

## Teste Cardiopulmonar de Exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação

### Cardiopulmonary Exercise Test: Fundamentals, Applicability and Interpretation

Artur Haddad Herdy<sup>1,2,3</sup>, Luiz Eduardo Fonteles Ritt<sup>4,5</sup>, Ricardo Stein<sup>6,7,8</sup>, Claudio Gil Soares de Araújo<sup>9,10</sup>, Mauricio Milani<sup>11</sup>, Romeu Sérgio Meneghelo<sup>12,13</sup>, Almir Sérgio Ferraz<sup>12</sup>, Carlos Alberto Cordeiro Hossri<sup>14</sup>, Antonio Eduardo Monteiro de Almeida<sup>15,16</sup>, Miguel Morita Fernandes-Silva<sup>17</sup>, Salvador Manoel Serra<sup>18</sup>

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina<sup>1</sup>, São José, SC; Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)<sup>2</sup>, Florianópolis, SC; Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>3</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Hospital Cardíaco Pulmonar da Bahia<sup>4</sup>, Salvador, BA; Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia<sup>5</sup>, Salvador, BA; Serviço de Cardiologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>6</sup>, Porto Alegre, RS; Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>7</sup>, Porto Alegre, RS; Vitta Centro de Bem Estar Físico<sup>8</sup>, Porto Alegre, RS; Instituto do Coração Edson Saad Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>9</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Clínica de Medicina do Exercício, CLINIMEX<sup>10</sup>, Rio de Janeiro, RJ; Clínica Fitcordis Medicina do Exercício<sup>11</sup>, Brasília, DF; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia<sup>12</sup>, São Paulo, SP; Hospital Israelita Albert Einstein<sup>13</sup>, São Paulo, SP; Hospital do Coração (HCOR)<sup>14</sup>, São Paulo, SP; Hospital Universitário Lauro Wanderley e Departamento de Educação Física (UFPB)<sup>15</sup>, João Pessoa, PB; Cardio Lógica Métodos Diagnósticos<sup>16</sup>, João Pessoa, PB; Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School<sup>17</sup>, Boston, MA – USA; Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro (IECAC)<sup>18</sup>, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) vem ganhando importância crescente como método de avaliação funcional tanto no Brasil quanto no Mundo. Nas suas aplicações mais frequentes, o teste consiste em submeter o indivíduo a um exercício de intensidade gradativamente crescente até a exaustão ou o surgimento de sintomas e/ou sinais limitantes. Neste exame se mensura a ventilação (VE), o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), a produção de gás carbônico ( $VCO_2$ ) e as demais variáveis de um teste de exercício convencional. Adicionalmente, podem ser verificadas, em situações específicas, a oximetria de pulso e as alças fluxo-volume antes, durante e após o esforço. A análise integrada dos dados permite a completa avaliação dos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico no esforço, sendo considerado padrão-ouro na avaliação funcional cardiorrespiratória.<sup>1-6</sup>

O TCPE permite definir mecanismos relacionados à baixa capacidade funcional, os quais podem ser causadores de sintomas como a dispneia, correlacionando-os com alterações dos sistemas cardiovascular, pulmonar e musculoesquelético. Também pode ser de grande aplicabilidade na avaliação prognóstica em cardiopatas, pneumopatas e em pré-operatório, além de auxiliar na prescrição mais criteriosa do exercício em sujeitos normais, em atletas, em cardiopatas e em pneumopatas.

Assim como ocorre com o uso clínico, a pesquisa nesse campo também cresce e várias contribuições científicas de

pesquisadores nacionais são publicadas em periódicos de alto fator de impacto.

Sendo assim, o objetivo deste documento é fornecer uma revisão ampla da aplicabilidade do TCPE nas diferentes situações clínicas, bem como servir como guia prático na interpretação desse teste propedêutico.

### Principais variáveis e seus significados

**Consumo de oxigênio ( $VO_2$ ):** constitui o volume de  $O_2$  extraído do ar inspirado pela ventilação pulmonar em um dado período de tempo. Em geral, é expresso ml/min ou L/min (STPD). Na prática, o  $VO_2$  máximo ( $VO_{2max}$ ) pode ser definido como o maior valor atingido, apesar do aumento progressivo da carga aplicada, com o desenvolvimento de um platô na curva do  $VO_2$  em teste de exercício incremental. Na ausência da identificação de um platô, o maior valor obtido no final de um exercício exaustivo é caracterizado como  $VO_2$  de pico que, na prática, é utilizado como o máximo  $VO_2$  medido. Devem-se medir os valores médios nos intervalos de 10 a 60 segundos, dependendo do protocolo (médias de curtos intervalos para protocolos com curtos estágios e médias de intervalos maiores para protocolos com longos estágios). A resposta é influenciada por mecanismo central (cardiovascular e/ou pulmonar) e função periférica (músculo esquelético).<sup>1-6</sup> Os valores de normalidade dependem de diversos fatores, tais como: idade, sexo, peso, altura, nível de atividade física, variabilidade genética e etnia. Diferentes equações para prever os valores normais do  $VO_2$  max ou de pico foram determinadas a partir de populações distintas. Muito embora a equação proposta por Wasserman e Whipp<sup>6</sup> seja a mais frequentemente utilizada, uma equação nacional<sup>7</sup> parece ser mais apropriada para brasileiros.

O  $VO_2$  pico (termo que será utilizado como sinônimo de  $VO_{2max}$  ao longo deste texto) é considerado anormal quando abaixo de 85% do percentual do predito.<sup>6</sup> Ele tem sido utilizado como marcador universal<sup>1-3,5</sup> capaz de refletir amplamente a severidade da doença em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica (MCH), doença

### Palavras-chave

Teste de Esforço; Exercício, Avaliação; Medidas de Volume Pulmonar; Consumo de Oxigênio.

#### Correspondência: Artur Haddad Herdy •

Instituto de Cardiologia de Santa Catarina – Rua Newton Ramos 91 – 601-A. CEP 88015-395, Centro, Florianópolis, SC – Brasil.

E-mail: aherdy@cardiol.br, arherdy@cardiosport.com.br

Artigo recebido em 10/01/16; revisado em 15/02/16; aceito em 19/02/16.

DOI: 10.5935/abc.20160171

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar restritiva, bem como o grau de condicionamento físico.<sup>1-5,8</sup> O  $VO_2$  medido no limiar ventilatório 1 ou limiar anaeróbico (LA) é determinado pelo momento em que passa a haver um aumento não linear da ventilação pulmonar (VE) em relação ao  $VO_2$ . Do ponto de vista fisiológico, o LA representa o limite superior de cargas de trabalho durante determinado exercício, que podem ser sustentadas ao longo de um período prolongado, sem elevação progressiva do lactato sanguíneo e consequente hiperventilação pulmonar.<sup>6</sup> Os valores relativos ao  $VO_2$  pico e ao LA são influenciados pela predisposição genética, presença de doenças, forma de exercício e tipo de treinamento aeróbico realizado. Os valores médios normais de LA esperados para adultos estão em torno de 40 a 65% do  $VO_2$  pico.<sup>6</sup> Os valores do LA são considerados de grande valor para prescrição do exercício de forma individualizada, assim como para o diagnóstico de anemia, descondição físico, miopatias e cardiopatias, quando observados valores abaixo do predito.<sup>2-6</sup>

**Ventilação pulmonar (VE):** É o resultado, expresso em litros por minuto, do volume de ar que se move para dentro e para fora dos pulmões. É determinado pelo produto da frequência respiratória e o volume de ar expirado a cada ciclo (volume de ar corrente). Em repouso, são ventilados 7 a 9 ml/min, mas em atletas tal valor pode chegar a 200 ml/min no esforço máximo.<sup>6</sup> A ventilação tem um incremento contínuo durante o esforço progressivo no TCPE e sofre aumentos adicionais influenciados pelo metabolismo anaeróbico resultante do acúmulo de ácido láctico bem definido no primeiro e segundo limiares. A ventilação periódica (ou oscilatória) é definida como padrão oscilatório em repouso que persiste em  $\geq 60\%$  do esforço com uma amplitude  $\geq 15\%$  comparada aos valores médios de repouso.<sup>9</sup> Reflete a severidade e pior prognóstico na IC.<sup>3-5</sup>

**Quociente respiratório ou Razão de trocas respiratórias (R):** Expressa a relação entre a produção de  $VCO_2$  e o  $VO_2$  ( $VCO_2/VO_2$ ). Na atualidade, é o melhor indicador não invasivo de esforço máximo (ou quase máximo). Valores acima de 1,0 já podem refletir esforço intenso, mas aqueles  $\geq 1,10$  são buscados no TCPE e têm sido aceitos como parâmetro de exaustão ou quase exaustão.<sup>3,7</sup>

**Equivalentes ventilatórios de oxigênio ( $VE/VO_2$ ) e dióxido de carbono ( $VE/VCO_2$ ):** são as razões entre a taxa ventilatória instantânea e a taxa de captação de  $O_2$  ( $VE/VO_2$ ) e liberação de  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ). Ambos declinam os seus valores a partir do repouso até níveis submáximos de exercício, com o  $VE/VO_2$  atingindo valores mínimos antes do LA, quando ocorre sua subida progressiva, ocasionada pelo aumento da ventilação para eliminar a produção extra de  $CO_2$ . Tal ação resulta no tamponamento do lactato pelo bicarbonato sanguíneo.<sup>6</sup> Posteriormente, observamos uma elevação do  $VE/VCO_2$  (ponto de compensação respiratória – PCR ou Limiar Ventilatório 2) resultante do aumento ventilatório (alcalose respiratória compensatória) em resposta à redução do PH sanguíneo pelo acúmulo progressivo do ácido láctico em nível muscular.<sup>6</sup> O  $VE/VO_2$  reflete a necessidade ventilatória para um dado nível de consumo de  $O_2$ , portanto, apresenta-se como índice da eficiência ventilatória. Pacientes com relação inadequada entre a ventilação e a perfusão pulmonar (aumento do espaço

morto fisiológico) ventilam ineficientemente e têm altos valores para o  $VE/VO_2$  (e.g. doença pulmonar e IC).<sup>6</sup> Valores de pico acima de 50 têm sido úteis no diagnóstico de pacientes com suspeita de miopatia mitocondrial.<sup>10</sup> Já o  $VE/VCO_2$  representa a necessidade ventilatória de eliminar uma determinada quantidade de  $CO_2$  produzido pelos tecidos em atividade, sendo influenciado pela pressão parcial de gás carbônico ( $PaCO_2$ ). Outra variável chamada  $VE/VCO_2$  slope (inclinação) é a relação entre a VE, plotada no eixo Y e a  $VCO_2$  no eixo X, ambas mensuradas em L/min. O  $VE/VCO_2$  slope pode ser determinado em testes submáximos.<sup>11</sup> Está relacionado à presença de alterações na relação ventilação-perfusão ou hiperventilação. Reflete amplamente a gravidade e o prognóstico em pacientes portadores de IC, hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, DPOC e doença pulmonar restritiva.<sup>1,3-5,8,11,12</sup>

