



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ALINNE PASSOS SILVA

**VALOR DIAGNÓSTICO DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Salvador

2021

ALINNE PASSOS SILVA

**VALOR DIAGNÓSTICO DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Projeto de pesquisa para desenvolvimento de trabalho de conclusão de curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pelo componente curricular: Metodologia da Pesquisa III.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Fonteles Ritt

SALVADOR

2021

ALINNE PASSOS SILVA

**VALOR DIAGNÓSTICO DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO EM
PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Salvador, _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Avaliador

Prof. Avaliador

Prof. Avaliador

Dedico este trabalho aos meus pais, Raimundo e Josi, que têm sido meu suporte sempre presente em cada passo da minha vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, e sempre em primeiro lugar, a Deus toda a minha gratidão. Sem Ele, nada do que vivo hoje seria possível ou faria sentido. Meu socorro bem presente nas horas de angústia, a minha força nos tempos de fraqueza, o motivo do meu sorriso nos momentos de dificuldade. Aquele que é o princípio e o fim, que é tudo em todos. Lembro de pedir, de joelhos, a oportunidade que tenho hoje, rumo à minha formação acadêmica. A Ele toda honra, toda glória e todo louvor!

À minha família. Em especial, aos meus pais, Raimundo e Josi, meu porto seguro. Em tudo que faço nessa vida, visio orgulhar vocês de alguma forma. Desde sempre se doaram por mim, abrindo mão de tantas coisas para que eu pudesse estar onde estou. Obrigada por transformarem meu sonho no de vocês e nunca duvidarem que seria possível. Amo vocês infinitamente! Aos meus avós que mesmo distantes sempre se fazem presentes. Suas orações me alcançam aonde quer que eu vá.

Ao meu namorado e amigo, Jean. Obrigada por ser meu ponto de equilíbrio e me motivar a ser sempre a ser minha melhor versão. Nos momentos mais difíceis, você sempre me diz: “Confia em Deus, você nasceu para brilhar”. Você é muito especial para mim e sou grata a Deus por ter te colocado em minha vida. Te amo!

Aos meus amigos. Em especial a Carol, minha dupla de todos os momentos. Obrigada por dividir os fardos dessa trajetória comigo, e ainda tornar tudo mais leve e alegre, trazendo luz para os dias cinzentos. Ter vocês por perto tornou tudo mais fácil.

Por fim, minha eterna gratidão ao meu professor e orientador Luiz Ritt, por toda disponibilidade, paciência, ensinamentos e oportunidades recebidas. Obrigada por ter agregado tanto à minha formação e por me inspirar a ser uma profissional de excelência, o senhor marcou a minha trajetória!

RESUMO

Introdução: O Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) é um método não invasivo qualificado na avaliação funcional e considerado padrão ouro na análise de capacidade de exercício. Sua análise fornece uma grande quantidade de informações, possibilitando uma avaliação ampla e objetiva, principalmente, dos sistemas cardiovascular e pulmonar, durante o exercício. O teste possui grande aplicabilidade clínica em diversas doenças cardiopulmonares, entre elas, a Hipertensão Pulmonar Primária (HPP). A HPP é definida como a elevação da pressão arterial pulmonar média (mPAP) ≥ 25 mmHg em repouso, analisada durante cateterismo do coração direito. Um elevado percentual de seus portadores é diagnosticado quando a quadro já se encontra em uma forma grave. Dentro de sua avaliação prognóstica, a realização do TCPE é bastante difundida e indicada. Entretanto, alguns estudos recentes vêm apontando a possibilidade do uso do TCPE para a investigação diagnóstica de HPP. **Objetivo:** Avaliar a acurácia do TCPE no diagnóstico de pacientes portadores de HPP. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, cuja busca de artigos foi realizada na base de dados eletrônica MEDLINE/PubMed, com auxílio dos descritores Mesh. Os descritores utilizados foram: “exercise tests” OR “exercise test” OR “exercise testing” OR “cardiopulmonary exercise test” OR “cardiopulmonary exercise tests” OR “cardiopulmonary exercise testing” OR “cpx” AND “pulmonary hypertension” OR “primary pulmonary hypertension” AND “diagnose” OR “diagnoses” OR “diagnosis” OR “accuracy”. **Resultados:** No PubMed, foi encontrado um total de 1776 artigos, sendo 253 selecionados por serem condizentes com tema, pré-selecionados através do título e leitura de resumo. Destes, foram excluídos estudos que apresentavam fortes fatores confundidores, selecionando, assim 19 artigos através de leitura integral. Destes 19, foram selecionados 11 trabalhos através da leitura integral, sendo estes eleitos para realização da revisão por corresponderem aos objetivos e apresentarem o desenho de estudo adequado. Os 11 artigos selecionados finais foram submetidos à uma avaliação de qualidade pelo questionário STROBE, permanecendo os 11 para estudo e comparação de variáveis. **Conclusão:** O TCPE possui considerável valor diagnóstico na identificação de HPP. A adoção do TCPE na triagem permite a ampliação do rastreamento e da detecção de pacientes portadores de HPP de forma menos invasiva.

Palavras-chave: Hipertensão Pulmonar Primária; Teste Cardiopulmonar de Exercício; Diagnóstico; Acurácia.

ABSTRACT

Introduction: The Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) is a non-invasive method qualified in the functional evaluation and considered the gold standard in the analysis of exercise capacity. Its analysis provides a large amount of information, enabling a broad and objective assessment, especially of the cardiovascular and pulmonary systems, during exercise. The test has great clinical applicability in several cardiopulmonary diseases, including Primary Pulmonary Hypertension (PPH). PPH is defined as the elevation of mean pulmonary arterial pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg at rest, analyzed during catheterization of the right heart. A high percentage of its carriers is diagnosed when the condition is already in a severe form. Within its prognostic evaluation, the performance of the CPET is quite widespread and indicated. However, some recent studies have pointed to the possibility of using CPET for the diagnostic investigation of PPH. **Objective:** To evaluate the accuracy of CPET in the diagnosis of patients with PPH. **Methods:** This is a systematic literature review, whose search for articles was carried out in the electronic database MEDLINE / PubMed, with the help of the descriptors Mesh. The descriptors used were: “exercise tests” OR “exercise test” OR “exercise testing” OR “cardiopulmonary exercise test” OR “cardiopulmonary exercise tests” OR “cardiopulmonary exercise testing” OR “cpx” AND “pulmonary hypertension” OR “primary pulmonary hypertension” AND “diagnosis” OR “diagnoses” OR “diagnosis” OR “accuracy”. **Results:** In PubMed, a total of 1776 articles were found, of which 253 were selected because they are consistent with the theme, pre-selected through the title and reading of the abstract. Of these, studies that had strong confounding factors were excluded, thus selecting 19 articles through full reading. Of these 19, 11 papers were selected through full reading, these being chosen to carry out the review because they correspond to the objectives and present the appropriate study design. The 11 final selected articles were submitted to a quality assessment by the STROBE questionnaire, the 11 remaining for study and comparison of variables. **Conclusion:** CPET has considerable diagnostic value in the identification of PPH. The adoption of CPET in screening allows the expansion of screening and detection of patients with PPH, in a less invasive manner.

Keywords: Primary Pulmonary Hypertension; Cardiopulmonary Exercise Test; Diagnosis; Accuracy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
	2.1 Objetivo Geral.....	10
3	RELATO DE CASO	11
4	REVISÃO DE LITERATURA	13
	4.1 O Teste Cardiopulmonar de Exercício.....	13
	4.2 A Hipertensão Pulmonar Primária.....	14
	4.3 O Teste Cardiopulmonar de Exercício na Hipertensão Pulmonar Primária	16
5	METODOLOGIA	18
	5.1 Desenho de Estudo.....	18
	5.2 Estratégia de busca.....	18
	5.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	18
	5.4 Identificação e seleção dos estudos	18
	5.5 Extração dos dados	19
	5.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados	19
	5.7 Aspectos éticos	19
6	RESULTADOS	20
7	DISCUSSÃO	29
8	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

O Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) é um método não invasivo bastante qualificado na avaliação funcional, sendo considerado padrão ouro na análise de capacidade de exercício e aptidão cardiorrespiratória.(1) Nele, o paciente é submetido a um exercício de intensidade gradativamente crescente até a exaustão ou o surgimento de sintomas e/ou sinais limitantes.(2) O TCPE é indicado para avaliação da capacidade funcional, avaliação prognóstica, prescrição de exercícios e treinamento, avaliação de eficácia de tratamento, diagnóstico de causa de baixa tolerância ao exercício desconhecida e análise ampla da fisiopatologia do exercício em diversos quadros clínicos e patologias.(3) Dentro de sua composição, existem diversas variáveis que fornecem uma grande quantidade de informações, possibilitando uma análise objetiva e conjunta dos sistemas cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético e metabólico durante o exercício. Dessa forma, o teste demonstra utilidade em diversas situações clínicas, principalmente, quando ligadas a patologias cardiopulmonares e, potencialmente, na Hipertensão Pulmonar Primária.

A Hipertensão Pulmonar Primária (HPP) é um distúrbio hemodinâmico causado pela obliteração de vasos sanguíneos pulmonares, o que gera um aumento da resistência vascular pulmonar, levando a complicações em grande parte das doenças cardiopulmonares.(4) Ela é definida como uma elevação da pressão arterial pulmonar média (mPAP) ≥ 25 mmHg em repouso, analisada durante cateterismo do coração direito(5). Em sua origem, por se tratar de uma condição primária, não possui outras patologias de base associadas e, na sua manifestação clínica, apresenta sintomas inespecíficos, dentre os quais os mais comuns são dispnéia, fadiga e intolerância ao exercício(5). Sua evolução é contínua, de forma que o paciente cursa com piora dos sintomas em níveis de esforço cada vez menores ao longo do tempo.

