopatia congênita, sua avaliação é agora considerada um importante indicador prognóstico e também útil para estratificação cirúrgica nessa população⁹⁷.

9. INTEGRAÇÃO DE TCPE E ECOCARDIOGRAFIA

9.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A ecocardiografia sob estresse (EE) e o TECP podem oferecer informações importantes no diagnóstico diferencial e manejo terapêutico em pacientes que sofrem de dispneia aos esforços em diferentes ambientes clínicos, principalmente em pacientes com queixa de sintomas de IC e doença valvar cardíaca. A combinação CPET-EE pode avaliar de forma não invasiva vários aspectos do sistema cardiovascular, gerando uma análise mais personalizada da via de O₂, que de outra forma seria obtida apenas com monitoramento hemodinâmico invasivo⁹⁸. Neste caso, a abordagem CPET-EE é valiosa na identificação de causas não cardiopulmonares de dispneia, que estão relacionadas com uma extração de oxigênio prejudicada. Estudos demonstraram que a intolerância ao esforço observada na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) e na IC com FEVE média pode estar relacionada a um comprometimento da extração de oxigênio e ao débito cardíaco quase normal⁹⁹⁻¹⁰¹.

Em pacientes com queixa de dispneia aos esforços, especialmente se hipertensos, os estágios iniciais da ICFEP nem sempre podem ser detectáveis pelo único exame ecocardiográfico em repouso, uma vez que a simples quantificação da FEVE, muitas vezes, não consegue prever a capacidade funcional. A combinação da ecocardiografia com speckle-tracking e do TCPE pode fornecer informações adicionais. A deformação longitudinal global (GLS) é reduzida em paralelo com uma resposta de pico de VO₂ reduzida e foi superior à FEVE na identificação de pacientes com VO₂ de pico prejudicado¹⁰². Uma avaliação abrangente e não invasiva da

função diastólica do VE também provou ter um impacto diagnóstico na previsão da capacidade funcional em pacientes com ICFEP^{100,103}.

Como pacientes com pressões de enchimento do VE normais ou mesmo função diastólica do VE normal em repouso podem revelar pressões de enchimento do VE elevadas durante o esforço¹⁰³⁻¹⁰⁷, o teste de esforço diastólico é indicado quando o exame ecográfico em repouso não explica os sintomas de IC ou dispneia, especialmente aos esforços¹⁰³. Uma relação $E/e' > 15$ durante o exercício pode ser considerada um marcador preciso de ICFEP na presença de sintomas cardíacos¹⁰⁸⁻¹¹¹. Conseqüentemente, a combinação dos resultados do TCPE, principalmente a inclinação VE/CO 2 e a relação E/e' no pico de estresse, pode ser altamente demonstrativa de ICFEP¹¹².

Isso é confirmado em pacientes com IC isquêmica, em que a relação E/e' no pico de estresse foi o parâmetro mais útil para identificar intolerância grave ao exercício, conforme indicado pelo consumo máximo de oxigênio $< 14 \text{ mL/kg/min}$ ¹¹³. A abordagem integrada CPET-EE também provou aumentar a estratificação de risco do paciente também na ICFER, devido à possibilidade de estudar diretamente a contratilidade do VE e do VD¹¹⁴.

9.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Devido à complicada relação existente entre as alterações hemodinâmicas desde a condição de repouso até o pico de exercício em pacientes com doença valvar, novos protocolos combinando EE e TCPE podem fornecer informações detalhadas para melhor enfrentar o desafio no desenvolvimento de terapia individualizada ideal. A EE associada ao TCPE pode fornecer informações relevantes sobre a intolerância ao exercício em pacientes assintomáticos com insuficiência mitral hemodinamicamente significativa. A redução do VO₂ pico tem importante valor prognóstico em pacientes com insuficiência mitral significativa, embora os mecanismos subjacentes a essa associação não estejam bem estabelecidos. Nesses pacientes, a EE pode fornecer informações sobre a resposta hemodinâmica ao esforço, medindo a pressão arterial pulmonar média (PAPm), a pressão arterial pulmonar sistólica (PAP), a função sistólica do VD e o débito cardíaco (DC)¹¹⁵.