**Pressão expirada de  $CO_2$  (PET  $CO_2$ ):** reflete a ventilação – perfusão dentro do sistema pulmonar e, indiretamente, a função cardíaca.<sup>6</sup> Seu valor varia de 36 mmHg a 42 mmHg, com elevações de 3 a 8 mmHg durante exercício de intensidade média a moderada, atingindo o ponto máximo com queda subsequente, decorrente do aumento da VE, caracterizando o PCR.<sup>1</sup> Valores anormais podem representar a gravidade da doença em pacientes portadores de IC, MCH, hipertensão pulmonar, DPOC e doença pulmonar restritiva.<sup>3-6,8,12</sup>

**Pulso de oxigênio (Pu $O_2$ ):** É a relação entre o  $VO_2$  (ml/min) e FC (bat/min). O seu significado é mais bem compreendido quando se observa a equação de Fick:  $VO_2 = FC \times \text{volume sistólico (VS)} \times \text{diferença arteriovenosa de oxigênio (Dif A-V } O_2)$ . Considerando que a Dif A-V  $O_2$  em muitas situações clínicas não se modifica expressivamente no exercício incremental, o Pu $O_2$  representa o VS e, de certa forma, o desempenho ventricular esquerdo. Portanto,  $VO_2 \cong FC \times VS$  ou  $VO_2/FC \cong VS$ . Em algumas circunstâncias, a análise da morfologia da sua curva auxilia no diagnóstico de disfunção ventricular e isquemia miocárdica esforço-induzida importante.<sup>1,3-6</sup>

**Reserva ventilatória (VE/VVM):** representa a relação entre a ventilação máxima de exercício (VE) e a ventilação voluntária máxima (VVM) em repouso, ambas variáveis em ml/min. Equações de predição da VVM podem ser utilizadas (eg. Volume Expiratório Forçado em um segundo –  $VE_{F1} \times 40$ ), embora possa ser diretamente medida na espirometria pré-teste. O valor de normalidade é acima de 0,20. Todavia, tanto em atletas quanto quando se realizam exercícios extenuantes, uma maior fração da reserva ventilatória pode ser utilizada de maneira fisiológica. É útil no diagnóstico diferencial de dispneia relacionado ao mecanismo pulmonar.<sup>6</sup>

**Relação  $\Delta VO_2/\Delta WR$ :** relação entre o  $VO_2$  (eixo y em mL/min) e a carga de trabalho (eixo x em Watts), mensurada somente durante exercício em cicloergômetro com protocolo de rampa, cujo valor é incrementado de forma linear progressiva até o esforço máximo. Tem utilidade diagnóstica em pacientes com suspeita de isquemia miocárdica com disfunção ventricular esquerda aos esforços. O valor normal para adulto é de 9 mL/min/W (sendo o limite inferior aceito de 8,6 mL/min/W).

**Outras variáveis:** o valor mínimo do  $VE/VO_2$  é denominado Ponto Ótimo Cardiorrespiratório (POC).<sup>13</sup>

Essa é uma variável submáxima que reflete a melhor integração entre os sistemas respiratório e cardiovascular. Embora seja de fácil determinação, ainda são necessários mais estudos para determinar sua aplicabilidade clínica e seu significado prognóstico. A inclinação da eficiência da captação do oxigênio - oxygen uptake efficiency slope (OUES) foi amplamente estudada e é medida pela relação entre o  $\text{VO}_2$  e o logaritmo na base 10 da VE. O OUES fornece informação sobre a gravidade da IC.<sup>14</sup> Assim como o  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope não requer que o teste seja máximo para sua obtenção. Já o  $T_{1/2}\text{VO}_2$  é o tempo necessário para queda de 50% do  $\text{VO}_2$  medido no pico do esforço (a partir do início da recuperação) até o terceiro minuto na recuperação. Ele diminui com o treinamento físico e seu aumento está associado negativamente ao prognóstico de pacientes com IC.<sup>15</sup> A Potência Circulatória por sua vez, é produto da pressão arterial sistólica (PAS) pico pelo  $\text{VO}_2$  pico e a Potência Ventilatória é PAS pico dividida pelo  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope. Ambas têm valor prognóstico na IC.<sup>16</sup> Por fim, a associação do TCPE com medida do débito cardíaco e VS, através da análise hemodinâmica não invasiva (impedanciocardiografia -ICG), poderá contribuir com variáveis como  $\Delta\text{Q}/\Delta\text{VO}_2$  slope na avaliação da DAC, IC e de algumas miopatias.<sup>10</sup>

### Avaliação funcional e prescrição de exercícios aeróbicos baseadas no TCPE

O TCPE é considerado o melhor método para avaliar o desempenho aeróbico e, principalmente, subsidiar a prescrição de exercícios aeróbicos.<sup>17,18</sup> Consideradas indicações classe IIa - prescrição otimizada de exercício em indivíduos normais, cardiopatas e pneumopatas que vão iniciar programa de exercícios regulares e classe IIa - em atletas<sup>1</sup> - tais indicações, com esses propósitos, são ainda pouco exploradas pelo cardiologista clínico.

Por meio da análise conjunta dos gases expirados, do trabalho e/ou esforço realizado e do comportamento de variáveis hemodinâmicas, com destaque para a frequência cardíaca (FC), pode-se obter uma avaliação funcional mais completa. Dessa forma, é possível se delinear um programa de exercícios aeróbicos mais preciso e individualizado. Em indivíduos aparentemente saudáveis que se engajam em esportes aeróbicos de moderada a alta intensidade, a avaliação pelo teste traz ganhos na qualidade da prescrição e no desempenho esportivo.<sup>18</sup> Em cardiopatas e atletas de alto desempenho, esses benefícios já são amplamente estabelecidos. Erros de prescrição, em tais indivíduos, tanto para menos quanto para mais, podem impactar negativamente nos resultados esperados de um programa de treinamento.

Sucintamente, para a prescrição de exercícios aeróbicos, as informações mais relevantes obtidas no TCPE são a FC e a intensidade do esforço na qual ocorrem os limiares ventilatórios, em especial, o LA ou primeiro limiar.<sup>19</sup> A intensidade de esforço no qual ocorre esse limiar caracteriza o mais alto nível submáximo tolerado, por um dado indivíduo, por longos períodos de tempo. Como essa intensidade de esforço varia até mesmo entre dois indivíduos com idêntica capacidade funcional máxima (e até mesmo com valores

similares de  $\text{VO}_2$  máximo medido), a sua determinação precisa, pelo TCPE, sofisticada e aprimora a qualidade da prescrição do exercício aeróbico. Em termos práticos, utilizam-se os valores de FC em diferentes momentos do TCPE máximo para estabelecer as bases de uma prescrição mais objetiva. Mais comumente, são considerados os valores de FC em repouso com o indivíduo deitado (FC Rep), a FC máxima (FC max) e a FC do LA, além da FC no PCR e aquela observada no ponto em que  $R = 1$ . Tradicionalmente, são prescritos exercícios guiados pela intensidade relativa às FC, mas podem-se utilizar também as cargas referentes aos limiares e ao esforço máximo.<sup>1,20</sup> Quando o objetivo é treinar até uma intensidade subjetiva moderada que se possa sustentar por longos períodos, limitamos ao LA. Entre o LA e o PCR temos um esforço mais intenso, mas, em geral, ainda tolerado por períodos prolongados, com amplas variações individuais. Por fim, temos o exercício realizado acima do PCR, o qual é muito intenso e bem mais difícil de sustentar, que pode ser intervalado (alternado por períodos de repouso ou de algum tipo de exercício de intensidade leve à moderada).<sup>20</sup>

Existem inúmeros protocolos que podem ser utilizados tanto em indivíduos saudáveis quanto em portadores das mais diversas patologias.<sup>21</sup> Nesse cenário, são frequentes as prescrições delineadas para um exercício aeróbico em ritmo constante (caminhada ou corrida) ou exercício aeróbico intervalado, podendo incluir, ou não, uma participação anaeróbica mais importante, na qual há alternância de ritmos ou intensidades de esforço (e.g. alternar andar e correr, caminhadas ou pedaladas em subidas e descidas, jogos desportivos com bola e aulas de *spinning*, entre outros).

No entanto, a qualidade dessa prescrição, baseada em FC derivada do TCPE, depende de alguns fatores. Em primeiro lugar, é muito conveniente que o TCPE tenha sido realizado em protocolo de rampa, com duração igual ou superior a oito minutos, utilizando-se o ergômetro mais similar ao exercício aeróbico realizado pelo indivíduo (cicloergômetro para ciclistas, esteira rolante para corredores). Protocolos mais longos tendem a permitir uma maior diferenciação e precisão na identificação da intensidade do esforço que corresponde aos limiares. Por outro lado, é importante reconhecer que os dados colhidos durante um TCPE realizado em uma sala climatizada podem se mostrar diferentes daqueles obtidos em uma caminhada ou pedalada, ou ainda corrida de longa duração (mais de 45 minutos), ao ar livre e com condições climáticas mais adversas, nas quais o fenômeno do *cardiovascular drift*<sup>22</sup> faz com que a FC não atinja um platô e continue aumentando lentamente, apesar da manutenção da mesma intensidade de esforço. Mas naqueles pacientes em uso de dispositivos controladores de FC, ou que usam regularmente medicações de ação cronotrópica negativa, cuidados específicos devem ser tomados para que essa prescrição controlada pela FC, obtida no TCPE, possa permanecer válida. O caso mais óbvio é o dos pacientes que fazem uso de  $\beta$ -bloqueadores em dose diária única, os quais levam a FC de exercício variar de acordo com o intervalo entre a tomada do medicamento e a realização do exercício propriamente dito.<sup>23</sup> Para que esse efeito cronofarmacológico seja minimizado, o ideal,

para tais pacientes, é realizar o TCPE no horário mais típico de exercício regular. Em portadores de marcapasso, ressinchronizadores e fibrilação atrial, a mensuração da FC por frequencímetros fica dificultada. Nesses indivíduos, bem como em alguns atletas, nos quais a intensidade do treinamento é baseada na carga ou velocidade, podemos prescrever o exercício baseado nas velocidades ou cargas relativas aos limiares. Alguns estudos sugerem que a carga relativa ao  $R = 1$  tem a melhor correlação com máximo esforço em equilíbrio metabólico.<sup>24</sup>

Finalmente, outras variáveis potencialmente relevantes podem ser obtidas com a análise de gases expirados, inclusive algumas que não exigem esforço máximo, como a análise da eficiência mecânica e o ponto ótimo cardiorrespiratório,<sup>13</sup> o que amplia ainda mais o valor do TCPE na prescrição de exercícios primariamente aeróbicos.