Entre instrumentos utilizados para sua avaliação diagnóstica, encontram-se a ecocardiografia, a tomografia computadorizada de alta resolução, o eletrocardiograma (ECG), o teste de função pulmonar, o escaneamento pulmonar de ventilação/perfusão e o cateterismo do coração direito, sendo este considerado padrão ouro para a conclusão do diagnóstico.(5,6) Já no contexto prognóstico, a avaliação funcional através do Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) é considerado o padrão ouro, sendo um método não invasivo que analisa objetivamente a sua capacidade funcional, além de fornecer informações sobre trocas gasosas, eficácia ventilatória e função cardíaca durante sua realização.(7) Atualmente, seu uso na exploração da HPP já é bastante estabelecido e indicado pelas diretrizes internacionais para fins prognósticos. De acordo com a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia, valores

referentes ao consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico) acima de 15,0 mL/kg/min e abaixo de 12,0 mL/kg/min apontam, respectivamente, para prognósticos bom e ruim.(8)

Entretanto, alguns estudos recentes vêm apontando e indicando a possibilidade do uso do TCPE para a investigação diagnóstica de HP. Já foi demonstrado anteriormente que o padrão de associação entre o platô do pulso de oxigênio (PuO_2), declínio dos níveis de saturação de O_2 , $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{slope} > 40$ e pressão expirada de CO_2 (PET CO_2) reduzido (< 33 mmHg em repouso ou < 36 mmHg no liminar anaeróbico) é um forte indício de hipertensão pulmonar.(9,10)

Nesse âmbito, torna-se válido ressaltar que grande parte métodos diagnósticos para HPP difundidos atualmente são dispendiosos, pouco definidores e/ou utilizam de métodos invasivos. Assim, faz-se necessário a adoção de novas ferramentas diagnósticas que gerem menos riscos e sejam menos dispendiosas. Nesse âmbito, o TCPE pode apresentar-se como instrumento de valor não somente prognóstico, mas, também, diagnóstico. Entretanto, os conhecimentos sobre a correlação da HPP com o TCPE ainda são limitados e relativamente recentes, além de não haver um consenso sobre limiares específicos ligados ao teste que possam diagnosticar a HPP. Portanto, torna-se necessária uma revisão abrangente dos estudos acerca da acurácia do TCPE avaliando sua aplicabilidade como método diagnóstico da HPP.

Relatamos um caso de aplicação do TCPE no diagnóstico de HP e revisaremos de forma sistemática a aplicação do TCPE no diagnóstico do da HPP.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a acurácia do Teste Cardiopulmonar de Exercício no diagnóstico de pacientes portadores de Hipertensão Pulmonar Primária.

3 RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, 73 anos, portador de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), Doença Arterial Coronariana (DAC) – passado de angina e angioplastia coronariana – e ainda portador de HTLV-1. Fazia uso de bisoprolol, losartan, metformina, insulina, liraglutida e salbutamol inalatório. Estava em classe funcional III/IV da NYHA, sofreu internação por quadro de dispneia, sendo suspeitado de ICFEP descompensada, realizado ecocardiograma transtorácico, o qual revelou fração de ejeção de 55%, com pressão de artéria pulmonar normal. Após alta hospitalar, o paciente foi encaminhado para avaliação de reabilitação cardiovascular.

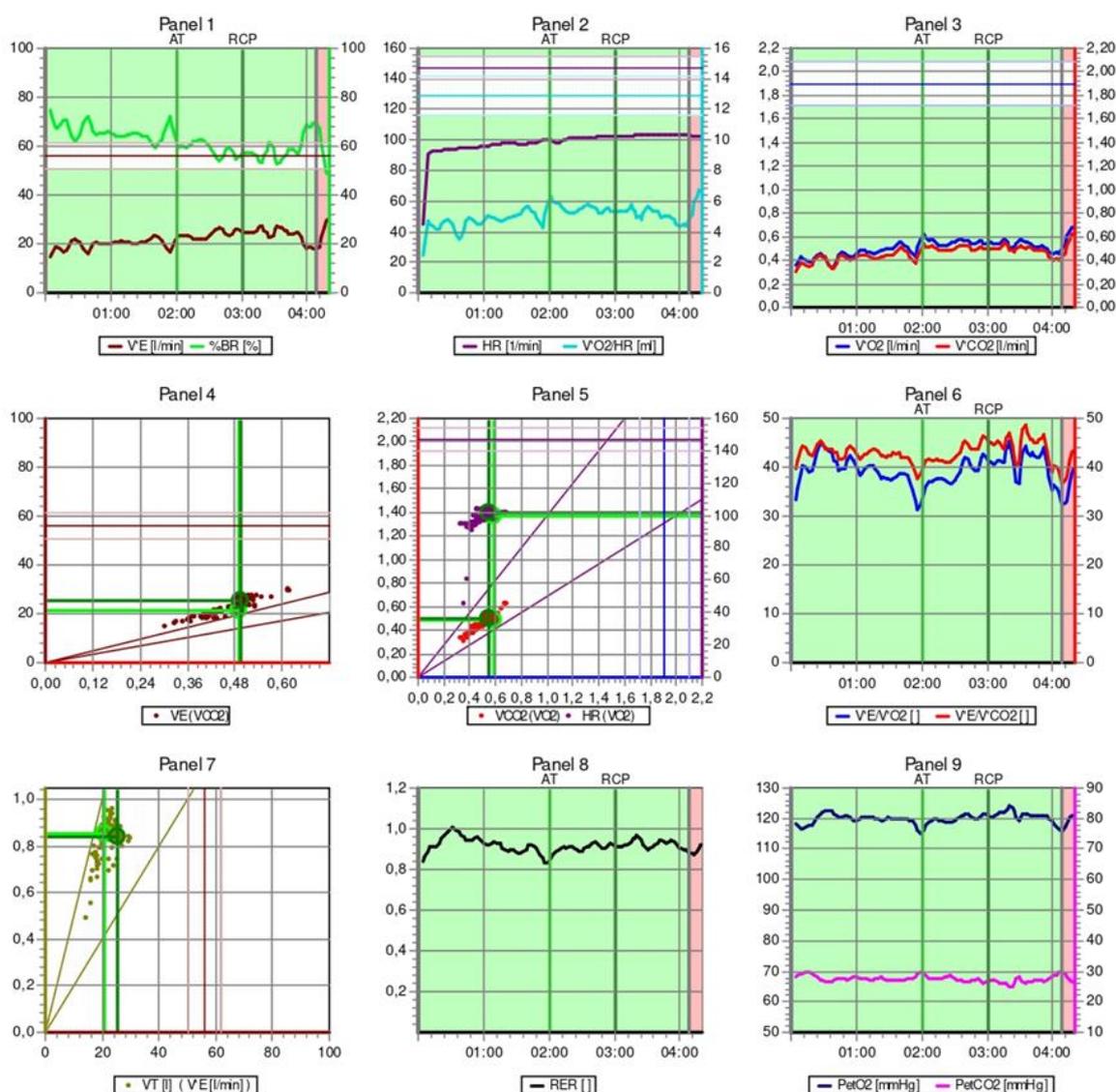
Como parte da avaliação inicial, realizou o Teste de Esforço Cardiopulmonar (TCPE), o qual revelou (Figura 1): consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico) de 6,3 ml/kg/min ou 534 ml/min, correspondente a 28% do previsto, razão de trocas respiratórias (RER) de 0,83, sendo compatível com capacidade funcional reduzida em grau severo. O pulso de O_2 (VO_2/FC) máximo foi de 5,2 ml/batimento, correspondente a 40% do previsto, além de apresentar comportamento em platô no esforço. A inclinação da reta para o equivalente respiratório de CO_2 (VE/VCO_2slope) mostrou valor de 51, não traduzindo eficiência ventilatória. Do ponto de vista da função pulmonar, a ventilação (VE) máxima alcançada correspondeu à 44% da ventilação voluntária máxima (VVM) prevista. Houve queda da saturação de hemoglobina ao esforço, com saturação de oxigênio em repouso de 94% e no pico do esforço de 85%. Dessa forma, o teste revelou capacidade funcional reduzida em grau severo, sugerindo limitação cardiovascular e pulmonar ao esforço. Em resumo, foram encontrados VO_2 reduzido, platô do pulso de O_2 , relação $VE/VCO_2 > 51$, OUES $< 1,47$ com queda de saturação de O_2 , indicando um padrão de vasculopatia pulmonar, o que levantou a suspeita de um possível quadro de Hipertensão Pulmonar Primária.

No seguimento dos 3 meses seguintes, o paciente necessitou ser submetido a uma nova hospitalização. Durante sua internação, foi realizado um novo ecocardiograma transtorácico que apresentou disfunção sistólica de grau leve em ventrículo direito (VD) e pressão sistólica em artéria pulmonar estimada em 66 mmHg, ratificando a suspeita levantada pelo TCPE de um possível quadro de HPP. A fim de obter-se uma conclusão diagnóstica, foi solicitado a realização de estudo hemodinâmico, o qual é considerado padrão ouro para o diagnóstico de HPP. Esse, por sua vez, demonstrou pressão em artéria pulmonar de 73x30 (44) mmHg e

pressão capilar pulmonar de 15 mmHg, confirmando, então, o quadro de Hipertensão Pulmonar Primária, e indicando de ser de provável padrão pré-capilar. Foi iniciado tratamento medicamentoso específico para HPP.

Este relato de caso exemplifica o potencial do uso do TCPE no diagnóstico diferencial da dispneia e no diagnóstico de HPP. Vale ressaltar que o paciente era portador de DPOC, doença arterial coronariana e obesidade, todas estas patologias poderiam justificar o quadro de dispneia ao esforço, tendo o TCPE revelado um padrão compatível com comprometimento vascular pulmonar, quadro que não era até então suspeito.

Figura 1 – Gráficos do Teste Cardiopulmonar de Exercício.