Foi descoberto que valores reduzidos na reserva vascular pulmonar, medida pela inclinação PAPm/CO, e na reserva contrátil do VD, expressa pela excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE)/alterações de PAPs entre o repouso e o pico de esforço, predizem um pico baixo de VO₂ durante o esforço. Essa associação pode explicar a etiologia da tolerância ao exercício prejudicada em pacientes afetados por insuficiência mitral assintomática, mas significativa. A combinação de baixa reserva vascular pulmonar, reserva contrátil do VD prejudicada e VO₂ de pico baixo também pode orientar o momento ideal para a cirurgia da valva mitral¹¹⁶.

Normalmente, pacientes com estenose mitral (EM) apresentam tolerância reduzida ao exercício que, em alguns casos, é desproporcional em

comparação com a hemodinâmica em repouso. Considera-se que vários fatores possam contribuir para alterar a resposta ao exercício na insuficiência mitral. Na realidade, um pico baixo de FC de exercício (incompetência cronotrópica) e a ausência de um aumento significativo no volume sistólico (reserva contrátil prejudicada), combinados com uma reserva respiratória reduzida (função pulmonar restritiva) têm um impacto crítico na resposta ao exercício na EM¹¹⁵.

Assim, combinando o TCPE com a ecocardiografia é possível identificar os diferentes determinantes da redução da capacidade de exercício e do VO₂ pico, melhorando a seleção dos pacientes para o tratamento direcionado. Laufer-Perl et al¹¹⁶ demonstraram que em pacientes com EM moderada a grave, a função pulmonar restritiva, a incompetência cronotrópica e a reserva contrátil limitada tiveram um impacto maior nos sintomas em comparação com a própria gravidade da EM, conforme expresso pelo gradiente transvalvar e pela área valvar mitral.

9.3 CARDIOMIOPATIAS PRIMÁRIAS

Outra possível combinação do TCPE com a ecocardiografia envolve as cardiomiopatias e, principalmente, o diagnóstico diferencial com o coração do atleta. A ecocardiografia é amplamente utilizada para diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica (CMH), permitindo caracterizar um aumento desproporcional da espessura da parede do VE e uma redução do diâmetro diastólico final do VE¹¹⁷. A espessura máxima da parede variando entre 13 e 15, no entanto, representa uma zona cinzenta que pode ocorrer em 4% dos homens e mais frequentemente em atletas negros. Além disso, a precisão diagnóstica da ecocardiografia é limitada pela falta de pontos de corte claros estratificados por etnia, gênero e tipos de desporto, sendo o TCPE um auxiliar na abordagem ecográfica para diagnosticar adequadamente a CMH em atletas¹¹⁸. O VO₂ max mostrou ser substancialmente reduzido em atletas com CMH do que em atletas saudáveis. Um pVO₂ >50 ml/kg/min ou > 20% acima do VO₂ máximo previsto diferenciou o coração do atleta da CMH¹¹⁹.

9.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Na HAP, um diagnóstico rápido e preciso é fundamental para o sucesso do tratamento. Os sintomas/sinais clínicos podem ser inespecíficos e os fatores de risco nem sempre detectáveis. A ecocardiografia é a ferramenta diagnóstica de primeira linha e as diretrizes recomendam a estimativa não invasiva da PAPs – pela velocidade máxima da regurgitação tricúspide e gradiente de pressão atrioventricular – e a detecção de sinais indiretos de HAP – dilatação do VD e do átrio direito, disfunção sistólica do VD correspondente a uma TAPSE reduzida e anormalidades derivadas do Doppler padrão da via de saída do VD^{120,121}.

O TCPE pode ser complementar e ajudar a identificar pacientes com alterações mais leves e doença tromboembólica crônica. Pacientes com ventilação prejudicada devido à obstrução arterial pulmonar apresentam

gradientes alvéolo-capilares elevados de O₂ e CO₂¹²². Em um relatório retrospectivo, o TCPE foi capaz de identificar HAP tromboembólica crônica, apesar do exame ecográfico normal ¹²³. Em pacientes sintomáticos de dispnéia, a ocorrência de achatamento de $\Delta VO_2 / \Delta t$ taxa de trabalho apresentou um fenótipo funcional significativamente prejudicado, cujos principais determinantes cardíacos são o aumento excessivo de PAPs e a redução de TAPSE¹²⁴.