### TCPE na insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma síndrome sistêmica, na qual a redução da capacidade funcional é uma das principais características. O déficit cardiovascular tem influência direta em outros órgãos e sistemas como o pulmonar, renal e no músculo esquelético. O TCPE é considerado o “padrão ouro” para avaliação funcional de pacientes com ICC, propiciando informações diagnósticas e prognósticas derivadas da medida direta do  $VO_2$ ,  $VCO_2$  e VE. Adicionalmente, a relação entre as variáveis  $VE/VO_2$ ,  $VE/CO_2$ ,  $VCO_2/VO_2$  ou R, além dos pontos metabólicos LA e PCR são, todos eles, parâmetros úteis que servem para indicar com acurácia a capacidade aeróbica máxima, quantificar a restrição funcional, mensurar a resposta à terapia farmacológica e orientar a prescrição de treinamento físico.

As diretrizes nacionais da Sociedade Brasileira de Cardiologia para manejo de pacientes com ICC trazem o TCPE como indicação classe I na avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco ou na avaliação dos mecanismos de dispneia. A utilização do TCPE é indicação classe IIa para prescrição de exercício, assim como para avaliar gravidade, prognóstico e as respostas a intervenções terapêuticas em ICC.<sup>25,26</sup>

A resposta ao TCPE do paciente com ICC se caracteriza por:  $VO_2$  reduzido, LA < 40% do  $VO_2$  máximo predito,  $PUO_2 < 85\%$  e em platô,  $VE/VCO_2$  aumentado, OUES reduzido, reserva ventilatória ampla e saturação de  $O_2$  geralmente normal.<sup>2</sup> O  $VO_2$  pico é a medida específica e direta da capacidade funcional. Diversos estudos demonstraram sua capacidade independente de prognóstico em ICC. De acordo com a diretriz nacional de transplante cardíaco, um  $VO_2$  pico abaixo de 10 mL/kg/min é indicação classe I para o procedimento, sendo indicação classe IIa quando o  $VO_2$  pico está abaixo de 12 mL/kg/min (naqueles em uso de betabloqueador) ou abaixo de 14 mL/kg/min, principalmente naqueles com outros critérios de gravidade (exemplo:  $VE/VCO_2 slope > 35$ ).<sup>27</sup> Weber et al.<sup>28</sup> criaram uma classificação dos resultados do  $VO_2$  pico: classe A =  $VO_2 > 20$  mL/kg/min; classe B =  $VO_2$  entre 16-20 mL/kg/min; classe C =  $VO_2$  entre 10-15 mL/kg/min e classe D =  $VO_2 < 10$  mL/kg/min.

Vale ressaltar que, para se ter acurácia no valor prognóstico do  $VO_2$  pico, faz-se necessário que o exame cumpra os requisitos de uma prova máxima (proposto para IC:  $R > 1,05$ ).

Outras importantes variáveis medidas pelo TCPE que apresentam valor adicional e independente para prognóstico na ICC são:  $VE/VCO_2 slope$ , OUES,  $T_{1/2} VO_2$ , recuperação da FC no primeiro minuto pós-esforço, presença de ventilação periódica, comportamento do  $PeT CO_2$  e do  $PUO_2$ .

Chua et al.<sup>29</sup> avaliaram pacientes com ICC utilizando o TCPE e verificaram que pacientes com  $VE/VCO_2 slope > 34$  corriam maior risco de hospitalização por descompensação, assim como de óbito. Outros autores<sup>30-32</sup> também avaliaram o valor prognóstico do  $VE/VCO_2 slope$  na ICC demonstrando ser essa uma variável de ótimo valor independente, até maior que o próprio  $VO_2$  pico, sendo importante naqueles pacientes que atingem apenas esforços submáximos. Na população de ICC por doença de Chagas, Ritt et al.<sup>33</sup> verificaram que o melhor ponto de corte para pior prognóstico dessa variável foi acima do  $VE/VCO_2 slope > 32,5$  - portanto mais precoce que o dos estudos de outras etiologias. Arena et al.<sup>34</sup> publicaram as classes ventilatórias baseadas no valor do  $VE/VCO_2 slope$ : classe I  $VE/VCO_2 \leq 29,9$ ; classe II entre 30-35,9; classe III entre 36-44,9; classe IV  $\geq 45$ . Em 2 anos, a sobrevida livre de eventos (morte, transplante ou implante de assistência ventricular) para as classes I-IV foram, respectivamente, 97,2%; 85,2%; 72,3% e 44,2% ( $p < 0,0001$ ). Analisando uma população de pacientes avaliados por TCPE para transplante cardíaco, Ferreira et al.<sup>35</sup> encontraram o ponto de corte  $\geq 43$  para o  $VE/CO_2 slope$  como sendo o ideal para se determinar a indicação de transplante cardíaco. O uso do  $VE/VCO_2 slope$  como critério para seleção de candidatos a transplante foi capaz de reclassificar corretamente 18,3% mais pacientes que os critérios clássicos baseados no  $VO_2$  pico ( $p < 0,001$ ).<sup>35</sup>

O OUES também apresenta valor prognóstico independente. Inicialmente, Baba et al.<sup>36</sup> descreveram o comportamento dessa variável, a qual, subsequentemente, teve seu ponto de corte e valor prognóstico independente avaliado por outros autores. Um ponto de corte  $< 1,47$  L/min determina um grupo de maior gravidade em ICC.<sup>37,14</sup>

O  $T_{1/2} VO_2$  é identificado em pacientes com ICC. Groote et al.<sup>38</sup> verificaram as medidas dessa variável em pacientes com  $VO_2 \geq 15$ , entre 10,1-14,9 e  $\leq 10$  mL/kg/min. Os autores encontraram, respectivamente  $T_{1/2} VO_2$  de,  $108 \pm 44,6$ ;  $137 \pm 58,7$ ;  $176 \pm 75$  segundos.<sup>38</sup> Em pacientes sem cardiopatia o  $T_{1/2} VO_2$  é, geralmente,  $< 90$  segundos.<sup>39</sup>

A cinética de recuperação da FC (RFC) é um marcador prognóstico já bem estabelecido em pacientes com DAC<sup>40</sup> e está relacionada a alterações no balanço autonômico após o esforço. Na ICC também é um fator independente de mortalidade, mesmo em pacientes em uso de betabloqueador.<sup>41</sup> O ponto de corte estabelecido para essa população foi  $\leq 16$  batimentos/minuto em um protocolo de recuperação ativa (*Hazard Ratio* 4,6 IC 95%: 2,8-7,5;  $p < 0,001$ ). Sua utilidade clínica foi avaliada em pacientes na zona intermediária do  $VO_2$  pico para indicação de transplante ( $VO_2$  entre 10,1-13,9 mL/kg/min). Neles, a análise da RFC agregou valor ao  $VO_2$  pico e ao  $VE/VCO_2 slope$ . Aqueles com

RFC e  $VE/VCO_2$  slope alterados tiveram um prognóstico comparável àqueles com  $VO_2 < 10$  mL/kg/min.<sup>42</sup>

A presença de oscilações amplas da ventilação durante o esforço é relacionada à ocorrência de eventos cardiovasculares e óbitos em pacientes com ICC. Esse padrão, análogo ao padrão de Cheyne-Stoke, quando ocorre no esforço, recebe o nome esforço recebeu o nome de ventilação periódica. A ocorrência de ventilação periódica ao esforço (caracterizada por uma variação da amplitude  $> 5$  L/min por ao menos 3 ciclos) esteve relacionada a uma chance de até 3 vezes maior de mortalidade em pacientes com ICC (*Hazard Ratio* 2,97 IC 95% 1,34 - 6,54;  $p < 0,007$ ).<sup>9,43,44</sup> A presença de ventilação periódica agregou risco em pacientes com  $VO_2$  pico reduzido e  $VE/VCO_2$  slope elevado.<sup>45</sup>

A  $PET CO_2$  em repouso é outro índice que reflete a dinâmica de trocas pulmonares e difusão do  $CO_2$  em nível alveolar. Valores médios  $< 33$  mmHg após 2 minutos em repouso foram correlacionados de forma independente com pior prognóstico e maior mortalidade em ICC (*Hazard Ratio* 2,17 IC 95% 1,48-3,19;  $p < 0,001$ ).<sup>46</sup>

O  $PuO_2$  pode ser analisado quanto ao seu valor absoluto, assim como quanto ao seu comportamento no esforço. Um comportamento em platô está, por vezes, relacionado a um aumento insuficiente do VS ao esforço. Um  $PuO_2 < 85\%$  do predito correlaciona-se de forma independente com eventos cardiovasculares maiores na ICC. Em pacientes com  $VO_2$  pico  $< 14,3$  mL/kg/min e  $PuO_2 < 85\%$  do predito houve mortalidade mais elevada do que naqueles com somente um dos dois alterados (*Hazard Ratio* 4,76 versus 2,31, respectivamente). O  $PuO_2$  foi ainda capaz de reclassificar o risco de pacientes em zona intermediária de  $VO_2$  pico para transplante (10-14 mL/kg/min). Em pacientes nessa zona com  $PO_2 < 85\%$  houve mortalidade semelhante à daqueles com  $VO_2 < 10$  mL/kg/min.<sup>47</sup>

Pelo exposto, cada variável do TCPE se correlaciona com a interação da IC com outro órgão ou sistema. Assim, a análise combinada dessas variáveis tem a capacidade de gerar uma melhor estratificação de risco a esses pacientes. As variáveis do TCPE podem ser combinadas em escores de risco na ICC. Levy et al. demonstraram que a adição dos dados do  $VE/VCO_2$  slope ao escore de prognóstico de Seattle, por exemplo, foi capaz de melhorar a capacidade de discernir prognóstico de tal escore, tendo reclassificado 40% dos pacientes para uma categoria de risco mais apropriada ( $p = 0,002$ ).<sup>48</sup>