Fonte: Dados extraídos de prontuário.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 O Teste Cardiopulmonar de Exercício

O Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) é uma ferramenta reconhecidamente qualificada para avaliação funcional, sendo considerado padrão ouro para avaliar capacidade de exercício e aptidão cardiorrespiratória.(1) Trata-se um de método não invasivo, no qual o indivíduo é submetido a um exercício de intensidade gradativamente crescente até a exaustão ou o surgimento de sintomas e/ou sinais limitantes.(2) O teste permite a realização de uma análise objetiva e conjunta dos sistemas cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético e metabólico durante o estresse induzido pelo exercício. Sabe-se que a tolerância ao exercício é um conhecido preditor de mortalidade em indivíduos de qualquer faixa etária(11) e, por conseguinte, tornou-se uma importante medida de desfecho em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e outras doenças crônicas.(12) Dessa forma, o TCPE possui indicação para avaliação da capacidade funcional, avaliação prognóstica, prescrição de exercícios e treinamento, avaliação de eficácia de tratamento, diagnóstico de causa de baixa tolerância ao exercício desconhecida e análise ampla da fisiopatologia do exercício em diversos quadros clínicos.(3)

Para sua realização, é necessário que seja supervisionado por um médico treinado na condução do TCPE. Em geral, o paciente realiza o exercício em um cicloergômetro ou esteira e utiliza uma máscara facial ou bucal, que coleta os gases respiratórios, permitindo uma análise dos parâmetros ventilatórios.(13) Além disso, os parâmetros fisiológicos habituais são medidos durante o teste, como frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), e em alguns casos, a oximetria de pulso e os loops de fluxo-volume durante e após o esforço.(2) Para sua realização, vários protocolos podem ser utilizados, prescrevendo exercício aeróbicos em estado estacionário ou exercícios intervalados, fazendo uma alternância de ritmo e intensidade, além de possuir um componente anaeróbico. Mais comumente, o TCPE é realizado com o protocolo de rampa, visando uma duração que varia entre 8 e 12 minutos,(13) e com um aumento gradual da taxa de trabalho distribuído uniformemente durante cada fase do exercício.

Dentro de sua complexa avaliação, existem diversas variáveis que fornecem uma grande quantidade de informações obtidas pelo teste. A ventilação pulmonar (VE) revela o volume de ar que se desloca dos pulmões em um minuto.(2) Já consumo de oxigênio (VO_2) é o volume de oxigênio extraído do ar inspirado em um determinado período durante a ventilação pulmonar. Associado a ele, podemos encontrar o VO_2 máximo (VO_2 max), que é o maior valor atingido

após o aumento progressivo da carga de esforço e surgimento de um platô na curva de VO_2 durante um teste de exercício incremental. Ainda assim, quando não é possível identificar um platô, adota-se o maior valor obtido ao final do teste como VO_2 pico, e que, na prática, é utilizado como sinônimo de VO_2 máx. Um importante ponto é o de Liminar Anaeróbico (LA) ou primeiro limiar ventilatório, o qual pode ser identificado pela análise da inclinação de VCO_2/VO_2 , plotado em escalas semelhantes, durante o exercício incremental em rampa, sendo o ponto de transição da inclinação de menor que 1 para maior que 1.(13)

Os equivalentes ventilatórios para oxigênio (VE/VO_2) e dióxido de carbono (VE/VCO_2) são as razões entre ventilação pulmonar e consumo de O_2 ou produção de CO_2 , respectivamente.(2) O VE/VO_2 traduz a necessidade ventilatória do consumo de certo nível de O_2 , sendo um índice de eficiência ventilatória. Enquanto o VE/VCO_2 representa a necessidade ventilatória da eliminação de uma determinada quantidade de CO_2 produzida pelo organismo, tendo influência da pressão parcial de gás carbônico ($PaCO_2$). Ademais, também podem ser realizadas análises através da inclinação da reta para o equivalente respiratório de CO_2 (VE/VCO_2 *slope*), a qual é a relação entre o VE, plotado no eixo Y, e o VCO_2 , no eixo X, e que reflete possíveis alterações na ventilação-perfusão ou hiperventilação.

Além disso, outras variáveis possuem destaque como a pressão parcial de CO_2 expirado ($PETCO_2$), a qual demonstra a compatibilidade da relação ventilação-perfusão no sistema pulmonar.(14) O pulso de oxigênio (pulso de O_2) é a razão entre o VO_2 e frequência cardíaca, indicando, então, a quantidade de oxigênio consumido por batimento cardíaco.(13) Existem diversos estudos acerca de curva de eficiência de consumo de oxigênio (OUES), a qual é mensurada pela relação entre o VO_2 e a transformação logarítmica (base 10) do VE, sendo muito utilizada na avaliação da gravidade da ICC.(2)

Dessa forma, tendo em vista sua aplicabilidade, o teste demonstra utilidade em diversas situações clínicas, principalmente, quando ligadas a patologias cardiopulmonares, como a Hipertensão Pulmonar Primária.

4.2 A Hipertensão Pulmonar Primária

A Hipertensão Pulmonar Primária (HPP) é uma vasculopatia obliterativa que resulta em um distúrbio hemodinâmico, apresentando elevação da pressão arterial pulmonar (PAP) e, na maioria dos casos, da resistência vascular pulmonar, além da perda da resposta vasodilatadora pulmonar durante o exercício.(4,15) Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e a

Sociedade Respiratória Europeia (ERS), ela é definida como um aumento da pressão arterial pulmonar média (mPAP) ≥ 25 mmHg em repouso, avaliada durante cateterismo do coração direito(5). Em sua origem, por se tratar de uma condição primária, não possui outras patologias de base associadas e, em sua manifestação clínica, apresenta sintomas inespecíficos, dentre os quais os mais comuns são dispneia, fadiga e intolerância ao exercício(5).

Nesse sentido, a hipertensão arterial pulmonar pode ser clinicamente classificada dentro de cinco categorias relacionadas a sua etiologia e fisiopatologia, diferindo, então, na sua estratégia de tratamento.(5) Dentre essas categorias, encontram-se a Hipertensão Arterial Primária (Grupo 1), associada a doença do coração esquerdo (Grupo 2), associada a doenças pulmonares e hipóxia (Grupo 3), tromboembólica crônica (Grupo 4) e por mecanismos por mecanismos pouco claros e/ou multifatoriais (Grupo 5). Dentro da sua fisiopatologia, há uma obliteração das artérias pulmonares, o que leva a um processo inflamatório e de remodelamento vascular, além da disfunção endotelial, havendo, conseqüentemente, um aumento da resistência vascular pulmonar e da PAP.(16) Além disso, sabe-se que a HPP possui incidência relativamente baixa, mas apresenta um grau de morbidade considerável e, de mortalidade, significativo(17,18), visto que, apesar de haver variações de acordo com a classificação, a mortalidade em um ano é em torno de 15%.(19) Trata-se de uma doença progressiva, geralmente, limitante, e com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Caso não seja tratada, pode levar à disfunção e insuficiência cardíaca direita, devido à sobrecarga de pressão, e, posteriormente, à morte.(20)

O diagnóstico assertivo e precoce da doença possibilita um acompanhamento e início de tratamento mais imediato, impactando diretamente no melhor prognóstico do paciente. De acordo as diretrizes internacionais(5), indivíduos que possuam histórico e apresentação clínica sugestivos de HPP devem seguir um algoritmo diagnóstico que propõe a realização da ecocardiografia, tomografia computadorizada de alta resolução, eletrocardiograma (ECG), teste de função pulmonar e escaneamento pulmonar de ventilação/perfusão antes da realização do cateterismo nas câmaras cardíacas direitas, sendo que este é considerado, atualmente, o teste padrão ouro para a conclusão diagnóstica.(5,6,21) Além disso, quando estabelecido o diagnóstico, um dos parâmetros utilizados para classificar e analisar o prognóstico do paciente é a avaliação funcional, na qual se destaca o Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE).

4.3 O Teste Cardiopulmonar de Exercício na Hipertensão Pulmonar Primária

Na HPP, a elevação da PAP gera uma desproporção entre os níveis de ventilação e perfusão, o que, conseqüentemente, provoca o aumento do volume do espaço morto fisiológico, prejudicando diretamente a função ventilatória e aeróbica. Essa desproporção leva ao aumento compensatório do número de ventilações por minuto, além da intolerância ao exercício e da produção precoce de ácido láctico.(22) Essa alteração na relação ventilação-perfusão se reflete no TCPE através de algumas de suas variáveis. Em condições normais, o exercício resultaria em aumento do recrutamento do leito vascular pulmonar e da PET CO₂. Entretanto, na HPP, o PET CO₂ diminui ainda mais, além de haver a elevação anormal do VE/VCO₂slope devido ao agravamento das trocas gasosas durante o exercício. Além disso, percebe-se a redução da PET CO₂ e da PaCO₂ à medida que o número de incursões se eleva.(22) Como um ciclo, a HPP também pode induzir a queda da saturação do oxigênio arterial, o que exacerbará ainda mais a resposta ventilatória ao exercício, manifestada por aumentos ainda maiores no VE/VCO₂slope e nos declínios da PET CO₂ e do VO₂ pico.

Sun et al.(23) descreveram um padrão típico de comportamento da HPP durante o exercício, na qual há decréscimo do VO₂ pico e da taxa de trabalho (WR), juntamente com a ocorrência de disfunção cardiovascular e insuficiência respiratória. Também é possível notar a redução do PuO₂, do LA e do valor da relação $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ e o aumento de VE/VCO₂ slope. A disfunção muscular periférica também contribui para a intolerância ao exercício nesses pacientes.(24) Nesse mesmo trabalho, Sun e colaboradores perceberam que 49% dos pacientes com HPP interromperam o exercício devido à fadiga nos membros inferiores, e 43% pararam devido à dispneia.(23) Dessa forma, os resultados obtidos no TECP desses pacientes, ao longo do tempo, tornam-se cada vez mais prejudicados à medida que há o aumento da PAP e, conseqüentemente, o agravamento do quadro.

Dentre os exames solicitados para investigação da HPP, parte deles são pouco definidores, possuem alto custo e/ou utilizam de métodos invasivos, fazendo-se necessário a adoção de novas ferramentas diagnósticas que gerem menos riscos e sejam menos dispendiosas. Assim, torna-se válida a possibilidade de utilização de um método que sirva como triagem para esses pacientes e, nesse sentido, o TCPE pode apresentar-se como instrumento de valor não somente prognóstico, mas, também, diagnóstico. Entretanto, os conhecimentos sobre a correlação da HPP com o TCPE ainda são limitados e relativamente recentes. Até o atual momento, não há um consenso acerca de limiares específicos ligados ao teste que possam

diagnosticar a HPP. Portanto, torna-se necessária uma revisão abrangente dos estudos acerca da acurácia do TCPE avaliando sua aplicabilidade como método diagnóstico da HPP.

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho de Estudo

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura com relato de caso.