9.5 DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

No contexto da DAC, a combinação de EE e TCPE, realizada em 110 pacientes, permitiu diferenciar a doença circulatória coronária do descondiçãoamento – ou seja, uma redução na capacidade de resposta do músculo cardíaco que ocorre após longos períodos de ausência de peso e corresponde a uma redução do volume sanguíneo e acúmulo de sangue nas pernas após o retorno às condições normais¹²⁵. Múltiplos parâmetros de troca gasosa obtidos por TCPE foram associados, apesar de baixa sensibilidade, com resposta anormal do volume sistólico derivado do eco-Doppler ao estresse, e a inclinação VE/VCO₂ para a relação VO₂ pico foi o melhor discriminador¹²⁶.

Esses achados indicam que, em pacientes com resultados limítrofes, um EE combinado com TCPE pode ser útil para o diagnóstico de doença arterial coronariana significativa. Além disso, as anormalidades da motilidade parietal derivadas do EE de lesões coronárias isoladas que não sejam da artéria descendente anterior podem exigir esforço especial, devido à má visualização do endocárdio, particularmente quando se trata de lesão significativa da artéria coronária direita. O aumento fisiológico do VO₂ e o platô na resposta da FC durante o TCPE podem ser indicativos de isquemia miocárdica da artéria coronária direita, antecipando anormalidades no ECG¹²⁶.

10. ATUAL CENÁRIO BRASILEIRO

No Brasil, o teste ergométrico ou teste de exercício (TE) é definido, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), como um exame complementar e rotineiro na prática clínica/cardiológica, em que o paciente é submetido a um esforço físico programado e individualizado – com o objetivo de avaliar as respostas clínica, hemodinâmica, autonômica, eletrocardiográfica, metabólica indireta e eventualmente enzimática –, enquanto teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) avalia os parâmetros ventilatórios e a análise dos gases expirados. Ergometria, nesse caso, é um termo que se refere a ambos os testes, que, de forma geral¹²⁷:

- Contribui para o diagnóstico e prognóstico de doenças cardiovasculares, fornecem orientações para a definição das intervenções terapêuticas, auxiliam na adoção de providências relacionadas à prevenção e à prática esportiva, são utilizados nas

- avaliações periciais médicas e fornecem subsídios para o acompanhamento evolutivo de pacientes;
- Apresenta alta reprodutibilidade, excelência reconhecida em termos de custo-benefício e custo-efetividade, são passíveis de realização em todas as regiões do Brasil;
 - É reconhecido e legalmente registrado como área de atuação em ergometria pela Comissão Mista de Especialidades médicas;
 - Tem grande importância como estressor cardiovascular associado aos métodos de imagem em cardiologia, especialmente visando ao diagnóstico e prognóstico da doença cardiovascular isquêmica.

Recentemente, as diretrizes da SBC sobre o TE e TCPE foram atualizadas e publicadas, abordando, de acordo com a entidade, novas informações relacionadas aos exames em população adulta e as necessárias adequações do exame em cenários de síndromes respiratórias agudas¹²⁷.

Considerado uma importante ferramenta de diagnóstico, para estratificação de risco e determinação de prognóstico em pacientes com doença cardíaca conhecida ou suspeita, o TE busca, principalmente, avaliar sintomas esforço-induzidos; determinar capacidade funcional; avaliar o comportamento da pressão arterial e o comportamento da frequência cardíaca; detectar isquemia miocárdica; reconhecer as arritmias cardíacas quanto ao tipo, densidade e complexidade; avaliar o comportamento das canalopatias ao esforço; diagnosticar e estabelecer o prognóstico em determinadas doenças cardiovasculares; avaliar a indicação e os resultados de intervenções terapêuticas; oferecer uma avaliação pré-operatória, assim como da aptidão cardiorrespiratória e do condicionamento físico; contribuir para prescrição de exercícios físicos, inclusive na reabilitação cardiopulmonar; e fornecer subsídios para exames admissionais, periódicos e perícia médica¹²⁷.