Para fins de determinar significância prognóstica do TCPE na ICC, Cahalin et al. realizaram uma metanálise dos estudos publicados até a época (2013) e calcularam as razões de chance ("OR") para cada variável prognóstica. As razões de chance para as principais variáveis prognósticas avaliadas ( $VO_2$  pico,  $VE/VCO_2$  slope, OUES e ventilação periódica) foram, respectivamente, 4,10 (IR 3,16-5,33); 5,40 (IR 4,17-6,99); 8,08 (IR 4,19-15,58); 5,48 (IR 3,82-7,86).<sup>49</sup>

Para aqueles que não lidam diariamente com o TCPE, a avaliação de cada variável pode se tornar algo pouco prático. Nesse sentido, Myers et al.<sup>50</sup> desenvolveram um escore que combina as informações das principais variáveis do exame em um número. São atribuídos pontos às variáveis  $VE/VCO_2$  slope ( $\geq 34$ ) - 7 pontos, RFC ( $\leq 6$  batimentos/minuto) -

5 pontos, OUES ( $\leq 1,4$ ) - 3 pontos,  $PET CO_2$  ( $< 33$  mmHg) - 3 pontos,  $VO_2$  pico ( $\leq 14$  mL/kg/min) - 2 pontos. O escore varia de 0 a 20, tendo como referência o grupo 0-5. Os demais se correlacionaram, de forma crescente, com risco de morte/transplante ou implante de dispositivo de assistência ventricular: 6-10 (*Hazard Ratio* 2,74 IC 95% 2,16-3,48;  $p < 0,001$ ), 11-15 (*Hazard Ratio* 4,6 IC 95% 3,55-5,98;  $p < 0,001$ ) e  $> 15$  (*Hazard Ratio* 9,25 IC 95% 5,75-14,88;  $p < 0,001$ ). Em 3 anos, a mortalidade para pacientes com escores  $> 15$  foi de 12,2%, contrastando com 1,2% naqueles com escore  $< 5$ . Em uma análise recente<sup>51</sup> esse escore foi aplicado em pacientes na classe B de Weber (análoga à classe NYHA II). No seguimento de 3 anos, pacientes com escore  $\geq 10$  tiveram sobrevida livre de eventos equivalente a de pacientes em classe C de Weber, e aqueles com escore  $< 10$ , um prognóstico equivalente ao de pacientes em classe A de Weber.

O TCPE tem papel preponderante na avaliação de pacientes com ICC, não somente para seleção de candidatos à transplante, como também para determinar o prognóstico e ajudar na decisão terapêutica de pacientes no amplo espectro de apresentação da ICC. A Figura 1 traz uma estratégia de estratificação, por meio do uso combinado dessas variáveis.

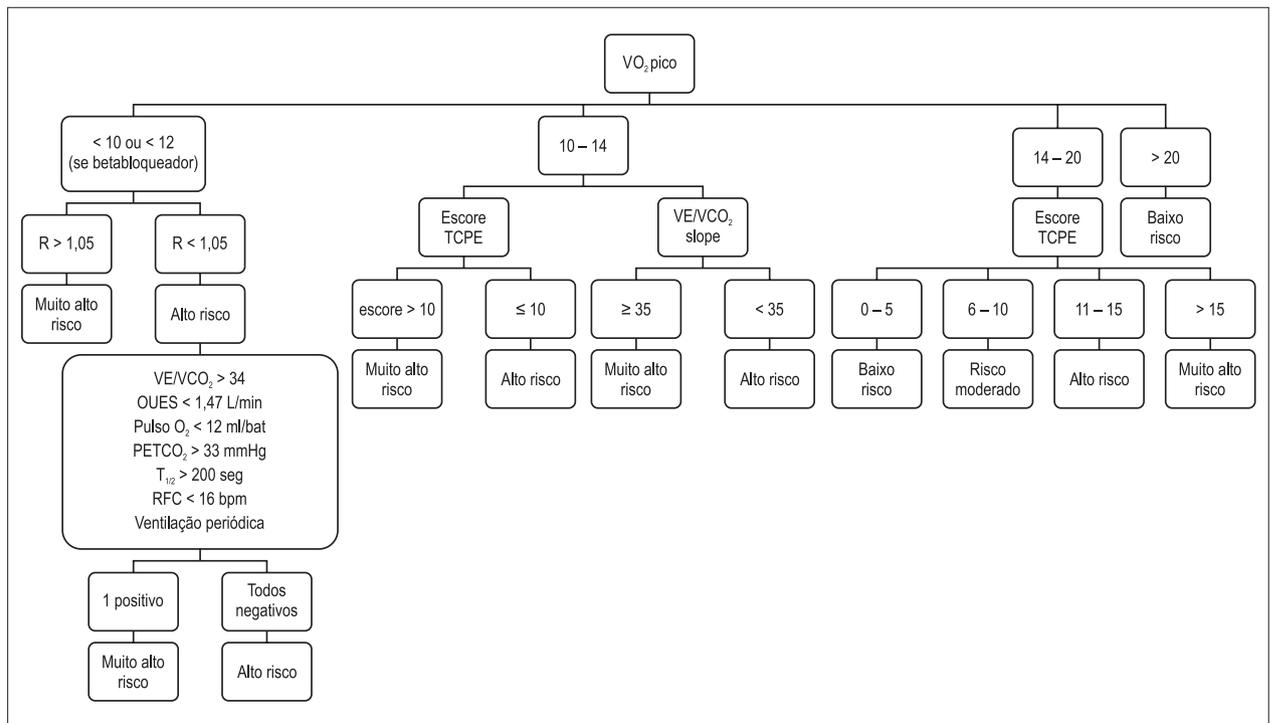
### TCPE na avaliação da isquemia miocárdica

O TCPE pode auxiliar, também, na investigação de isquemia miocárdica em pacientes com suspeita de DAC. Nessa situação clínica se espera uma carga isquêmica significativa com potencial de influenciar negativamente, durante o exercício, o desempenho sistólico do miocárdio.<sup>1</sup> Durante o exercício incremental, o desequilíbrio, pelo músculo cardíaco, entre a oferta e o  $VO_2$ , ocasiona uma sequência de alterações metabólicas que podem ter como consequência final uma inadequada elevação fisiológica do VS. No TCPE pode ser observado um comportamento deprimido, seja em platô ou em queda, do  $PuO_2$ .

Três são as variáveis do TCPE indicadas para avaliar a presença e a gravidade da isquemia miocárdica: 1)  $PuO_2$ ; 2) Curva e ascensão do  $VO_2$  e 3) Relação entre a variação do  $VO_2$  e a variação da carga, na unidade *watts*, nesse caso, exclusivamente, em cicloergômetro.<sup>52</sup>

### Pulso de oxigênio e curva do consumo de oxigênio

Como já mencionado, habitualmente, a Dif A-V  $O_2$  tende a permanecer constante durante o esforço incremental, excetuando em raros casos de anemias, hemoglobinopatias, algumas cardiopatias congênitas e na DPOC, em que ocorre queda importante da saturação periférica de oxigênio. Excluídas essas condições clínicas, podemos inferir que a evolução do VS, durante o exercício incremental, é refletida pela equação:  $VO_2/FC = VS$ . A razão  $VO_2/FC$  denominada "pulso de oxigênio", medido em mililitros por batimentos, reflete o volume de  $O_2$  ejetado na aorta em cada sístole. Da mesma forma, o VS também medido em mililitros por batimento, revela o volume de sangue ejetado na aorta em cada sístole. Portanto, essas duas variáveis refletem o comportamento hemodinâmico do ventrículo esquerdo durante o TCPE, embora sejam numericamente diferentes.



**Figura 1** – Proposta de estratificação de risco baseada nos resultados do TCPE em pacientes com ICC (Modificado de Ribeiro JP, Stein R, Chiappa GR. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006 Mar-Apr;26(2):63-71). TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; R: razão de troca pulmonar; VE/VO<sub>2</sub> slope: curva da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono; PETCO<sub>2</sub>: pressão expirada de dióxido de carbono; T<sub>1/2</sub>: tempo de recuperação do VO<sub>2</sub> a 50% do valor de pico após esforço; PuO<sub>2</sub>: pulso de oxigênio; OUES: “oxygen uptake efficiency slope” (eficiência para captação de oxigênio); RFC: recuperação de frequência cardíaca.

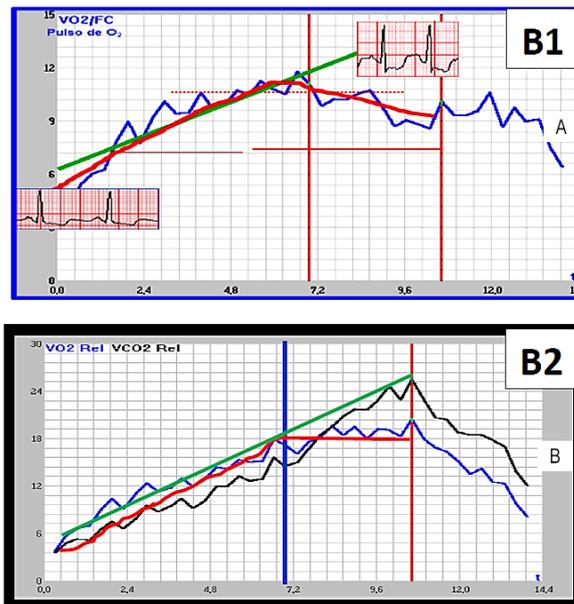
Tão importante quanto o valor numérico do PuO<sub>2</sub> durante a fase incremental do TCPE, é a análise da curva da relação VO<sub>2</sub>/FC em função do tempo, a qual deve apresentar uma tendência crescente, mais comumente em formato de parábola. A identificação de um platô na curva do PuO<sub>2</sub>, especialmente se precoce ou com intensidades baixas de esforço, ou um padrão descendente ou com valores decrescentes sugere prejuízo no VS durante o exercício incremental e pode representar isquemia miocárdica<sup>53</sup> (Figura 2). Vale lembrar que outras condições clínicas podem provocar alterações semelhantes, como as disfunções ventriculares decorrentes de cardiomiopatias não isquêmicas, conferindo informações prognósticas na IC com fração de ejeção reduzida,<sup>3</sup> assim como em doenças orvalvares obstrutivas. Na presença de alterações crônicas graves, estimulação elétrica artificial e arritmias, tais como a fibrilação atrial, a análise do PuO<sub>2</sub> fica comprometida e sem precisão.