5.2 Estratégia de busca

A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, com auxílio dos descritores do Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores utilizados, em conjunto, consistem em: “exercise tests” OR “exercise test” OR “exercise testing” OR “cardiopulmonary exercise test” OR “cardiopulmonary exercise tests” OR “cardiopulmonary exercise testing” OR “cpx” AND “pulmonary hypertension” OR “primary pulmonary hypertension” AND “diagnose” OR “diagnoses” OR “diagnosis” OR “accuracy”.

A busca pelos descritores no MEDLINE/PubMed resultou em: (((((((exercise Tests) OR (exercise test)) OR (exercise testing)) OR (cardiopulmonary exercise test)) OR (cardiopulmonary exercise tests)) OR (cardiopulmonary exercise testing)) OR (cpx)) AND ((pulmonary hypertension) OR (primary pulmonary hypertension))) AND (((diagnose) OR (diagnoses)) OR (diagnosis)) OR (accuracy)).

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos encontrados na base de dados Pubmed/Medline, publicados nos últimos 20 anos, em qualquer idioma, que abordem Teste Cardiopulmonar de Exercício como ferramenta diagnóstica para detecção da Hipertensão Pulmonar Primária, expondo a sua acurácia.

Foram excluídos artigos não disponíveis na íntegra, artigos de revisão, estudos que não respondem ao objetivo da pesquisa, artigos cujos títulos ou resumos não correspondam à temática central do trabalho e estudos que abordem a resposta do teste após intervenção medicamentosa específica.

5.4 Identificação e seleção dos estudos

Os trabalhos foram identificados por dois autores que realizaram, de forma independente, a leitura dos seus títulos e resumos, avaliando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos que não apresentaram resumos e não foram excluídos por título, bem como os artigos cujo resumo não era suficiente para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, foram triados para leitura do texto completo, para a definição quanto a

sua elegibilidade. Após serem triados, os textos completos dos artigos foram acessados separadamente por cada um dos autores, confirmando-se a inclusão dos trabalhos na revisão sistemática.

5.5 Extração dos dados

As características extraídas de cada estudo foram: autores, ano, país e duração. Além disso, foram registrados dados acerca dos participantes de cada trabalho, incluindo: tamanho amostral, média da idade, valores de sensibilidade e especificidade do TCPE no diagnóstico de HPP, além das razões de probabilidade positivas e negativas.

5.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

A análise da qualidade de cada estudo foi avaliada pelo Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)(25). Os artigos incluídos na revisão sistemática foram analisados em consenso pelos autores, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item do STROBE: item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade na presente revisão sistemática tiveram pelo menos 11 itens integral ou parcialmente atendidos.

5.7 Aspectos éticos

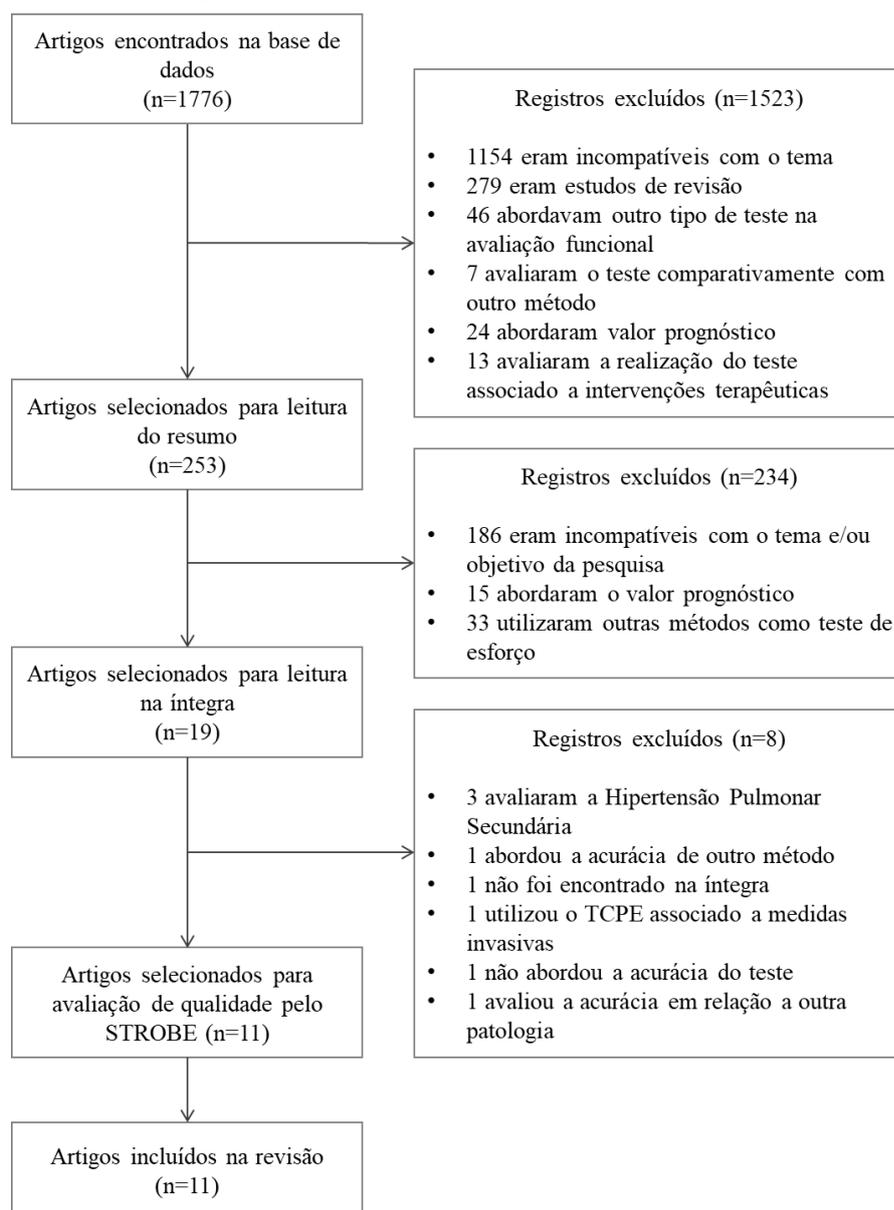
Por tratar-se de uma revisão sistemática da literatura, não foi necessário submeter o trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.

6 RESULTADOS

Após pesquisa inicial na base de dados PubMed/MEDLINE, foram encontrados 1776 artigos, sendo realizado a leitura do título destes. Após isso, foram excluídos: 279 trabalhos por serem artigos de revisão, 46 estudos por abordarem outro teste de esforço, 7 artigos por fazerem comparação com outros métodos, 24 trabalhos por abordarem prognóstico, 13 estudos por avaliarem o TCPE associado a intervenções terapêuticas e 1154 estudos por não abordarem o tema desejado. Sendo assim, foram lidos os resumos de 253 trabalhos, e dentre esses, 186 não eram compatíveis com o objetivo da pesquisa ou não contemplavam o tema especificado na metodologia, 15 avaliavam o TCPE como instrumento de prognóstico e 33 utilizavam outras metodologias de teste de esforço como o teste de caminhada de 6 minutos, o TCPE invasivo e o teste do degrau. Assim, foram selecionados 19 artigos para leitura na íntegra, dos quais foram excluídos 3 trabalhos por avaliarem a hipertensão pulmonar secundária, 1 por abordar parâmetros da gasometria ao invés do TCPE na acurácia, 1 por não ter sido encontrado disponível na íntegra, 1 por usar medidas invasivas, 1 por não trazer dados de acurácia e 1 por avaliar especificamente o diagnóstico de outra patologia. Por fim, 11 estudos foram incluídos para revisão sistemática (Figura 2).

Dessa forma, onze estudos foram submetidos à avaliação pela ferramenta Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)(25) e todos apresentaram pelo menos 11 itens integral ou parcialmente atendidos. Os trabalhos incluídos nessa revisão obtiveram as seguintes pontuações: Kader *et. al*(26) atenderam integralmente 20 itens; Gläser *et. al*(27) e Higashi *et. al*(28) apresentaram 16 itens de forma integral e 3 item de forma parcial; Xi *et. al*(29) efetivaram 21 itens de forma integral e 1 item parcialmente; Müller *et. al*(30) e Held *et. al*(31) obtiveram 20 itens de forma integral e 1 item de forma parcial; van der Plas *et. al*(32) atenderam a 16 itens integralmente e 2 itens de forma parcial; Dumitrescu *et. al*(33) apresentaram 17 itens integralmente e 2 itens parcialmente, Luo *et. al*(34) efetivaram 19 itens integralmente e 2 parcialmente; e Zhao *et. al*(35) e Santaniello *et.al*(36) obtiveram 18 itens de forma integral, sendo que o primeiro demonstrou 2 itens de forma parcial, e o segundo, 1 item parcialmente.

Todos os artigos foram publicados desde o ano 2001 até o presente momento. Os trabalhos foram realizados na Índia, Alemanha, China, Holanda, Japão, Estados Unidos e Inglaterra, e encontram-se no idioma inglês. As amostras resultaram no n total de 2130 participantes. As características gerais de cada estudo selecionado estão resumidas na Tabela 1.

Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração da autora

Apesar da boa avaliação metodológica, foram encontrados alguns riscos de vieses nos trabalhos selecionados. Nenhum dos estudos atendeu totalmente todos os critérios de qualidade metodológica de acordo com o QUADAS(37) (Tabela 2).

Kader *et. al*(26), Higashi *et. al*(28) e Zhao *et. al*(35) não deixaram explícito se seus pacientes foram selecionados de forma aleatória, enquanto Gläser *et. al*(27), van der Plas *et. al*(32), Müller *et. al*(30), Held *et. al*(31), Dumitrescu *et. al*(33), Luo *et. al*(34) e Santaniello *et. al*(36) descreveram a utilização de uma amostra consecutiva de pacientes, sendo possível a ocorrência de um viés de seleção. Já Xi *et. al*(29), além de ter utilizado uma amostra consecutiva, incluiu posteriormente em seu estudo um número considerável de pacientes

direcionados a um subgrupo específico, aumentando as chances de ocorrência desse viés. Gläser *et. al*(27), van der Plas *et. al*(32), Müller *et. al*(30), Higashi *et. al*(28), Held *et. al*(31), Dumitrescu *et. al*(33), Zhao *et. al*(35) e Santaniello *et.al*(36) não relatam se houve cegamento dos avaliadores do TCPE e do teste padrão de referência, deixando pouco claro o risco de viés de detecção. Xi *et. al*(29) não aplicaram a mesma seleção de exames para avaliação geral em todos os pacientes, existindo a possibilidade de indivíduos não terem obtidos diagnóstico de HPP pelo cateterismo por não terem apresentando indícios da doença na ecocardiografia. Kader *et. al*(26) e van der Plas *et. al*(32) utilizaram a Ecocardiografia como exame padrão de referência, quando o ideal seria aplicar o método padrão ouro, que é o cateterismo cardíaco, não obtendo um parecer tão assertivo em relação a acurácia. E por fim, Dumitrescu *et. al*(33), Luo *et. al*(34) e Santaniello *et.al*(36) não esclareceram em sua metodologia se houve um intervalo de tempo apropriado entre a realização do TCPE e o teste de referência.

