



VARIÁVEIS DO TESTE CARDIOPULMONAR DE EXERCÍCIO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DISPNEIA

Drs. Carlos Alberto Cordeiro Hossri - SP
e Eduardo Lisbôa Fernandes

Hospital do Coração - HCor
cahossri@gmail.com

INTRODUÇÃO

A dispneia é um dos sintomas mais comuns dentro da prática clínica, especialmente nas unidades de atendimento hospitalar, podendo corresponder a mais de 50% das queixas, bem como na rotina clínica ambulatorial, na qual chega a ocupar cerca de 25% da demanda.¹ É considerada crônica quando a queixa persiste por pelo menos um mês, e comumente se mantém sem diagnóstico claro mesmo após extensa avaliação complementar, com dados demonstrando até 15% de causas não esclarecidas.²

Apresenta diversas definições na literatura médica, de forma geral, expressando-se como uma sensação subjetiva de desconforto respiratório, com ampla variedade de intensidade e tempo de apresentação. Deriva da interação de múltiplos fatores, fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais.¹

Mais de uma etiologia pode justificar um quadro de dispneia, no entanto é possível delimitar quatro grandes causas envolvidas: desordens respiratórias obstrutivas (Asma, DPOC), insuficiência cardíaca (disfunção miocárdica), doença

pulmonar intersticial e obesidade / descondicionamento.

BASES FISIOPATOLÓGICAS

A compreensão dos mecanismos relacionados com a gênese da dispneia envolve o conhecimento detalhado dos sistemas de controle da ventilação e das alterações da mecânica respiratória e das trocas gasosas observadas, tanto em condições fisiológicas como em patológicas (figura 1).

A atividade motora respiratória emana de grupos de neurônios, localizados no bulbo. As descargas respiratórias eferentes ativam os músculos respiratórios, que expandem a caixa torácica, inflam os pulmões e levam à ventilação. Quimiorreceptores, localizados nos vasos e cérebro, bem como mecanorreceptores, localizados nas vias aéreas, pulmões, caixa torácica e músculos respiratórios, estão envolvidos na regulação automática da respiração e também parecem desempenhar um papel em promover as sensações de dispneia.²

Mudanças na pressão arterial de gás carbônico (PCO_2) e oxigênio (PO_2) são detectadas

pelos quimiorreceptores centrais, localizados no bulbo, e pelos quimiorreceptores periféricos aórticos e carotídeos. Sinais originados nos quimiorreceptores são transmitidos de volta para o tronco cerebral, para o ajuste da respiração e manutenção da homeostase acidobásica.

Impulsos aferentes a partir de receptores vagais também interferem no padrão respiratório: receptores pulmonares de estiramento estimulados à expansão pulmonar; receptores de irritação, localizados no nível do epitélio brônquico, são ativados pela estimulação mecânica da mucosa brônquica, altas taxas de fluxo aéreo e elevações do tônus da musculatura brônquica; as chamadas fibras C, localizadas no interstício pulmonar, em proximidade aos alvéolos, respondem a elevações das pressões intersticiais e capilares. Os músculos respiratórios também possuem receptores sensoriais: fusos musculares são abundantes nos músculos intercostais e estão envolvidos em reflexos no nível espinal e supraespinal.

Os receptores tendinosos diafragmáticos exercem atividade inibitória sobre a atividade respiratória central. Os sinais aferentes gerados pelos mecanorreceptores pulmonares e torácicos fornecem importantes informações relacionadas à situação mecânica da bomba ventilatória, bem como das mudanças no comprimento e força de contração dos músculos respiratórios.²⁻⁴ Tais informações permitem ajustes da atividade dos neurônios motores, respiratórios, visando à adaptação frente às mudanças da função dos músculos respiratórios ou da impedância do sistema ventilatório.

A sensação de dispneia parece surgir pela ativação de sistemas sensoriais envolvidos com a respiração.²⁻⁵ A informação sensorial, por sua vez, enviada para centros cerebrais superiores, onde o processamento dos sinais modula a expressão da sensação evocada, sob a influência de fatores cognitivos e comportamentais.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) apresenta-se como uma ferramenta de grande utilidade nas avaliações de dispneia no contexto ambulatorial. Tanto nas queixas de desconforto respiratório em pacientes com diagnósticos estabelecidos, para melhor quantificar o grau da limitação e estabelecer estratégias de tratamento, como naqueles com quadros clínicos a esclarecer e com necessidade de um diagnóstico diferencial.³

Através de medidas diretas do consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$), produção de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$) e da ventilação minuto (VE), somados a variáveis obtidas a partir dessas