### Relação $\Delta VO_2/\Delta WR$ (Watts)

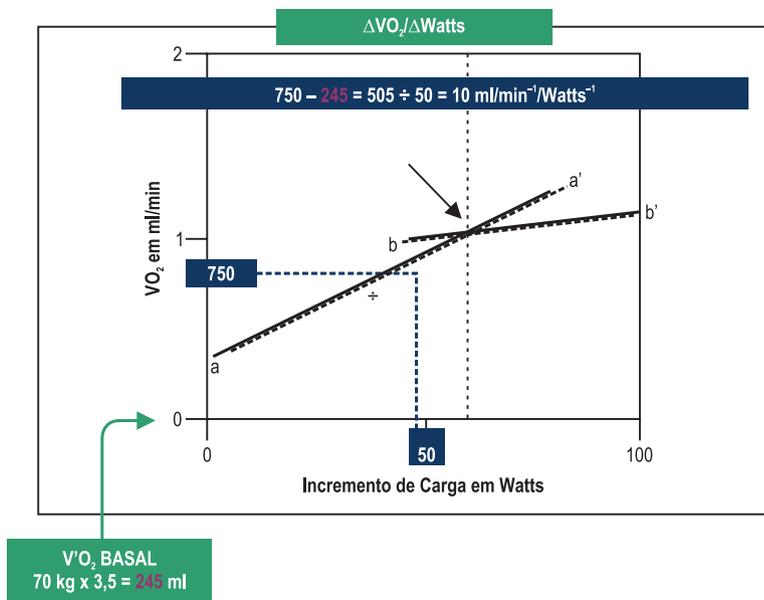
Espera-se que para cada aumento semelhante de carga imposta no TCPE haja também semelhante incremento no VO<sub>2</sub>. Normalmente, o incremento de carga de um Watt deve corresponder a um VO<sub>2</sub> absoluto de 10 mL/min. A perda dessa relação linear, com redução do seu valor a níveis frequentemente inferiores a 5 mL/min, apesar do aumento da intensidade de exercício no TCPE, é uma informação que contribui para o diagnóstico de isquemia miocárdica<sup>52</sup> (Figura 3).

Vale ressaltar que as alterações sugestivas de isquemia ao TCPE se tornam mais evidentes conforme a gravidade da isquemia, as quais nem sempre estão presentes isoladamente ou em conjunto. A análise dessas variáveis deve ser feita juntamente com a suspeita clínica pré-teste. O TCPE pode ser indicado na avaliação funcional do paciente com DAC estabelecida, assim como na investigação do diagnóstico de isquemia miocárdica, particularmente nas seguintes condições:

1. Quando de moderada a alta probabilidade pré-teste para isquemia miocárdica.
2. Para acréscimo na acurácia diagnóstica de isquemia miocárdica, quando no TCPE alguma alteração clínica, hemodinâmica ou eletrocardiográfica estiver presente, dificultando o diagnóstico pelo teste ergométrico convencional.
3. Quando a área isquêmica miocárdica for de grande magnitude, comprometendo a função ventricular esquerda pela redução do volume sistólico ao exercício.
4. Na avaliação evolutiva após revascularização mecânica ou cirúrgica.
5. À semelhança de outras condições clínicas, pode ser recomendado na avaliação do prognóstico do paciente com DAC, com ou sem evidência de isquemia, por meio de outras variáveis habitualmente utilizadas com tal objetivo, como: VE/VO<sub>2</sub> slope, VO<sub>2</sub> pico, OUES, ventilação periódica e T<sub>1/2</sub>, além de outras variáveis do TCPE que ainda aguardam estudos mais robustos na literatura.<sup>6,54-57</sup>



**Figura 2** – Teste cardiopulmonar de exercício na avaliação pré-reabilitação em paciente masculino de 57 anos, hipertenso, diabético, com sobrepeso e comprometimento coronariano tri-arterial, tendo se recusado a se submeter à cirurgia de revascularização miocárdica indicada há oito anos. Em A: evidente queda do pulso de oxigênio. Em B: platô precoce do consumo de oxigênio. Ambas as alterações (A e B) sucederam-se por evidência de depressão isquêmica do segmento ST, vista em A, seguida de dor torácica progressiva.



**Figura 3** – A relação delta  $VO_2$ /delta Watts, em torno de  $10 \text{ mL/min.Watts}$ , subitamente se reduz, apesar da elevação da intensidade de exercício medida em Watts. Diante dessa quebra da linearidade poderia ser feita inferência adicional da presença de isquemia miocárdica por meio de TCPE realizado em cicloergômetro (modificado da referência 52).

**TCPE no diagnóstico diferencial da dispneia**

Dispneia é um sintoma comum em várias situações clínicas, sendo caracterizada pela percepção de dificuldade ou desconforto respiratório. A sua fisiopatologia é complexa envolvendo mecanismos neuro-humorais e mecânicos. De forma prática, o diagnóstico diferencial pode ser classificado em quatro categorias: cardíaca, pulmonar, mista cardiopulmonar e não cardiopulmonar.<sup>58,59</sup>

Podemos dividir o uso do TCPE na avaliação da dispneia em dois cenários distintos: em pacientes com dispneia sem um diagnóstico estabelecido e em pacientes com múltiplas causas possíveis, em que o teste vai ser útil na determinação de qual mecanismo está prevalecendo e provocando os sintomas. A dispneia, cuja causa não possa ser esclarecida pela anamnese, exame físico e exames complementares em repouso, pode ser melhor avaliada, pelo TCPE, quanto a sua origem. Por meio de uma análise combinada, desde o repouso ao máximo esforço, as respostas cardiovasculares, respiratória e do metabolismo periférico podem dar informações sobre o mecanismo pelo qual a dispneia é produzida. Devido ao seu baixo custo, o TCPE pode ser indicado precocemente na hierarquia propedêutica da avaliação da dispneia, sendo útil na orientação de outros exames complementares, quando necessários, para a conduta terapêutica e avaliação prognóstica (Tabela 1).

Estudos que avaliaram o valor clínico do TCPE em pacientes com dispneia crônica (mais de 1 mês) de origem indeterminada ou dispneia de múltiplas causas possíveis evidenciaram a utilidade prática em: diferenciar dispneia de origem primária cardiocirculatória da dispneia de etiologia pulmonar ventilatória ou daquela relacionada a problemas no binômio ventilação-perfusão; quantificar os diferentes mecanismos na dispneia de várias causas; identificar componente circulatório insuspeito ou subestimado; e identificar componente psicogênico ou de simulação.<sup>60,61</sup>

Para o diagnóstico diferencial dessas patologias, faz-se necessária uma interpretação pragmática dos dados do

TCPE.<sup>62</sup> O primeiro passo é avaliar o  $\text{VO}_2$  pico e determinar o percentual do predito alcançado. Doenças pulmonares, cardiovasculares, metabólicas ou descondicionamento físico podem ser responsáveis por  $\text{VO}_2$  reduzido. Segue-se a análise da reserva ventilatória que, se for baixa, pode identificar pneumopatia de base. Reserva ventilatória menor que 20% é encontrada em limitação por doenças pulmonares, entretanto, como já descrito, indivíduos altamente treinados ou situações de esforço extenuante também podem consumir a reserva ventilatória no esforço máximo como mecanismo de compensação, mas nesses casos o  $\text{VO}_2$  pico não estará significativamente reduzido.

O passo seguinte é a análise da saturação de  $\text{O}_2$ . Queda maior que 4% no pico do esforço em relação ao repouso é característico de limitação pulmonar. O  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope elevado e  $\text{PET CO}_2 < 33$  mmHg em repouso e/ou elevação superior a 8 mmHg durante o esforço são sugestivos de mecanismos respiratórios como causa da dispneia.<sup>3,63</sup>

Observação do  $\text{PuO}_2$  e da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$  pode identificar cardiopatia, se as curvas revelam platô ou queda, refletindo VS inadequado à carga imposta.<sup>64</sup> Porém, indivíduos pneumopatas com algum grau de hipertensão pulmonar também podem desenvolver platô do  $\text{PuO}_2$ . A combinação de platô do  $\text{PuO}_2$  com queda da saturação de  $\text{O}_2$ ,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope  $> 40$  e  $\text{PET CO}_2$  reduzido ( $< 33$  mmHg em repouso ou  $< 36$  mmHg no LA) é fortemente sugestiva de hipertensão pulmonar ou patologia com envolvimento vascular pulmonar.<sup>3,63,65</sup>

Pacientes com dispneia por limitação cardiovascular apresentam  $\text{VO}_2$  reduzido, LA precoce, ineficiência ventilatória ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope elevado), ineficiência na captação de  $\text{O}_2$  (OUES reduzido), platô do  $\text{PuO}_2$  ou da relação  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ , com reserva ventilatória normal,  $\text{PET CO}_2 < 33$  mmHg em repouso e/ou aumento  $< 3$  mmHg durante o esforço, além de ausência de queda da saturação de oxigênio.<sup>3,63</sup>

**Tabela 1 – Comportamento das principais variáveis do TCPE nas diversas causas de dispneia**

Origem dispneia	Cardiovascular	Pulmonar	Vascular-pulmonar	Hiperventilação	Simulação
<b>Variáveis</b>					
$\text{VO}_2$	reduzido	reduzido	reduzido	normal	reduzido
LA	precoce	normal	precoce	normal	normal
R	normal	reduzido	normal/reduzido	normal/reduzido	reduzido
$\text{VE}/\text{VCO}_2$ slope	elevado	elevado	elevado	elevado	normal
$\text{PET CO}_2$	Baixo	baixo	baixo no LA	baixo no LA	normal
$\text{VE}/\text{VMM}$	normal	reduzida	normal	normal	normal
$\text{PuO}_2$	reduzido/platô	normal/platô	reduzido/platô	normal	normal
Sat $\text{O}_2$	normal	queda	queda	normal	normal
$\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$	reduzido/platô	normal/platô	reduzido/platô	normal	normal

$\text{VO}_2$ : consumo de oxigênio; LA: limiar anaeróbico; R: razão de troca pulmonar;  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope: curva da relação entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono;  $\text{PET CO}_2$ : pressão expirada de dióxido de carbono;  $\text{VE}/\text{VMM}$ : reserva ventilatória;  $\text{PuO}_2$ : pulso de oxigênio; Sat  $\text{O}_2$ : saturação da hemoglobina;  $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ : relação entre o consumo de oxigênio e carga de trabalho.