Tabela 1 – Descrição das características gerais dos estudos selecionados.

Autores	Ano de publicação	País	Tamanho amostral	Idade (em anos)	Duração do estudo
Kader <i>et. al</i>(26)	2020	Índia	48	67 ± 7	NR
Gläser <i>et. al</i>(27)	2013	Alemanha	135	56-72	8 anos
Xi <i>et. al</i>(29)	2014	China	125		4 anos
Grupo HPTEC				52 ± 15	
Grupo EP crônica				55 ± 15	
Grupo reabilitado				48 ± 16	
Grupo controle				50 ± 7	
Müller <i>et. al</i>(30)	2016	Alemanha	693		NR
Com HP				35,2 ± 13	
Sem HP				30,3 ± 11,8	
van der Plas <i>et. al</i>(32)	2013	Holanda	38	60 ± 9	NR
Higashi <i>et. al</i>(28)	2017	Japão	155		5 anos
Sem HP				61 ± 13	
HP limítrofe				69 ± 14	
Com HP				61 ± 15	
Held <i>et. al</i>(31)	2014	EUA	62		4 anos
Grupo HPTEC				64 ± 15	
Grupo controle				62 ± 14	
Dumitrescu <i>et. al</i>(33)	2017	Alemanha	173		NR
Grupo sem HAP				55 ± 13	
Grupo com HAP				67 ± 9	
Grupo com HP pós-capilar				66 ± 9	
Luo <i>et. al</i>(34)	2021	China	559		4 anos
Grupo com HP				42 ± 14	
Grupo sem HP				50 ± 14	
Zhao <i>et. al</i>(35)	2017	China	88	52 ± 17	NR
Santaniello <i>et.al</i>(36)	2019	Inglaterra	54	63,4 ± 12,1	3 anos

HPTEC: Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica; EP: Embolia Pulmonar; NR: Não refere.

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

Os artigos selecionados para essa revisão buscaram avaliar de forma primária ou secundária o valor diagnóstico do TCPE em pacientes que possuam HPP. Para avaliação comparativa e confirmação diagnóstica, os participantes foram submetidos a outros exames que foram considerados como padrão de referência pelos autores, como o cateterismo cardíaco e a ecocardiografia (Tabela 3).

Tabela 2 - Risco de viés de acordo com QUADAS-2 para domínios: seleção da amostra, teste de índice, padrão de referência, fluxo e tempo avaliados

	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção de amostra	Teste de índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de amostra	Teste de índice	Padrão de referência
Kader <i>et. al</i> (26)	●	○	●	○	○	○	●
Gläser <i>et. al</i> (27)	●	●	●	○	○	○	○
Xi <i>et. al</i> (29)	●	○	○	●	○	○	○
Müller <i>et. al</i> (30)	●	●	●	○	○	○	○
van der Plas <i>et. al</i> (32)	●	●	●	○	○	○	●
Higashi <i>et. al</i> (28)	●	●	●	○	○	○	○
Held <i>et. al</i> (31)	●	●	●	○	○	○	○
Dumitrescu <i>et. al</i> (33)	●	●	●	●	○	○	○
Luo <i>et. al</i> (34)	●	○	○	●	○	○	○
Zhao <i>et. al</i> (35)	●	●	●	○	○	○	○
Santaniello <i>et. al</i> (36)	●	●	●	●	○	○	○

● = Alto risco; ● = Risco pouco claro; ○ = Baixo Risco.

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados.

Os resultados obtidos pelos artigos apresentaram valores de sensibilidade e especificidade, possibilitando o cálculo das razões de probabilidade positiva e negativa (Tabela 4). Kader *et. al*(26) avaliaram o TCPE no diagnóstico de HP em paciente portadores de DPOC e se haveria correlação significativa entre as variáveis do teste e indicadores de HP. Para isso, realizaram um estudo transversal, sendo que seus participantes foram confirmados como portadores de DPOC previamente, realizando posteriormente teste de função pulmonar (TFP), teste de caminhada de 6 minutos (TC6), Ecocardiografia transtorácico bidimensional com Doppler, que foi utilizada como teste de referência, e o TCPE. Em seus resultados, percebeu que os pacientes com HP mostraram baixa capacidade de exercício, baixo PuO_2 , baixa FC e menor saturação de oxigênio durante o teste de esforço quando comparados a indivíduos sem HP. Na sua análise da área sob a curva ROC (AUC), o VO_2 pico no valor de corte de ≤ 962 ml/min demonstrou-se de 0,92 sensibilidade de 79% e especificidade de 95%, enquanto o VO_2 pico $\leq 67\%$ do previsto exibiu 90% sensibilidade e especificidade de 95%. Já o PuO_2 , no valor limite $\leq 74\%$ do previsto, demonstrou sensibilidade de 93% e especificidade de 89%. Além disso, o estudo sugeriu que VO_2/kg no valor de corte de $\leq 21,34$ pode identificar HP com 97%

sensibilidade e 47% de especificidade, e que a queda da saturação no valor de corte de > 4 apresentou com sensibilidade de 55% e 100% especificidade na detecção da patologia.

Tabela 3 – Descrição das características específicas dos estudos selecionados.

Autor	Tipo de estudo	Objetivo de estudo	Padrão de referência
Kader <i>et. al</i> (26)	Transversal	Examinar a hipótese da validade do TCPE para diagnosticar HAP em pacientes com DPOC e se há correlação significativa entre variáveis e os índices de HP.	Ecocardiografia
Gläser <i>et. al</i> (27)	Coorte prospectiva	Primariamente, descrever medidas preditivas não invasivas para a presença de HAP; secundariamente, avaliar potenciais implicações prognósticas dessas medidas.	Cateterismo cardíaco
Xi <i>et. al</i> (29)	Coorte prospectiva	Avaliar se parâmetros de eficiência ventilatória durante o TECP podem ser capazes de monitorar e prever HPTEC.	Cateterismo cardíaco
Müller <i>et. al</i> (30)	Coorte retrospectiva	Avaliou se o TCPE é capaz de indicar HAP em pacientes portadores cardiopatias congênitas.	Cateterismo cardíaco
van der Plas <i>et. al</i> (32)	Coorte retrospectiva	Avaliar se os parâmetros do TCPE, indicativos de deficiência vascular, têm valor preditivo para sobrevivência em pacientes com FPI.	Ecocardiografia
Higashi <i>et. al</i> (28)	Transversal	Determinar a utilidade dos parâmetros ventilatórios do TCPE quando comparados a marcadores hemodinâmicos do cateterismo e para detecção de HAP.	Cateterismo cardíaco
Held <i>et. al</i> (31)	Coorte retrospectiva	Determinar a capacidade do TCPE como ferramenta complementar no diagnóstico de HPTEC e na detecção da doença em pacientes com ecocardiografia normal.	Cateterismo cardíaco
Dumitrescu <i>et. al</i> (33)	Coorte prospectiva	Avaliar a precisão do diagnóstica dos principais parâmetros derivados do TCPE para detecção e exclusão de HAP associada à ES.	Cateterismo cardíaco
Luo <i>et. al</i> (34)	Coorte prospectiva	Explorar o valor do TCPE no diagnóstico de HAP.	Cateterismo cardíaco
Zhao <i>et. al</i> (35)	Coorte retrospectiva	Determinar o papel do TCPE como uma ferramenta complementar para o rastreamento de HAP em pacientes rotulados como “possível HAP” após uma ecocardiografia inicial.	Cateterismo cardíaco
Santaniello <i>et. al</i> (36)	Coorte prospectiva	Testar a hipótese de que o TCPE pode melhorar os procedimentos de triagem de HAP quando associados ao algoritmo DETECT.	Cateterismo cardíaco

TCPE = Teste Cardiopulmonar de Exercício; DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HPTEC: Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica; FPI = Fibrose Pulmonar Idiopática; HAP = Hipertensão Arterial Pulmonar; ES = Esclerose Sistêmica.

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados

Gläser *et. al*(27) realizaram um estudo de coorte prospectiva com o objetivo primário de descrever medidas preditivas não invasivas para a presença de HP em pacientes portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), e secundariamente avaliar as potenciais implicações prognósticas dessas medidas. Assim, todos os participantes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica, cateterismo cardíaco direito, TFP, avaliação de capacidade de difusão de monóxido de carbono e o TCPE. Em sua avaliação, observaram que dentro de um intervalo de confiança de 95%, o VE/VCO₂ *slope* no valor de corte de 152,4% ou mais do previsto exibiu 87,2% de sensibilidade e 88,4% de especificidade, com AUC de 0,938. O VO₂ pico no valor de corte de 56,3% ou menos do previsto demonstrou 83% de sensibilidade e 68,9% de especificidade, com AUC de 0,832. Além disso, o VO₂ do LA com valor de 71,9% ou menos do previsto obteve 88,9% de sensibilidade e 56,4% de especificidade, com AUC de 0,743.

Tabela 4 – Padrões de referência e resultados dos artigos selecionados.