Além das indicações gerais, as novas diretrizes fornecem todas as informações necessárias para casos específicos, contraindicações e métodos de realização do TE e TCPE, disponíveis para consulta no link: <https://www.portal.cardiol.br/br/diretrizes>¹²⁷.

REFERÊNCIAS

1. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. EACPR/ AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126:2261–74.
2. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2016;133:e694–711.
3. Barron A, Dhutia N, Mayet J, Hughes AD, Francis DP, Wensel R. Test-retest repeatability of cardiopulmonary exercise test variables in patients with cardiac or respiratory disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:445–53.

4. Skalski J, Allison TG, Miller TD. The safety of cardiopulmonary exercise testing in a population with high-risk cardiovascular diseases. *Circulation* 2012;126:2465–72.
5. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982;65:1213–23.
6. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr., Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778–86.
7. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 577–82.
8. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 1996;94:3176–83.
9. Lim HS, Theodosiou M. Exercise ventilatory parameters for the diagnosis of reactive pulmonary hypertension in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:650–7.
10. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, et al., MECKI Score Research Group. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol* 2013;167: 2710–8.
11. Levy WC, Aaronson KD, Dardas TF, Williams P, Haythe J, Mancini D. Prognostic impact of the addition of peak oxygen consumption to the Seattle Heart Failure Model in a transplant referral population. *J Heart Lung Transplant* 2012;31: 817–24.
12. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:734–41.
13. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al., Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology. Clinician’s guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191–225.
14. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al., RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
15. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar P, et al. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:371–80.

16. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* 2012;5:579–85.
17. Dunlay SM, Allison TG, Pereira NL. Changes in cardiopulmonary exercise testing parameters following continuous flow left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *J Card Fail* 2014;20:548–54.
18. Chaudhry S, Kumar N, Behbahani H, et al. Abnormal heart-rate response during cardiopulmonary exercise testing identifies cardiac dysfunction in symptomatic patients with non-obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2017;228:114–21.
19. Barber NJ, Ako EO, Kowalik GT, et al. Magnetic resonance-augmented cardiopulmonary exercise testing: comprehensively assessing exercise intolerance in children with cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e005282.
20. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, et al. Mitral regurgitation in heart failure: insights from CPET combined with exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:296–303.
21. Coats CJ, Rantell K, Bartnik A, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2015;8:1022–31.
22. Charalampopoulos A, Gibbs JS, Davies RJ, et al. Exercise physiological responses to drug treatments in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2016;121: 623–8.
23. Guazzi M, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing as a diagnostic tool for the detection of left-sided pulmonary hypertension in heart failure. *J Card Fail* 2013;19:461–7.
24. Agostoni P, Dumitrescu D. How to perform and report a cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2019; 288: 107–13.
25. Agostoni P, Bianchi M, Moraschi A, Palermo P, Cattadori G, La Gioia R, et al. Work-rate affects cardiopulmonary exercise test results in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 498– 504.
26. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983; 55: 1558–64.
27. Triantafyllidi H, Benas D, Birba D, Trivilou P, Iliodromitis E. Reference values for aerobic capacity estimated by cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer in a healthy Greek population. *Hellenic J Cardiol*. 2021 Mar–Apr; 62(2): 121–6.
28. Leclerc K. Cardiopulmonary exercise testing: a contemporary and versatile clinical tool. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(2): 161–8.
29. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 211–77.

30. Andersen KL, Shepard RJ, Denolin H, Varnauskas E, Masironi R. Fundamentals of exercise testing. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1971;138.
31. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: what is its value? *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13): 1618–36.
32. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilator response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation.* 2001; 103: 967–72.
33. Levy WC, Maichel BA, Steele NP, Leclerc KM, Stratton JR. Biomechanical efficiency is decreased in heart failure during low-level steady state and maximal ramp exercise. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 917–26.
34. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302: H1050–63.
- 44 Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation.* 1997; 96: 2221–7.
35. Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, et al. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2538–43.
36. Agostoni P, Pellegrino R, Conca C, Rodarte JR, Brusasco V. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol (1985).* 2002; 92: 1409–16.
37. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG. Reduced alveolarcapillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation.* 1995; 91: 2769–74.
38. Puri S, Dutka DP, Baker BL, Hughes JM, Cleland JG. Acute saline infusion reduces alveolar- capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 99: 1190–6.
39. Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, Doria E, Salvioni A, Perego G, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 424–31.
40. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M, Grazi M, Palermo P, Marenzi G. Lack of improvement of lung diffusing capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1600–4.
41. Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW, et al. Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2000; 117: 321–32.
42. Mezzani A, Corrà U, Bosimini E, Giordano A, Giannuzzi P. Contribution of peak respiratory exchange ratio to peak VO₂ prognostic reliability in patients with chronic heart failure and severely reduced exercise capacity. *Am Heart J.* 2003; 145: 1102–7.

43. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(1): 3–15.
44. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA scientific statement: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012; 126: 2261–74.
45. Wagner J, Agostoni P, Arena R, Belardinelli R, Dumitrescu D, Hager A, et al. The role of gas exchange variables in cardiopulmonary exercise testing for risk stratification and management of heart failure with reduced ejection fraction. *Am Heart J.* 2018; 202: 116–26.
46. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation.* 2005; 111: 2313–8.
47. Cattadori G, Agostoni P, Corra U, Di Lenarda A, Sinagra G, Veglia F, et al. Severe heart failure prognosis evaluation for transplant selection in the era of beta blockers: role of peak oxygen consumption. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 5078–81.
48. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 345–52.
49. Florea VG, Henein MY, Anker SD, Francis DP, Chambers JS, Ponikowski P, et al. Prognostic value of changes over time in exercise capacity and echocardiographic measurements in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000; 21: 146–53.
50. Stickland MK, Butcher SJ, Marciniuk DD, Bhutani M. Assessing exercise limitation using cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med.* 2012; 2012: 824091.
51. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004 Feb; 147(2): 354–60.
52. Bentley DJ, Newell J, Bishop D. Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med.* 2007; 37(7): 575–86.
53. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985).* 1986; 60: 2020–7.
54. De Lorenzo A, Da Silva CL, Castro Souza FC, De Souza Leao Lima R. Value of the oxygen pulse curve for the diagnosis of coronary artery disease. *Physiol Res.* 2018 Nov 14; 67(5): 679–86.

55. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1304–13.
56. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2005; 127: 1637–46.
57. Barron A, Francis DP, Mayet J, Ewert R, Obst A, Mason M, et al. Oxygen uptake efficiency slope and breathing reserve, not anaerobic threshold, discriminate between patients with cardiovascular disease over chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail*. 2016; 4: 252–61.
58. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, et al. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J* 2004; 25:1428–1437.
59. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:598–609.
60. Aspenes ST, Nilsen TIL, Skaug E-A, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43:1465–1473.
61. Fernstrom M, Fernberg U, Eliason G, et al. Aerobic fitness is associated with low cardiovascular disease risk: the impact of lifestyle on early risk factors for atherosclerosis in young healthy Swedish individuals – the Lifestyle, Biomarker, and Atherosclerosis study. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13:91–99.
62. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e653–e699.
63. Letnes JM, Dalen H, Vesterbekkmo EK, et al. Peak oxygen uptake and incident coronary heart disease in a healthy population: the HUNT Fitness Study. *Eur Heart J* 2018; 40:1633–1639.
64. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2283–2292.
65. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008; 156:292–300.
66. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002; 106:666–671.
67. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2139–2143.
68. Ezzatvar Y, Izquierdo M, Nunez J, et al. Cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing and mortality in patients with

- cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci* 2021; 10:609–619.
69. Ariyaratnam JP, Mishima RS, Sanders P, et al. Cardiorespiratory fitness and comprehensive atrial remodelling in patients with symptomatic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2023; 20:S316.
70. Faselis C, Kokkinos P, Tsimploulis A, et al. Exercise capacity and atrial fibrillation risk in veterans. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:558–566.
71. Laukkanen JA, M€akikallio TH, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness is related to the risk of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1476–1483.
72. Laukkanen JA, Lavie CJ, Khan H, et al. Cardiorespiratory fitness and the risk of serious ventricular arrhythmias; prospective cohort study. *Mayo Clin Proc* 2019; 94:833–841.
73. Laukkanen JA, Kurl S, Khan H, et al. Percentage of age-predicted cardiorespiratory fitness and risk of sudden cardiac death: a prospective cohort study. *Heart Rhythm* 2021; 18:1171–1177.
74. Hayer MK, Price A, Baig S, et al. Cpx testing detects subclinical cardiac limitation to exercise in early stage CKD. *Heart* 2017; 103:A7–A17.
75. Kirkman DL, Muth BJ, Stock JM, et al. Cardiopulmonary exercise testing reveals subclinical abnormalities in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 25:1717–1724.
76. Kunutsor SK, Isiozor NM, Myers J, et al. Baseline and usual cardiorespiratory fitness and the risk of chronic kidney disease: a prospective study and metaanalysis of published observational cohort studies. *GeroScience* 2023; 45:1761–1774.
77. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, et al. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000432.
78. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:272–278.
79. Vainshelboim B, M€uller J, Lima RM, et al. Cardiorespiratory fitness and cancer incidence in men. *Ann Epidemiol* 2017; 27:442–447.
80. Vainshelboim B, Lima RM, Myers J. Cardiorespiratory fitness and cancer in women: a prospective pilot study. *J Sport Health Sci* 2019; 8:457–462.
81. Ekblom-Bak E, Bojsen-Møller E, Wallin P, et al. Association between cardiorespiratory fitness and cancer incidence and cancer-specific mortality of colon, lung, and prostate cancer among Swedish men. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2321102–e12321102.
82. Kunutsor SK, Laukkanen T, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and future risk of pneumonia: a long-term prospective cohort study. *Ann Epidemiol* 2017; 27:603–605.
83. Jae SY, Heffernan KS, Kurl S, et al. Cardiorespiratory fitness, inflammation, and the incident risk of pneumonia. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2021; 41:199–201.

84. Zinterl I, Ittermann T, Schipf S, et al. Low cardiopulmonary fitness is associated with higher liver fat content and higher gamma-glutamyltransferase concentrations in the general population – “The Sedentary’s Liver”. *Liver Int* 2021; 42:585–594.
85. Willis BL, Leonard D, Barlow CE, et al. Association of midlife cardiorespiratory fitness with incident depression and cardiovascular death after depression in later life. *JAMA Psychiatry* 2018; 75:911–917.
86. M€uller J, Chan K, Myers JN. Association between exercise capacity and late onset of dementia, Alzheimer disease, and cognitive impairment. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:211–217.
87. Laukkanen JA, Zaccardi F, Khan H, et al. Long-term change in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: a population-based follow-up study. *Mayo Clin Proc* 2016; 91:1183–1188.
88. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. The influence of change in cardiorespiratory fitness with short-term exercise training on mortality risk from The Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study. *Mayo Clin Proc* 2019; 94:1406–1414.
89. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, et al. The association between the change in directly measured cardiorespiratory fitness across time and mortality risk. *Prog Cardiovasc Dis* 2019; 62:157–162.
80. Letnes JM, Dalen H, Aspenes ST, et al. Age-related change in peak oxygen uptake and change of cardiovascular risk factors. The HUNT Study. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:730–737.
91. Mikkelsen N, Cadarso-Suarez C, Lado-Baleato O, et al. Improvement in VO₂peak predicts readmissions for cardiovascular disease and mortality in patients undergoing cardiac rehabilitation. *Eur J of Prev Cardiol* 2020; 27:811–819.
92. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and survival in patients with or without cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:1137–1147.
93. Oliveira RB, Myers J, Araujo CGS, et al. Maximal exercise oxygen pulse as a predictor of mortality among male veterans referred for exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:358–364.
94. Laukkanen JA, Araujo CGS, Kurl S, et al. Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25:772–782.
95. Delsart P, Delahaye C, Devos P, et al. Prognostic value of aerobic capacity and exercise oxygen pulse in post-aortic dissection patients. *Clin Cardiol* 2021; 44:252–260.
96. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT, et al. Peak oxygen pulse during exercise as a predictor for coronary heart disease and all cause death. *Heart* 2006; 92:1219–1224.
97. Khan AM, Paridon SM, Kim YY. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:863–72.

98. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey CS, Wagner PD, et al. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: diagnosing and ranking its causes personalized O2 pathway analysis. *Circulation*. 2018;137:148–61.
99. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:286–94.
100. Shimiiaie J, Sherez J, Aviram G, Megidish R, Viskin S, Halkin A, et al. Determinants of effort intolerance in patients with heart failure: combined echocardiography and cardiopulmonary stress protocol. *JACC Heart Fail*. 2015;3:803–14.
101. Pugliese NR, Fabiani I, Santini C, Rovai I, Pedrinelli R, Natali A, et al. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the hemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:828–36.
102. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:217–24.
103. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321–60.
104. Oh KJ, Park SJ, Nagueh FS. Established and novel clinical applications of the diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:444–55.
105. Burgess IM, Jenkins C, Sharman EJ, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with the exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1891–900.
106. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:63–8.
107. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Margonato A. Stress echocardiography in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004;2:11.
108. Schiano-Lomoriello V, Santoro C, de Simone G, Trimarco B, Galderisi M. Diastolic bicycle stress echocardiography: normal reference values in a middle age population. *Int J Cardiol*. 2015;191:181–3.
109. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection

- fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–350.
110. Nedeljkovic I, Banovic M, Stepanovic J, Giga V, Djordjevic-Dikic A, Trifunovic D, et al. Combined exercise stress echocardiography and cardiopulmonary exercise test for identification of masked heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:71–7.
111. Arques S, Roux E, Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:16.
112. van Riel AC, Opotowsky AR, Santos M, Rivero JM, Dhimitri A, Mulder BJ, et al. Accuracy of echocardiography to estimate pulmonary artery pressures with exercise: a simultaneous invasive-noninvasive comparison. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005711.
113. Podolec P, Rubis P, Tomkiewicz-Pajak L, Kopeć G, Tracz W. Usefulness of the evaluation of left ventricular diastolic function changes during stress echocardiography in predicting exercise capacity in patients with ischemic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:834–40.
114. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, et al. During exercise challenge in heart failure: pathophysiology and clinical phenotypes. *JACC Heart Fail*. 2016;4:625–35.
115. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252–89.
116. Utsunomiya H, Hidaka T, Susawa H, Izumi K, Harada Y, Kinoshita M, et al. Exercise-stress echocardiography and effort intolerance in asymptomatic/minimally symptomatic patients with degenerative mitral regurgitation combined invasive-non invasive hemodynamic monitoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e007282.
117. Laufer-Perl M, Gura Y, Shimiaie J, Sherez J, Pressman GS, Aviram G, et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with rheumatic mitral stenosis: combined echocardiography and cardiopulmonary stress protocol. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:622–33.
118. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):353.
119. Sharma S, Elliott PM, Whyte G, Mahon N, Virdee MS, Mist B, et al. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:864–70.

120. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
121. Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G, Reichenberger F, Schulz R, Breithecker A, et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J*. 2012;39:119–24.
122. Serra W, Chetta A, Santilli D, Mozzani F, Dall'Aglio PP, Olivieri D, et al. Echocardiography may help detect pulmonary vasculopathy in the early stages of pulmonary artery hypertension associated with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:25.
123. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 2014;87:379–87.
124. Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Donghi V, Alfonzetti E, Gaeta M, et al. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining DVO2/DVO2 work rate flattening: insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography. *Circ Heart Fail*. 2014;7:782–90.
125. Rozenbaum Z, Khouri S, Aviram G, Gura Y, Sherez J, Man A, et al. Discriminating circulatory problems from deconditioning: echocardiographic and cardiopulmonary exercise test analysis. *Chest*. 2017; 151:431–40.
126. Contini M, Andreini D, Agostoni P. Cardiopulmonary exercise test evidence of isolated right coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2006;113:281–2.
127. Carvalho T, Freitas OGA, Chalela WA, Hossri CAC, Milani M, Buglia S, Precoma DB, et al. Diretriz Brasileira de Ergometria em População Adulta – 2024. *Arq. Bras. Cardiol*. 2024;121(3):e20240110.