Pacientes com descondicionamento físico e anemia apresentam  $VO_2$  reduzido e aumento na  $\Delta VO_2/\Delta WR$  (no cicloergômetro), porém, não se enquadram nos critérios de limitação pulmonar ou cardiovascular. Em pacientes com descondicionamento intenso podem ocorrer redução do LA e aumento da relação  $FC/VO_2$ . Já um R baixo, apesar de sensação de cansaço extremo pela escala de BORG, aponta para um mecanismo periférico como motivo da limitação ao esforço.

Pacientes com hiperventilação apresentam eficiência ventilatória reduzida ( $VE/VCO_2$  slope elevado), PET  $CO_2$  reduzido no LA, modificações abruptas do padrão ventilatório com fases de taquipneia e hipopneia e frequência respiratória aumentada em demasia ao esforço. Habitualmente, a reserva ventilatória é normal e a saturação de  $O_2$  tem comportamento fisiológico.

Estudando 39 pacientes com asma de difícil controle, McNicholl et al. verificaram que em 14 dos casos a persistência da queixa de dispneia era explicada por hiperventilação, tendo-se evitado aumento indevido da dose de broncodilatadores nesses pacientes.<sup>66</sup> Em situações de perícia médica, por exemplo, diante da queixa de dispneia, o perito pode ter dificuldade em determinar se o sintoma é real ou estabelecer uma efetiva graduação do mesmo, podendo lançar mão do TCPE para tal fim. Para o diagnóstico de simulação por meio do TCPE, o paciente refere cansaço extremo, solicita a interrupção do esforço e apresenta reserva ventilatória normal, comportamento da saturação de  $O_2$  normal, LA dentro do esperado para o  $VO_2$  máximo predito (entre 40-60%), mas um R compatível com esforço submáximo ( $< 1$ ), além de aparente déficit cronotrópico.

## TCPE nas doenças pulmonares

### Doença pulmonar obstrutiva crônica

A gravidade da DPOC é determinada com base em sintomas e em resultados da espirometria. No entanto, testes de função pulmonar em repouso não predizem com acurácia o grau de intolerância ao esforço.<sup>64</sup> A incapacidade de aumentar a ventilação a graus que permitam altos níveis de troca gasosa é um dos mecanismos que explicam a dispneia no esforço. Esse fenômeno pode ser observado no TCPE e é habitualmente interpretado como limitação ventilatória. Embora seja característica de quadros obstrutivos, pode ocorrer, também, em casos de doenças restritivas - incluindo doenças intersticiais pulmonares - e de anormalidades da caixa torácica. O critério que define a limitação ventilatória é discutível, mas quando a reserva respiratória no pico do esforço é menor que 15%, julga-se que há limitação, especialmente quando o R está abaixo de 1,0.<sup>67</sup>

Em pacientes com DPOC, o  $VO_2$  pico continua sendo o melhor índice de capacidade aeróbica, desde que se assuma que o paciente exercitou-se até seu limite. Por outro lado, outros aspectos merecem consideração ao interpretar um TCPE do paciente com DPOC. Existe uma combinação de baixa capacidade ventilatória com

alta demanda ventilatória, aumentando a sensação de dispneia. A percepção de esforço em membros inferiores é frequentemente exagerada em tais pacientes e pode ser um fator limitante, especialmente em testes em cicloergômetro.<sup>2</sup> Outro fator que pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de dispneia intolerável durante o exercício é a hiperinsuflação dinâmica. Com o aumento do fluxo respiratório durante o exercício, o ar fica aprisionado no pulmão acarretando aumento progressivo do volume residual e, conseqüentemente, reduzindo a capacidade inspiratória (Figura 4). Isso ocorre, com frequência, em conjunto com uma redução no volume corrente, indicando que a mecânica respiratória atingiu seu limite funcional. A presença de hiperinsuflação dinâmica pode ser observada no TCPE quando realizadas análises periódicas da curva de fluxo-volume com medida da capacidade inspiratória durante o exercício. Fato especialmente útil quando há uma desproporção entre a intensidade do sintoma e o grau de obstrução das vias aéreas.<sup>62</sup>

### Broncoespasmo induzido pelo esforço

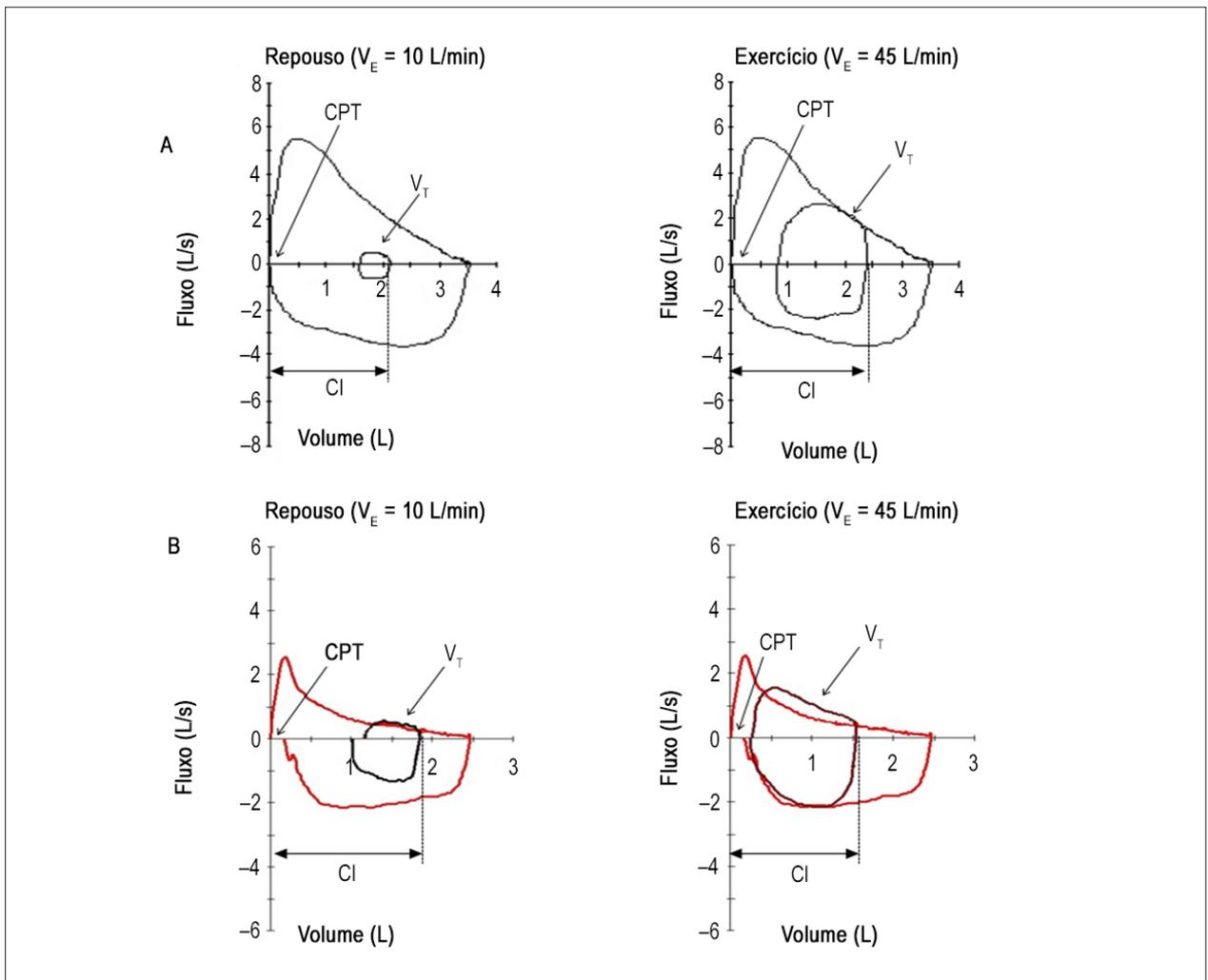
Broncoespasmo induzido pelo esforço (BIE) é o estreitamento agudo das vias aéreas que ocorre como resultado do exercício. Manifestações clínicas incluem “chiado no peito”, tosse, dispneia ou opressão precordial habitualmente 5 a 10 minutos após o exercício, sendo menos comum ocorrer durante o mesmo. Seu diagnóstico requer um protocolo específico em que são realizadas repetidas espirometrias no pós-esforço, tipicamente aos 5, 10 e 15 minutos. Uma queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 10% em relação ao pré-esforço é diagnóstico de BIE.<sup>67</sup> Para o diagnóstico de hiper-reatividade brônquica, esse teste é menos sensível que os testes broncoprovocativos com broncoconstritores (metacolina, histamina), no entanto, é mais específico para o diagnóstico de BIE.

### Deteção precoce de doença vascular pulmonar

O TCPE também vem sendo aplicado para a detecção precoce de doença vascular pulmonar. É importante, todavia, considerar aspectos da fisiopatologia da hipertensão pulmonar para compreender e interpretar esses achados no contexto clínico.

A hipertensão pulmonar é definida pela pressão média da artéria pulmonar (PAPm) maior ou igual a 25 mmHg<sup>68,69</sup> e, comumente, a dispneia ao esforço é o sintoma mais precoce. A circulação pulmonar é um circuito de alta capacitância, e, frequentemente, valores normais de PAPm são observados nos estágios iniciais da doença vascular pulmonar. Na realidade, para que haja aumento dos níveis de PAPm em repouso, mais de 50% da circulação pulmonar precisa estar obstruída, resultando em diagnóstico relativamente tardio da doença vascular pulmonar.<sup>69,70</sup>

A identificação da presença de hipertensão pulmonar durante o esforço requer o uso de um cateter de artéria pulmonar para medida direta durante o exercício. Isto faz parte do chamado TCPE invasivo (ou avançado), disponível em apenas alguns centros. Uma limitação é que a definição



**Figura 4** – Curvas fluxo-volume: A) em paciente sem doença pulmonar; B) com DPOC. Observar o deslocamento da alça para esquerda com sobreposição (envolvimento). CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total, VT: volume corrente.

de hipertensão pulmonar no esforço, PAP média acima de 30 mmHg, é arbitrária,<sup>69,71</sup> e indivíduos saudáveis podem atingir valores muito mais altos.<sup>72</sup> Além disso, ainda não há dados suficientes para afirmar que pacientes com essa “hemodinâmica anormal” irão realmente, no futuro, progredir para verdadeira hipertensão pulmonar em repouso.