Autor	Parâmetro avaliado	SN	EP	RP (+)	RP (-)
Kader <i>et. al</i>(26)	VO ₂ pico ≤ 962 ml/minuto	79%	95%	15,8	≈ 0,22
	VO ₂ pico(prev) ≤ 67%	90%	95%	18	≈ 0,11
	PuO ₂ (prev) ≤ 74%	93%	89%	≈ 8,5	≈ 0,08
	VO ₂ /kg ≤ 21,34	97%	47%	≈ 1,8	≈ 0,06
	Queda da saturação > 4	55%	100%	ND	0,45
Gläser <i>et. al</i>(27)	VE/VCO ₂ <i>slope</i> (prev) ≥ 152,4%	87,2%	88,4%	≈ 7,5	≈ 0,14
	VO ₂ pico (prev) ≤ 56,3 %	83%	68,9%	≈ 2,7	≈ 0,25
	VO ₂ do LA (prev) ≤ 71,9%	88,9%	56,4%	≈ 2,0	≈ 0,2
Xi <i>et. al</i>(29)	VE/VCO ₂ ≤ 34,35	91%	94%	≈ 15,2	≈ 0,1
	VD/VT ≥ 24,5%	90%	58%	≈ 2,1	≈ 0,2
	VE/VCO ₂ <i>slope</i> ≥ 34,6	90%	88%	7,5	≈ 0,13
	OUEP ≤ 32,45	85%	94%	≈ 14,2	≈ 0,16
Müller <i>et. al</i>(30)	VO ₂ pico < 16,3 + VE/VVM < 37,4%	32%	95%	6,4	≈ 0,72
	VO ₂ pico < 16,3	47%	86%	≈ 3,4	≈ 0,6
	VO ₂ pico < 25,2	90%	47%	≈ 1,7	≈ 0,21
van der Plas <i>et. al</i>(32)	VE/VCO ₂ no LA > 45,0	63,3%	84,6%	≈ 4,1	≈ 0,43
Higashi <i>et. al</i>(28)	PETCO ₂ no LA ≤ 34,7	80%	86%	≈ 5,7	≈ 0,23
Held <i>et. al</i>(31)	P(c-ET)CO ₂ ≥ 5,18	85,7%	88,2%	≈ 7,3	≈ 0,16
	PETCO ₂ no LA ≤ 31,33	78,6%	82,4%	≈ 4,5	≈ 0,26
	VE/VCO ₂ ≥ 37,5	78,6%	82,4%	≈ 4,5	≈ 0,26
Dumitrescu <i>et. al</i>(33)	VO ₂ pico < 13,8	87,5%	74,8%	≈ 3,5	≈ 0,17
	PET CO ₂ ≤ 31,3	81,3%	84,6%	≈ 5,3	≈ 0,22
Luo <i>et. al</i>(34)	WR pico ≤ 82	70,3 %	68,6%	≈ 2,2	≈ 0,43
	VO ₂ pico ≤ 14,2	82,4%	61,4%	≈ 2,1	≈ 0,29
	PETCO ₂ ≤ 35	80,9%	86,2%	≈ 5,9	≈ 0,22
Zhao <i>et. al</i>(35)	VE/VCO ₂ <i>slope</i> + LA ≥ 0,5	92,6%	95%	≈ 18,5	≈ 0,08
Santanielo <i>et. al</i>(36)	VE/VCO ₂ no LA ≥ 41,2	100%	83,3%	≈ 6	ND
	VE/VCO ₂ <i>slope</i> ≥ 39	100%	77,8%	≈ 4,5	ND

SN = Sensibilidade; EP = Especificidade; RP (+) = Razão de probabilidade positiva; RP (-) = Razão de probabilidade negativa; ND = Não determinado.

Fonte: Dados extraídos dos artigos selecionados

Xi *et. al*(29) construíram uma coorte prospectiva com o intuito de testar a hipótese de que determinados parâmetros TCPE funcionariam como índices de ineficiência ventilatória podendo ser úteis na avaliação atual e prognóstica da HPTEC. Na sua avaliação, o estudo incluiu pacientes que apresentaram o primeiro episódio de Embolia pulmonar aguda de um registro, sendo acompanhados por 6 a 12 meses. Em seguida, foram subdivididos em quatro grupos com base em angiografia pulmonar por tomografia computadorizada, varredura pulmonar de ventilação-perfusão, ecocardiografia e/ou cateterismo cardíaco direito e angiografia pulmonar. Os grupos foram: portadores de HPTEC, portadores de EP crônica, reabilitados e controle. Ainda após a subdivisão, o trabalho incluiu mais 67 pacientes consecutivos com HPTEC. Em seus resultados, foi encontrado VE/VCO₂ no valor de corte de 34,35 ou mais com sensibilidade 91% e especificidade 94%. Já a fração fisiológica do espaço morto (VD/VT) de 24,5% apresentou sensibilidade de 90% e especificidade 58%. Também foi visto que VE/VCO₂slope 34,6 ou mais teve sensibilidade de 90% e especificidade de 88%, e o platô de eficiência de consumo de oxigênio (OUEP) no valor de 32,45 L/min com sensibilidade de 85% e especificidade 94%.

Müller *et. al*(30) desenvolveram uma coorte retrospectiva com o intuito de avaliar se o TCPE poderia indicar hipertensão pulmonar em portadores de cardiopatias congênitas como demonstra nos casos de HPP idiopática, associada à doença cardíaca esquerda e ligada a doenças do tecido conjuntivo. Assim, analisaram retrospectivamente um banco de dados de pacientes com doença cardíaca congênita encaminhados para realização do TCPE, sendo que, de forma geral, os participantes do estudo foram submetidos a cateterismo cardíaco dentro de 6 meses após o teste de esforço. Foi demonstrado que o VO₂ pico no valor de corte de 16,3 mL/min/kg associado a uma reserva respiratória igual ou menor a 37,4% apresentou sensibilidade foi de apenas 32% e especificidade de 95%. De forma isolada, o VO₂ pico de 16,3 mL/min/kg ou menos obteve sensibilidade de 47%, mas uma especificação de 86%, e com 25,2 mL/min/kg como valor limite, houve sensibilidade de 90%, mas com especificidade 47%.

van der Plas *et. al*(32) avaliaram se valor preditivo de parâmetros não invasivos do TCPE podem ser associados com a elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar e sobrevivência em pacientes com Fibrose pulmonar idiopática (FPI). Para isso, analisaram numa coorte retrospectiva um banco de dados projetado prospectivamente com a finalidade de coletar dados de sobrevida em pacientes com FPI, sendo que estes realizaram o TCPE e a ecocardiografia dentro de 2 semanas. Em seus resultados, de todos os parâmetros do TCPE, apenas o VE/ VCO₂ em limiar anaeróbio diferiu significativamente entre pacientes com e sem

a pressão sistólica da arterial pulmonar (sPAP) no valor igual ou maior a 40 mm Hg. Na análise da curva ROC, VE/VCO₂ obteve uma AUC de 0,77, tendo como valor de limite ideal maior que 45,0 no LA, demonstrando 63,6% de sensibilidade e 84,6% de especificidade.

Higashi *et. al*(28) objetivaram em seu estudo determinar a utilidade da determinar a utilidade dos parâmetros ventilatórios do TCPE quando comparados a marcadores hemodinâmicos do cateterismo e para detecção de HPP. Em sua avaliação, todos os pacientes foram submetidos a uma detalhada avaliação clínica, tendo como padrão de referência diagnóstica o cateterismo cardíaco. Durante sua condução, os participantes foram diagnosticados de acordo com a classificação da HP que apresentavam. Na construção das curvas ROC, o estudo realizou uma comparação da ecocardiografia, TCPE e a associação dos dois para detectar HPP. Os valores limítrofes adotados para predição de mPAP ≥ 25 mmHg foram: 10,0 ml/kg/ min para LA; 34,7 mmHg para PETCO₂ no LA; e 37,5 para VE/VCO₂slope. A ecocardiografia revelou uma sensibilidade para o diagnóstico de mPAP ≥ 25 mmHg de 72%, e especificidade de 95% quando o valor de corte de velocidade do jato de regurgitação tricúspide (TR) foi de 3,4 m/s. Já o TCPE teve sensibilidade de detecção da mPAP ≥ 25 mmHg de 80%, e uma especificidade de 86% quando foi utilizado o limiar de 34,7 mmHg de PETCO₂ no LA. A associação de ecocardiografia e TCPE aumentou a sensibilidade para 87% e obteve uma especificidade de 85%.

Já Held *et. al*(31) objetivaram determinar se o TCPE poderia servir como ferramenta complementar no diagnóstico de HPTEC e na sua detecção pacientes com ecocardiografia normal, tendo como padrão de referência o cateterismo cardíaco. Em seus resultados, o gradiente capilar de dióxido de carbono expirado [P(c-ET)CO₂] no valor de corte 5,18 mmHg ou menos obteve 85,7% de sensibilidade e 88,2% de especificidade, o PETCO₂ no LA no valor 31,33 ou menos, 78,6% de sensibilidade e 82,4% de especificidade, e o VE/VCO₂ no valor limite 37,5 mmHg ou menos, sensibilidade de 78,6% e especificidade de 82,4%.

Dumitrescu *et. al*(33) investigou sistematicamente a correlação do TCPE com o diagnóstico obtido por hemodinâmica pulmonar em pacientes de Esclerose Sistêmica com sinais potenciais de HAP, determinando assim a precisão diagnóstica do TCPE nessa população. Todos os pacientes não possuíam diagnóstico prévio de HP, mas apresentavam sinais clínicos potenciais da doença que eram sintomas ou achados patológicos obtidos por testes não invasivos anteriores, como aumento das câmaras cardíacas direitas, conforme avaliado por ecocardiografia, e PAP elevada. Importante ressaltar que todos os participantes foram submetidos ao TCPE e cateterismo. Foi percebido, então, que o VO₂ pico mostrou

sensibilidade 87,5% e especificidade 74,8% em um limite de 13,8 mL/min/kg. Já o PET CO₂ mensurado durante o pico de esforço demonstrou menor sensibilidade, sendo de 81,3%, e uma especificidade ligeiramente maior, 84,6%, em um limiar de 31,3 mmHg.

Luo *et. al*(34) exploraram em seu estudo o valor diagnóstico do TCPE na HP em um grupo de pacientes que já haviam tido um diagnóstico incorreto ou falho pela ecocardiografia. Para isso, avaliaram uma amostra consecutiva de pacientes não tratados e com suspeita da patologia, utilizando como teste referência o cateterismo cardíaco. Em análise, avaliou a curva ROC das variáveis WR pico, VO₂ pico, PETCO₂ no LA e a combinação entre elas. O WR pico no valor de corte 82 mostrou sensibilidade de 70,3% e especificidade de 68,6%, enquanto o VO₂ pico no valor limite de 14,2 mL/min/kg e o PETCO₂ no LA no valor ≤ 35 apresentaram sensibilidade de 82,4% e 80,9% e especificidades de 61,4% e 86,2%, respectivamente. Além disso, os autores ainda combinaram as três variáveis, obtendo uma sensibilidade de 81,8% e especificidade de 86,5%.