O TCPE pode fornecer informações que auxiliam o clínico a suspeitar dela ao avaliar um paciente com dispneia de etiologia indefinida. Foi demonstrado que a razão VE/VCO<sub>2</sub> no LA e no pico do esforço é bastante elevada em pacientes com hipertensão pulmonar, maior do que em pacientes com IC e mesma classe funcional.<sup>73</sup> Além disso, baixos valores de PET CO<sub>2</sub> no final da expiração, tanto no repouso quanto no exercício, foram associados à hipertensão pulmonar. Foi sugerido que, na ausência de hiperventilação aguda (R normal), a presença da razão

VE/VCO<sub>2</sub> acima de 37 e PET CO<sub>2</sub> abaixo de 30 mmHg no LA poderia indicar doença vascular pulmonar. Ainda, valores excepcionalmente baixos de PET CO<sub>2</sub> (abaixo de 20 mmHg) são incomuns em outras doenças e aumentam ainda mais a suspeita de hipertensão pulmonar em pacientes em investigação de dispneia ao esforço.<sup>74</sup>

#### Avaliação prognóstica na hipertensão pulmonar

O TCPE pode ser usado tanto na avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar em pacientes com doença já estabelecida, quanto na resposta à terapia. Na hipertensão arterial pulmonar idiopática, Wensel et al. evidenciaram que os indivíduos com VO<sub>2</sub> pico menor que 10,4 mL/kg/min e pressão arterial sistólica pico menor que 120 mmHg tinham pior prognóstico.<sup>75</sup> As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>69,70</sup> recomendam que valores de VO<sub>2</sub> pico acima de 15,0 e abaixo de 12,0 mL/kg/min

indicam bom e mau prognóstico, respectivamente. No entanto, tal parâmetro não deve ser avaliado isoladamente, e deve fazer parte de uma avaliação compreensiva para determinar a gravidade da hipertensão pulmonar.

A razão  $VE/VCO_2$  no LA e o  $VE/VCO_2$  slope também foram associados ao prognóstico da hipertensão pulmonar, com valores, respectivamente, maiores ou iguais a 54 e 62 indicando menor sobrevida.<sup>73</sup> No entanto, parece que essa relação não se aplica a todas as formas de hipertensão pulmonar. Foi observado que o  $VE/VCO_2$  slope está mais elevado na hipertensão pulmonar decorrente de tromboembolismo pulmonar crônico (HP-TEP) em relação à hipertensão arterial pulmonar. Interessante é que na HP-TEP, o  $VE/VCO_2$  slope não foi associado à classe funcional, sugerindo não ter relação com a gravidade e com valores altos já em fases precoces.<sup>76</sup> Outro parâmetro associado a pior sobrevida em pacientes com hipertensão arterial pulmonar é a observação no TCPE de sinais de *shunt* da direita para a esquerda durante o exercício.<sup>77</sup>

### TCPE em crianças e adolescentes

O TCPE na população pediátrica é utilizado com objetivos semelhantes aos da população adulta, entretanto, com particularidades específicas relacionadas ao universo infantil. As condições ambientais devem ser propícias para que a criança se adapte com o exame e, assim, possibilite uma boa avaliação do desempenho.<sup>78</sup>

O TCPE tem sido muito útil na avaliação de indivíduos normais e portadores de cardiopatias congênitas complexas,<sup>79</sup> permitindo determinar as causas fisiopatológicas que limitam a capacidade funcional.<sup>80</sup> Os protocolos e os ergômetros (esteira rolante ou cicloergômetro) são selecionados de acordo com os objetivos e a experiência dos laboratórios que o realizam, no entanto, os protocolos de rampa são, atualmente, os mais aplicados.

Quando comparadas as respostas cardiorrespiratórias de crianças saudáveis com as de adultos jovens saudáveis, Prado e cols.<sup>81</sup> evidenciaram menor eficiência cardiovascular (traduzida por menor  $PuO_2$ ), respiratória (menor  $PET CO_2$ ), maior FR e  $VE/VO_2$  no pico do exercício e ao nível do LA. No entanto, as crianças saudáveis apresentaram maior eficiência metabólica (menor R e  $VO_2$  pico, sendo esses semelhantes àqueles de adultos jovens saudáveis).

De fato, a literatura aponta possíveis razões para a imaturidade no metabolismo anaeróbico em crianças durante o exercício físico, tais como: menores níveis de glicogênio muscular,<sup>82</sup> atividade reduzida da fosfofrutoquinase-1<sup>83</sup> e da enzima lactato desidrogenase,<sup>84</sup> além de uma maior proporção de fibras musculares de contração lenta.<sup>85</sup>

Sob outro prisma, as crianças portadoras de cardiopatias têm, geralmente, menor potência aeróbica do que adultos jovens e crianças sem cardiopatias.<sup>86</sup> Nesse sentido, outras variáveis e o comportamento das mesmas, extraídas do TCPE, são de grande valia na mensuração das respostas ao exercício. O OUES representa um parâmetro que indica perfusão sistêmica e pulmonar e tem alta correlação com o  $VO_2$  pico. Nas crianças sem doença cardiovascular, o OUES aumenta com o desenvolvimento da criança,<sup>80</sup> entretanto,

em cardiopatias congênitas, de acordo com estudo de Dias et al.<sup>86</sup> foi identificada uma associação entre o OUES e graus de comprometimento funcional em 59 crianças no pós-operatório tardio de correção de cardiopatias congênitas. Neste estudo, os autores observaram que baixos valores de OUES se relacionavam com a redução do  $VO_2$  pico (abaixo de 80% do valor predito), em 90% dos casos, confirmando a presença de um distúrbio cardiovascular frente ao esforço.

Tem sido ainda de grande utilidade a avaliação ergoespirométrica no seguimento de cardiopatias congênitas complexas tratadas parcialmente ou definitivamente, como auxílio indicativo no momento ideal de novas intervenções terapêuticas. A tabela 2 evidencia as respostas do desempenho de crianças no pós-operatório tardio de diversas cardiopatias congênitas cianogênicas, como a tetralogia de Fallot, a transposição das grandes artérias e corações univentriculares.

Kempny et al.<sup>87</sup> descreveram os valores de referência das principais variáveis ergoespirométricas entre adultos com cardiopatias congênitas e relacionaram os dados de seu centro com os da literatura para orientação e liberação das atividades recreativas, desportivas e profissionais desses indivíduos.

Assim, o comportamento das variáveis cardiovasculares como o  $PUO_2$  e o  $VO_2$  pico e as ventilatórias ( $VE/VCO_2$  slope) apresentam, em conjunto, informações importantes sobre dados mais abrangentes e objetivos da real capacidade funcional das crianças e adolescentes portadoras de cardiopatias congênitas. Abaixo descrevemos os principais exemplos: após a correção tardia de tetralogia de Fallot, a evolução com insuficiência pulmonar e possível dilatação e disfunção ventricular direita pode indicar troca ou, atualmente, o implante de novas próteses como a de *Melody*.<sup>88,89</sup> O TCPE pode indicar o melhor momento para a intervenção, quando a morfologia da curva do  $PUO_2$  se mostra deprimida ou em platô precoce, além da ineficiência ventilatória caracterizada por valores elevados de  $VE/VCO_2$  slope. Após a correção tardia da transposição das grandes artérias pela técnica Mustard ou Senning, mais antiga, muitas crianças apresentam piora da eficiência metabólica ( $VO_2$  pico mais reduzido e ventilação excessiva -  $VE/VCO_2$  slope mais elevado), o que não ocorre quando submetidas à cirurgia de Jatene, considerada a técnica ideal. Adicionalmente, o TCPE permite análise da resposta de troca gasosa em outras cardiopatias congênitas mais complexas com hipertensão pulmonar, como a síndrome de Eisenmenger.<sup>88,89</sup>

O TCPE tem sido um recurso complementar de grande valor no seguimento dos cardiopatas congênitos, tanto na avaliação da capacidade de exercício, quanto na indicação do momento ideal para novas abordagens terapêuticas, provendo informações objetivas, diagnósticas e prognósticas sobre o real status funcional cardiopulmonar do paciente.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção

**Tabela 2 – Comparação do desempenho ergoespirométrico entre crianças com cardiopatias congênitas complexas e normais pelo teste incremental máximo**

	Cardiopatas (n = 30)	Normais (n = 30)	p
<b>Idade</b>	11,8 ± 6,2	11,9 ± 6,7	Ns
<b>Desempenho no Teste Incremental</b>			
Velocidade máx (km.h <sup>-1</sup> )	9,8 ± 3,1	10,9 ± 4,9	0,001
Velocidade LA (km.h <sup>-1</sup> )	5,7 ± 1,7	6,9 ± 1,5	0,001
Inclinação máx (%)	5,2 ± 4,8	6,1 ± 4,7	0,049
Distância (m)	1091,2 ± 384,1	1262,9 ± 307,1	0,001
Tempo (min)	8,6 ± 1,5	11,5 ± 2,1	0,001
<b>Cardiovascular</b>			
FC rep (bpm)	71,47 ± 11,3	79,0 ± 12,0	0,042
FC pico (bpm)	175,9 ± 23,0	185,8 ± 19,7	0,031
PAS rep (mmHg)	106,8 ± 21,4	106,2 ± 19,0	Ns
Delta PAS (mmHg)	36,1 ± 1,1	39,2 ± 0,9	0,001
Pulso O <sub>2</sub> PICO mL.bat <sup>-1</sup>	10,4 ± 5,5	13,5 ± 3,6	0,001
Pulso O <sub>2</sub> LA mL.bat <sup>-1</sup>	8,3 ± 5,1	12,5 ± 3,2	0,001
OUES	1693,5 ± 761,9	1876,6 ± 564,5	0,0001
OUES/kg	34,1 ± 11,1	46,1 ± 9,2	0,0001
Pot Circulatória (mmHg/mL/kg)	1924,0 ± 550	3937,5 ± 1220	0,0001
<b>Metabólicas</b>			
VO <sub>2</sub> PICO mL/min	1021 ± 474,2	1637,40 ± 834,0	0,0001
VO <sub>2</sub> PICO mL/kg/min	31,5 ± 7,2	42,3 ± 7,0	0,0001
VO <sub>2</sub> LA mL/min	19,5 ± 4,5	25,9 ± 5,3	0,0001
VO <sub>2</sub> LA mL/min	643,4 ± 301,8	1004,2 ± 567,5	0,0001
R (VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> )	1,02 ± 0,1	1,04 ± 0,1	Ns
PET CO <sub>2</sub> mmHg	30,83 ± 4,5	34,2 ± 4,0	0,0001
<b>Ventilatórias e Trocas Gasosas</b>			
VE pico L/min	50,4 ± 22,0	55,2 ± 22,2	0,38
FR (rpm)	61,0 ± 15,2	58,6 ± 10,9	Ns
PE TCO <sub>2</sub> mmHg	32,83 ± 3,90	34,41 ± 3,29	0,0005
VE/VCO <sub>2</sub> slope	41,2 ± 6,40	35,5 ± 4,3	0,0001
SpO <sub>2</sub> (%)	90,9 ± 8,2	97,6 ± 1,2	0,0001

FC rep: frequência cardíaca de repouso; FC pico: frequência cardíaca máxima atingida; Delta PAS: diferença entre a pressão arterial sistólica pico e a de repouso; OUES: Oxygen Uptake Efficiency Slope; Pot.circulatória: Potência circulatória, VO<sub>2</sub>PICO mL/min: consumo de oxigênio no pico do esforço; VO<sub>2</sub>LA mL/min: consumo de oxigênio no limiar anaeróbico; VE: ventilação minuto; FR: frequência respiratória, SpO<sub>2</sub> (%): saturação da oxi-hemoglobina (modificado da referência 86).

de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, Ferraz AS, Hossri CAC, Almeida AEM, Fernandes-Silva MM, Serra SM.

#### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Meneghello RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 supl 1):1-26.
2. Herdy AH, Uhlendorff D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(1):54-9.
3. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74.
4. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, et al; Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(2):150-64.
5. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):485-94.
6. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Resp Dis.* 1975;112(2):219-49.
7. Almeida AE, Stefani Cde M, Nascimento JA, Almeida NM, Santos Ada C, Ribeiro JP, et al. An equation for the prediction of oxygen consumption in a Brazilian population. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(4):299-307.
8. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1494-8.
9. Corra U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest.* 2002;121(5):1572-80.
10. Taiavassalo T, Dysgaard Jensen T, Kennaway N, DiMauro S, Vissing J, Haller RG. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: a study of 40 patients. *Brain.* 2003;126(Pt 2):413-23.
11. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev.* 2008;13(2):245-69.
12. Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, Ardissoni F, Ciacco C, Gulotta C, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(1):14-9.
13. Ramos PS, Ricardo DR, Araújo CG. Cardiorespiratory optimal point: a submaximal variable of the cardiopulmonary exercise testing. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(5):988-96.
14. Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, et al. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J.* 2006;27(6):684-90.
15. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1998;64(2):117-24.
16. Forman DE, Guazzi M, Myers J, Chase P, Bensimhon D, Cahalin LP, et al. Ventilatory power: a novel index that enhances prognostic assessment of patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(5):621-6.
17. Araújo CG. Devemos substituir o teste ergométrico convencional pelo teste cardiopulmonar de exercício. *Rev DERC.* 2012;18(2):56-9.
18. Araújo CG, Herdy AH, Stein R. Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):e51-3.
19. Jones NL, Ehsam RE. The anaerobic threshold. *Exerc Sport Sci Rev.* 1982;10:49-83.
20. Herdy AH, López-Jimenez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. South American guidelines for cardiovascular disease prevention and rehabilitation. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(2Supl.1):1-31.
21. Araújo CG. Importância da ergoespirometria na prescrição de exercício ao cardiopata. *Rev SOCERJ.* 1998;11(1):38-47.
22. Araújo CG. Respostas cardiorespiratórias a um exercício submáximo prolongado. *Arq Bras Cardiol.* 1983;41(1):37-45.
23. Franklin BA, Gordon S, Timmis GC. Diurnal variation of ischemic response to exercise in patients receiving a once-daily dose of beta-blockers. Implications for exercise testing and prescription of exercise and training heart rates. *Chest.* 1996;109(1):253-7.
24. Laplaud D, Guinot M, Favre-Juvin A, Flore P. Maximal lactate steady state determination with a single incremental test exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96:446-52.
25. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
27. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2009;94(1 supl.1):e16-73.
28. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.* 1982;65(6):1213-23.
29. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1585-90.
30. Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147(2):354-60.
31. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO<sub>2</sub> slope and peak VO<sub>2</sub>. *Eur Heart J.* 2000;21(2):154-61.
32. Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J.* 2002;143(3):418-26.
33. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinho-Filho JA, Andrade MV, Feitosa-Filho GS, et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2013;9(4):4584-5.

34. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation*. 2007;115(18):2410-7.
35. Ferreira AM, Tabet JY, Frankenstein L, Metra M, Mendes M, Zugck C, et al. Ventilatory efficiency and the selection of patients for heart transplantation. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):378-86.
36. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen intake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relationship between oxygen consumption and minute ventilation during incremental exercise. *Nagoya J Med Sci*. 1996;59(1-2):55-62.
37. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):194-201.
38. de Groot P, Millaire A, Decouls E, Nugue O, Guimier P, Ducloux. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168-75.
39. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):353-8.
40. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000;284(11):1392-8.
41. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):166-73.
42. Ritt LE, Oliveira RB, Myers J, Arena R, Peberdy MA, Bensimhon D, et al. Patients with heart failure in the "intermediate range" of peak oxygen uptake: additive value of heart rate recovery and the minute ventilation/carbon dioxide output slope in predicting mortality. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2012;32(3):141-6.
43. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2175-81.
44. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, Pappagianopoulos PP, Hough SS, Systrom DM, et al. Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired hemodynamic response to exercise. *Circulation*. 2011;124(13):1442-51.
45. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1814-23.
46. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):103-8.
47. Oliveira RB, Myers J, Araújo CC, Arena R, Mandic S, Bensimhon D, et al. Does peak oxygen pulse complement peak oxygen uptake in risk stratifying patients with heart failure? *Am J Cardiol*. 2009;104(4):554-8.
48. Levy WC, Arena R, Wagoner LE, Dardas T, Abraham WT. Prognostic impact of the addition of ventilatory efficiency to the Seattle Heart Failure Model in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2012;18(8):614-9.
49. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.
50. Myers J, Oliveira R, Dewey F, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Validation of a cardiopulmonary exercise test score in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):211-8.
51. Ritt LE, Myers J, Stein R, Arena R, Guazzi M, Chase P, et al. Additive prognostic value of a cardiopulmonary exercise test score in patients with heart failure and intermediate risk. *Int J Cardiol*. 2015;178:262-4.
52. Belardinelli R, Lacialaprice 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(14):1304-13.
53. Munhoz EC, Hollanda R, Vargas JP, Silveira CW, Lemos AL, Hollanda RM, et al. Flattening of oxygen pulse during exercise may detect extensive myocardial ischemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1221-6.
54. Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93(5):588-93.
55. Belardinelli R, Lacialaprice F, Tiano L, Muçai A, Perna GP. Cardiopulmonary exercise testing is more accurate than ECG-stress testing in diagnosing myocardial ischemia in subjects with chest pain. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):337-42.
56. Pinkstaff S, Peberdy MA, Kontos MC, Fabiato A, Finucane S, Arena R. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency slope to identify myocardial perfusion defects in men undergoing myocardial ischemic evaluation. *Am J Cardiol*. 2010;106(11):1534-9.
57. Klainman E, Fink G, Lebzelter J, Krelbaum T, Kramer MR. The relationship between left ventricular function assessed by multigated radionuclide test and cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic heart disease. *Chest*. 2008;121(3):841-5.
58. Inbar O, Yamic C, Bar-On I, Nice S, David D. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on cardiopulmonary responses during exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2008;48(2):235-45.
59. Morgan WC, Hodge HL. Diagnostic evaluation of dyspnea. *Am Fam Physician*. 1998;57(4):711-6.
60. Wahls SA. Causes and evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):173-80.
61. Messner-Pellence P, Ximenes C, Brasileiro CF, Mercier J, Grolleau R, Prefaut CC. Cardiopulmonary exercise testing: determinants of dyspnea due to cardiac or pulmonary limitation. *Chest*. 1994;106(2):354-60.
62. Palange P, Ward SA, Calsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Grosselink R, et al; ERS Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
63. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests. *J Appl Physiol*. 1973;34(1):128-32.
64. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 2011;123(6):668-80.
65. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2011;17(3):115-9.
66. McNicholl DM, Megarry J, McGarvey LP, Riley MS, Heaney LG. The utility of cardiopulmonary exercise testing in difficult asthma. *Chest*. 2011;139(5):1117-23.
67. Pasnick SD, Carlos WG 3rd, Arunachalam A, Celestin FM, Parsons JP, Hallstrand TS, et al; American Thoracic Society Implementation Task Force. Exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1651-2.
68. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(4):429-35.
69. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al; Task Force for Diagnosis, Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
70. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension

- of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
71. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al; ERST Task Force. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185-209.
  72. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888-94.
  73. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiery JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J*. 2004;23(5):747-51.
  74. 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(5):1637-46.
  75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106(3):319-24.
  76. Zhai Z, Murphy K, Tighe H, Wang C, Wilkins MR, Gibbs JS, et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011;140(5):1284-91.
  77. Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, Sun XG, Roveran G, Hansen JE, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1186-91.
  78. Johnson J, Yetman AT. Cardiopulmonary exercise testing in adults with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012;34(1):47-52.
  79. Takken T, Blank AC, Hulzebos BH, van Brussel M, Groen WC, Helder PJ. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: equipment and test protocols. *Neth Heart J*. 2009;17(9):339-44.
  80. Cooper DM, Kaplan MR, Baumgarten L, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Coupling of ventilation and CO<sub>2</sub> production during exercise in children. *Pediatr Res*. 1987;21(6):568-72.
  81. Prado DM, Dias RC, Trombetta IC. Cardiovascular, ventilatory and metabolic parameters during exercise: differences between children and adults. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):e149-55.
  82. Kuno S, Takahashi H, Fujimoto K, Akima H, Miyamaru M, Nemoto I, et al. Muscle metabolism during exercise using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in adolescents. *Eur J Appl Physiol*. 1995;70(4):301-4.
  83. Eriksson BO, Karlsson J, Saltin B. Muscle metabolites during exercise in pubertal boys. *Acta Paediatr Scand*. 1971;217:154-7.
  84. Eriksson BO, Gollnick PD, Saltin B. Muscle metabolism and enzyme activities after training in boys 11-13 years old. *Acta Physiol Scand*. 1973;87(4):485-97.
  85. Boisseau N, Delamarche P. Metabolic and hormonal responses to exercise in children and adolescents. *Sports Med*. 2000;30(6):405-22.
  86. Aguiar F<sup>o</sup> GB, Hossri CA, Dias LT, Meneghelo RS. Avaliação das variáveis cardiometabólicas em crianças e adolescentes no pós-operatório tardio de correção de cardiopatias congênitas. In: 31<sup>o</sup> Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo; 2010.
  87. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1386-96.
  88. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Claus GH, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1995;91(6):1775-81.
  89. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.