Zhao *et. al*(35) desenvolveram seu estudo a fim de determinar a utilidade diagnóstica do TCPE para rastrear HP em paciente com indícios da doença de acordo com a ecocardiografia inicial. Para isso, todos os pacientes foram submetidos inicialmente aos dois métodos e, posteriormente, ao cateterismo cardíaco, possuindo prazo máximo de 72 horas entre os dois primeiros testes e esse último. Foram, então, formados dois subgrupos: com indivíduos com HP e sem a patologia, os quais puderam ser analisados separadamente. No seu cálculo de acurácia, realizou a combinação de dois parâmetros do TCPE, VE/VCO₂ *slope* e LA associados a um valor de corte 0,5, obtendo sensibilidade de 92,6% e especificidade de 95%.

Por fim, Santaniello *et.al*(36) hipotetizaram que o TCPE pode melhorar os procedimentos de triagem de HAP, reduzindo, então, a realização de procedimentos invasivos desnecessariamente. Dessa forma, eles associaram o TCPE ao algoritmo de triagem DETECT, o qual trata-se de um método utilizado para triagem de pacientes com ES que desenvolveram HAP. Em seus resultados, descreveram que o VE/VCO₂ no LA com valor limite de 41,2 obteve sensibilidade igual a 1,0 em 63% dos modelos, com mediana de sensibilidade de 1,0 (0,857 - 1,0) e especificidade de 0,833 (0,769 - 0,882). Já o VE/VCO₂ *slope* no valor de corte de 39 apresentou sensibilidade igual a 1,0 em 87% dos modelos, com mediana de sensibilidade de 1,0 (1,0 - 1,0), especificidade de 0,778 (0,714 - 0,846).

7 DISCUSSÃO

O presente trabalho buscou reunir evidências acerca da acurácia do Teste Cardiopulmonar de Exercício como método diagnóstico da Hipertensão Pulmonar Primária, tendo em vista a falta de evidências conclusivas e um consenso acerca dessa questão. Até onde sabemos, esta é a primeira revisão a investigar sistematicamente o valor diagnóstico do TCPE na HPP.

A variável mais utilizada entre os estudos foi o VO_2 pico, apresentando uma grande diversidade entre seus resultados. Tal questão pode estar relacionada ao fato que os trabalhos analisaram populações com doenças associadas bem diversas entre si, além de que também utilizaram valores de corte bem heterogêneos. Entretanto, todos os artigos estão de acordo com os resultados de Thirapatarapong *et. al*(38), estabelecendo uma correlação inversa entre mPAP e o VO_2 pico. Kader *et. al*(26) demonstraram a melhor perspectiva entre os dados encontrados, apresentando sensibilidade de 90% e especificidade de 95% para um valor de corte de 67% do resultado previsto, expondo um excelente potencial diagnóstico. Em contrapartida, seus resultados divergem de Müller *et. al*(30), os quais mostraram uma razoável relevância, mas com razões de probabilidade pouco consistentes. Entre seus achados, o VO_2 pico no valor limite de 25,2 ml/min/kg obteve 90% de sensibilidade, porém atingiu uma baixa especificidade, sendo de 47%. Dessa forma, a principal inferência que o artigo traz é que muitos resultados foram falsos positivos, mas que a HPP aparenta ser improvável em pessoas que apresentem VO_2 pico dentro desse valor de corte. Nesse sentido, Kader *et. al*(26) e Dumitrescu *et. al*(33) ratificam a informação, visto que no corte de 67% do valor previsto e num limite de 13,8 ml/min/kg, respectivamente, eles apresentaram boas razões de probabilidade negativa.

Outra variável que foi amplamente analisada foi o VE/VCO_2 . Os estudos de Xi *et. al*(29) e Held *et. al*(31) apresentaram uma disparidade entre si, apesar de ambos terem avaliado pacientes de embolia pulmonar. O primeiro trabalho abordou a variável adotando um valor limite de 34,3 ou mais, demonstrando sensibilidade de 91% e especificidade de 94%, com boas razões de probabilidade, indicando uma excelente acurácia. Entretanto, Held *et. al*(31), utilizando um limiar de 37,5 ou mais, apresentaram 78,6% de sensibilidade e 82,4% de especificidade, demonstrando poder diagnóstico restrito. Tal contradição pode estar relacionada ao fato de que a população estudada por Xi *et. al*(29) foram pacientes do Centro de Doenças Vasculares Pulmonares do Fuwai Hospital, tendo sido encaminhados para a instituição por maior probabilidade de vasculopatia pulmonar, fator que, possivelmente, superestima os dados. Já Santanielo *et. al*(36) optaram por avaliar o VE/VCO_2 durante o limiar anaeróbico no valor

limite de 41,2 ou mais, o qual obteve 100% de sensibilidade e 83,3% de especificidade, podendo ter grande utilidade clínica no rastreamento e triagem de pacientes. Em sua análise do VE/VCO_2 slope, também encontraram sensibilidade de 100% seguindo o valor de corte de 39 ou mais. Já os demais estudos que abordaram o VE/VCO_2 slope encontraram resultados ainda mais promissores. Gläser *et al*(27) utilizando como limite o valor de 34,9 e Xi *et. al*(29), no corte de 152,2% do resultado previsto, obtiveram, respectivamente, 90% e 87,2% de sensibilidade, e 88% e 88,4% de especificidade, mostrando um bom potencial diagnóstico. Zhao *et. al*(35) vão ainda mais longe ao realizar uma avaliação cruzada entre o VE/VCO_2 slope e o valor do LA, encontrando 92,6% de sensibilidade, 95% de especificidade, razão de probabilidade positiva de aproximadamente 18,5 e, negativa, de 0,08. Tais dados refletem um grande poder diagnóstico ligado à variável e que é expandido através da associação com o LA.

A $PETCO_2$ foi abordada pelos estudos de Dumitrescu *et. al*(33) e Luo *et. al*(34). Apesar do primeiro estudo ter analisado uma população de portadores de Esclerose Sistêmica (ES), ainda assim, não houve diferença significativa entre eles. Os valores de corte adotados foram 31,3mmHg e 35mmHG, sendo que o menor valor se mostrou mais sensível, enquanto o maior se mostrou mais específico. Assim, as sensibilidades dos estudos foram, respectivamente, de 80,9% e 81,3% e as especificidades de 84,6% e 86,2%. Consequentemente, também apresentaram pouca diferença entre suas razões de probabilidade, sendo que ambos demonstraram a variável com bom poder de acurácia na identificação de HPP. Já Higashi *et. al*(28) e Held *et. al*(31) optaram pela análise da $PETCO_2$ dentro do limiar anaeróbico (LA), sendo que este último também avaliou pacientes com ES. Utilizaram, respectivamente, os valores de corte de 34,7mmHg e 31,33 mmHg, sendo que o maior valor apresentou maior sensibilidade e especificidade, com uma razão de probabilidade positiva indicando um poder diagnóstico considerável. Vale ressaltar que, mesmo que Luo *et. al*(34) tenham observado a variável fora do LA, o valor de corte utilizado foi bastante próximo ao que foi seguido por Held *et. al*(31), demonstrando um limite viável a ser adotado na prática clínica.

Uma variável que foi pouco abordada entre os trabalhos, mas que teve destaque no estudo de Kader *et. al*(26) foi o pulso de oxigênio (PuO_2), o qual, no valor de 74% ou menos do previsto apresentou 93% de sensibilidade e 89% de especificidade. Nesse sentido, o parâmetro demonstra possuir boa acurácia, devendo ser mais amplamente estudado.

Sendo assim, os resultados demonstram que o TCPE possui boa acurácia diagnóstica na HPP. Dentro do algoritmo de avaliação, o TCPE é um método bem descrito e validado para a análise prognóstica e da resposta terapêutica dos pacientes portadores da doença, fornecendo

importantes dados acerca da eficácia ventilatória e função cardíaca durante o exercício.(5,6) Nesse âmbito, Sun *et al.*(23) descreveram em seu trabalho um padrão típico de comportamento entre as variáveis do teste em pacientes com a patologia, no qual VO_2 pico e PuO_2 encontram-se diminuídos, a $PETCO_2$ é reduzida há uma elevação do VE/VCO_2 e, adicionalmente, uma queda da saturação de O_2 . Já Pinkstaff *et. al*(22) chegaram a fazer recomendações de classe do TCPE para avaliação diagnóstica (nível B, classe IIa), prognóstico (nível B, classe IIb) e determinação da eficiência terapêutica (nível C, classe IIb). Dessa forma, é demonstrado que o TCPE pode se tornar, também, um instrumento de grande utilidade diagnóstica.

Atualmente, dentro da prática clínica, a triagem e o diagnóstico de HPP seguem estratégias preconizadas pelas diretrizes, podendo variar de acordo com cada contexto. Indivíduos que apresentem uma história clínica sugestiva associada a achados em exame físico, ou que possuam fatores genéticos e de risco para a patologia, são considerados como possíveis portadores da doença, sendo recomendado pelas diretrizes atuais a ecocardiografia como a primeira ferramenta diagnóstica não invasiva para triagem desses pacientes. (5,6,8,39) Uma vez que a suspeita é confirmada, é necessário buscar uma possível associação ou causa subjacente, a fim de obter-se uma compreensão prognóstica mais ampla e realizar o tratamento ideal. Sendo assim, em alguns casos, é recomendada a realização da cintilografia pulmonar para triagem e exclusão de HPTEC. Porém, embora a sintomatologia e os exames citados possam sugerir a presença de HPP, é imprescindível a realização do cateterismo cardíaco para confirmar o diagnóstico da patologia.(5,6)

Esse algoritmo diagnóstico, entretanto, apresenta algumas vulnerabilidades. A ecocardiografia, que é o principal exame de triagem para esses pacientes, muitas vezes leva à superestimação ou subestimação da pressão sistólica da artéria pulmonar.(40,41) Determinadas condições clínicas, aumentam essa diferença em relação aos valores reais, como nos casos de FPI(42), na qual o exame demonstrou uma acurácia prejudicada, fato que, inclusive, motivou a realização dos estudos de Gläser *et al*(27) e van der Plas *et. al*(32). Já Müller *et. al*(30) e Higashi *et. al*(28) também destacaram a limitação do método, pois o parâmetro ecocardiográfico mais utilizado, o jato de regurgitação tricúspide, não reflete com precisão pressões invasivas, além de que não está presente em todos os pacientes ou são difíceis de alinhar à sonda Doppler. A Sociedade Europeia de Cardiologia propôs que a ecocardiografia não era adequada para a triagem de pacientes com HP leve assintomática(5), impossibilitando uma detecção e intervenção precoce no quadro. Além disso, o cateterismo cardíaco, que é considerado exame padrão ouro para o diagnóstico, é um método invasivo, de alto custo e que pode causar

complicações. Ele não é indicado para indivíduos que não possuam fortes indícios sugerindo HPP(8), devendo ser realizado apenas em pacientes que realmente tenham maior probabilidade da doença. Portanto, formas de rastreio e triagem mais precisas urgem serem adotadas.

A realização do TCPE entre os pacientes portadores de algumas doenças crônicas, como DPOC e ICC, já é bastante difundido(12), além de que, entre as suas indicações, encontra-se a investigação de dispneia de etiologia indefinida.(3) Sabe-se 85% dos indivíduos com HPP de alto risco são diagnosticados já em estágio avançado da doença,(43,44) e é plausível refletir que uma limitação vascular pulmonar pode se tornar mais evidente durante o exercício do que em repouso. É válido ressaltar também que a queixa mais comum entre portadores de HPP é dispneia aos esforços, a qual é um sintoma inespecífico, o que aumenta o risco de diagnósticos incorretos. Dessa forma, o TCPE pode mostrar-se um excelente instrumento de rastreio da patologia entre os pacientes cardiopatas e pneumopatas. Ademais, o teste é um método não invasivo, acessível e que, de acordo com os estudos presentes nessa revisão, vem demonstrando boa acurácia no diagnóstico de HPP. Sendo assim, os dados sugerem, que a precisão do algoritmo de triagem para HPP pode ser ampliado com a inclusão do TCPE entre as avaliações iniciais.

Como limitação dessa revisão, destaca-se a elevada quantidade e variedade de estudos incluídos, as diferenças metodológicas entre os artigos, populações estudadas pertencentes a diversas classificações de HPP ou com distintas patologias associadas, o que gera uma heterogeneidade entre os resultados. Entretanto, tal fato permite com que possa se chegar a um consenso entre os diversos contextos. Além disso, dois dos trabalhos presentes nessa revisão utilizaram a ecocardiografia como exame padrão de referência, possibilitando a ocorrência de subestimação ou superestimação dos dados.

8 CONCLUSÃO

O TCPE demonstrou possuir boa acurácia diagnóstica na HPP. A avaliação do teste associada a outros métodos de triagem para HPP, como a ecocardiografia transtorácica, possibilita o aumento da precisão do algoritmo diagnóstico proposto pelas diretrizes, principalmente em pacientes oligossintomáticos. Portanto, a adoção do TCPE na triagem permite a ampliação do rastreio e da detecção de pacientes portadores de HPP, de uma forma menos invasiva.

REFERÊNCIAS

1. Tran D. Cardiopulmonary exercise testing. In: *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc.; 2018. p. 285–95.
2. Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, de Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary exercise test: Background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):467–81.
3. Myers J, Bellin D. Ramp exercise protocols for clinical and cardiopulmonary exercise testing [Internet]. Vol. 30, *Sports Medicine*. Adis International Ltd; 2000. p. 23–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10907755/>
4. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. American Thoracic Society; 2017. p. S84–92. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201610-788FR>
5. 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. In: *European Respiratory Journal* [Internet]. European Respiratory Society; 2015. p. 903–75. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/46/4/903>
6. McLaughlin V V., Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation* [Internet]. 2009 Apr 28;119(16):2250–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230>
7. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. Vol. 27, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2018.
8. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 34, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2009. p. 1219–63.
9. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing Is a Core Assessment for Patients With Heart Failure. *Congest Hear Fail* [Internet]. 2011 May 1;17(3):115–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1751-7133.2011.00216.x>
10. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* [Internet]. 2012 Oct 30;126(18):2261–74. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31826fb946>
11. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: A prospective population-based cohort study. *Eur Heart J* [Internet]. 2004 Aug;25(16):1428–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15321701/>
12. Nelson N, Asplund CA. *Exercise Testing: Who, When, and Why?* Vol. 8, PM and R. Elsevier Inc.; 2016. p. S16–23.
13. Mezzani A. Cardiopulmonary exercise testing: Basics of methodology and measurements. In: *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. American

- Thoracic Society; 2017. p. S3–11. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201612-997FR>
14. Adachi H. Cardiopulmonary Exercise Test. *Int Heart J* [Internet]. 2017 Sep 1;58(5):654–65. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/58/5/58_17-264/_article
 15. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension [Internet]. Vol. 27, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2018. Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0134->
 16. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: The clinical syndrome. *Circ Res* [Internet]. 2014 Jun 20;115(1):115–30. Available from: </pmc/articles/PMC4096686/?report=abstract>
 17. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 May 1;173(9):1023–30. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200510-1668OC>
 18. KUNIEDA T, NAKANISHI N, SATOH T, KYOTANI S, OKANO Y, NAGAYA N. Prognoses of Primary Pulmonary Hypertension and Chronic Majorvessel Thromboembolic Pulmonary Hypertension Determined from Cumulative Survival Curves. *Intern Med* [Internet]. 1999;38(7):543–6. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/internalmedicine1992/38.543?from=CrossRef>
 19. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982–2006. *Eur Respir J* [Internet]. 2007 Dec;30(6):1103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804449/>
 20. Baldi F, Fuso L, Arrighi E, Valente S. Optimal management of pulmonary arterial hypertension: Prognostic indicators to determine treatment course [Internet]. Vol. 10, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 825–39. Available from: </pmc/articles/PMC4199557/?report=abstract>
 21. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
 22. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, Bond S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: Clinical recommendations based on a review of the evidence [Internet]. Vol. 10, *Expert Review of Respiratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 279–95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17476348.2016.1144475>
 23. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise Pathophysiology in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* [Internet]. 2001 Jul 24;104(4):429–35. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc2901.093198>
 24. Potus F, Malenfant S, Graydon C, Mainguy V, Tremblay È, Breuils-Bonnet S, et al. Impaired angiogenesis and peripheral muscle microcirculation loss contribute to exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Aug 1;190(3):318–28. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201402-0383OC>

25. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
26. Kader MN, Moiz JA, Bhati P, Ali MS, Talwar D. Diagnostic Validity of Cardiopulmonary Exercise Testing for Screening Pulmonary Hypertension in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* [Internet]. 2020 May 1;40(3):189–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714394/>
27. Gläser S, Obst A, Koch B, Henkel B, Grieger A, Felix SB, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - The Predictive Value of Exercise Capacity and Gas Exchange Efficiency. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jun 20;8(6):65643. Available from: [/pmc/articles/PMC3688763/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171439)
28. Higashi A, Dohi Y, Yamabe S, Kinoshita H, Sada Y, Kitagawa T, et al. Evaluation of end-tidal CO₂ pressure at the anaerobic threshold for detecting and assessing pulmonary hypertension. *Heart Vessels* [Internet]. 2017 Nov 1;32(11):1350–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-017-0999-y>
29. Xi Q, Zhao Z, Liu Z, Ma X, Luo Q, Liu W. The lowest VE/VCO₂ ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res* [Internet]. 2014 Dec 1;134(6):1208–13. Available from: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384814005106/fulltext>
30. Müller J, Heck PB, Ewert P, Hager A. Noninvasive Screening for Pulmonary Hypertension by Exercise Testing in Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017 May 1;103(5):1544–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.09.038>
31. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography. *Respiration* [Internet]. 2014;87(5):379–87. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/358565>
32. van der Plas MN, van Kan C, Blumenthal J, Jansen HM, Wells AU, Bresser P. Pulmonary vascular limitation to exercise and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* [Internet]. 2014 Feb 1;19(2):269–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.12206>
33. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* [Internet]. 2017 May 1;103(10):774–82. Available from: <https://heart.bmj.com/content/103/10/774>
34. Luo Q, Yu X, Zhao Z, Zhao Q, Ma X, Jin Q, et al. The value of cardiopulmonary exercise testing in the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Thorac Dis* [Internet]. 2021 Jan 1;13(1):178–88. Available from: [/pmc/articles/PMC7867820/](https://doi.org/10.1186/s12874-020-01788-8)
35. Zhao Q-H, Wang L, Pudasaini B, Jiang R, Yuan P, Gong S-G, et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 1;40(2):95–101. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.22635>
36. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, Rota I, Montanelli G, De Santis M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatol (United Kingdom)*

- [Internet]. 2020 Jul 1;59(7):1581–6. Available from: [/pmc/articles/PMC7310101/](#)
37. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [Internet]. Vol. 155, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2011. p. 529–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22007046/>
 38. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Bartels MN. Comparing cardiopulmonary exercise testing in severe COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2014 Sep 1;23(9):833–40. Available from: <http://www.heartlungcirc.org/article/S1443950614000468/fulltext>
 39. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2004;126(1 SUPPL.):14S-34S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249493/>
 40. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 Apr 1;179(7):615–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164700/>
 41. Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* [Internet]. 2004 Apr;43(4):461–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15024134/>
 42. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* [Internet]. 2008 Sep;102(9):1305–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619825/>
 43. Maron BA, Choudhary G, Khan UA, Jankowich MD, McChesney H, Ferrazzani SJ, et al. Clinical profile and underdiagnosis of pulmonary hypertension in US veteran patients. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2013 Sep;6(5):906–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811965/>
 44. Deaño RC, Glassner-Kolmin C, Rubenfire M, Frost A, Visovatti S, McLaughlin V V., et al. Referral of patients with pulmonary hypertension diagnoses to tertiary pulmonary hypertension centers: The multicenter RePHerral study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 May 27;173(10):887–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568223/>