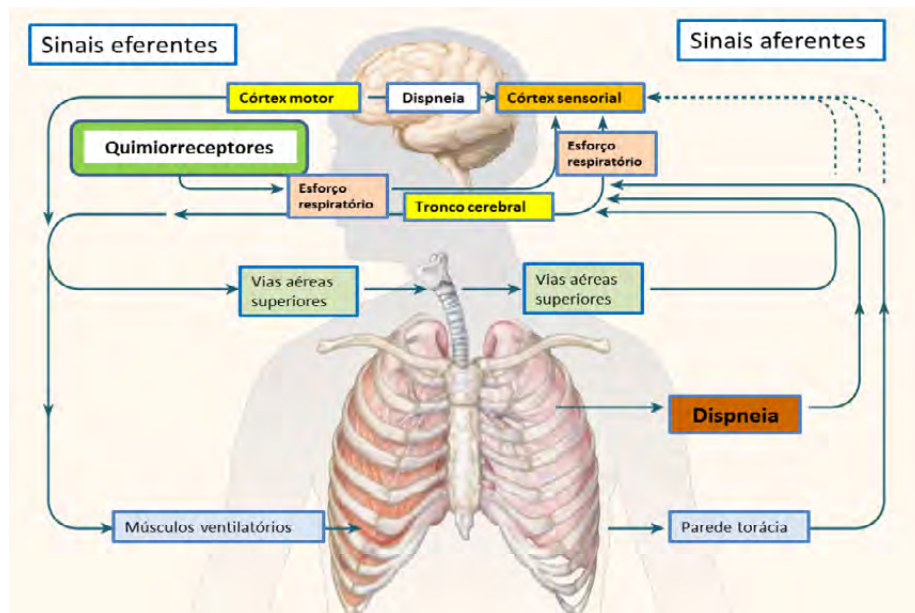


Figura 1. Esquema sugestivo do mecanismo da dispneia modificado.⁴ A sensação de esforço respiratório (dispneia) surge de sinais eferentes transmitidos do córtex motor para o córtex sensitivo coincidentemente com o comando motor de saída para os músculos ventilatórios. A seta do tronco cerebral para o córtex sensorial indica que a saída motora do tronco cerebral também pode contribuir para a sensação de esforço.

medidas, em conjunto com uma monitorização eletrocardiográfica e hemodinâmica (pressão arterial, frequência cardíaca) e oximetria de pulso é possível compreender os principais mecanismos envolvidos na gênese da dispneia, particularmente as queixas relacionadas à intolerância ao esforço.

Portanto, uma prova funcional de esforço/exercício é muito mais sensível em detectar uma limitação patológica em estado precoce ou subclínico do que testes realizados em repouso.⁴ Assim, na sequência, descrevemos as principais variáveis do TCPE em diferentes cenários como: ansiedade (dispneia suspirosa), obesidade/sedentarismo, distúrbios cardiocirculatórios, distúrbios respiratórios (obstrutivos e restritivos), desordens vasculares-pulmonares (hipertensão pulmonar).

DISPNEIA EM INDIVÍDUOS NORMAIS

A sensação de esforço muscular

respiratório é a consciência da ativação voluntária dos músculos esqueléticos acessórios da ventilação. Encontra-se ainda associada à intensidade da força gerada pela musculatura respiratória de acordo com a capacidade de geração de pressão dos músculos respiratórios.

Indivíduos saudáveis podem experimentar dispneia em diferentes situações: em altas altitudes, depois de prender a respiração, durante situações estressantes que causam ansiedade ou pânico e, mais comumente, durante o exercício extenuante.⁶ A dispneia ocorre de modo altamente variável em comparação com os diversos mecanismos e níveis fisiopatológicos.

A dispneia associada ao dióxido de carbono (CO_2) é independente do aumento concomitante da ventilação, como mostrou estudo em voluntários normais em repouso com testes de reinalação de CO_2 , e representam diferentes mecanismos fisiológicos. Assim, comportamentos ventilatórios

erráticos durante o TCPE podem evidenciar valores reduzidos de pressão expiratória final de CO₂ (PETCO₂) ao repouso e tendência à normalização durante o exercício pode estar associado a indivíduo normal com ansiedade (p.ex. dispneia suspirosa).

OBESIDADE E SEDENTARISMO

Indivíduos obesos e inúmeros sedentários já apresentam em repouso um aumento da taxa metabólica relativa à massa magra e há um incremento mais marcado durante exercícios dinâmicos (figura 2). Para realizar um esforço necessitam de uma maior resposta cardiorrespiratória; entretanto, o coração, os vasos sanguíneos, os pulmões e a musculatura, em geral, não se desenvolveram proporcionalmente ao ganho de peso adicional, ou não apresentaram condicionamento aeróbico adequado para o trabalho muscular.⁵⁻⁷

Para conseguir mover o excesso de peso durante um exercício, observa-

se um aumento do $\dot{V}O_2$, da frequência cardíaca (FC) e da ventilação (VE) desproporcional ao nível de esforço e uma clara limitação à máxima performance do exercício.⁶

O aumento do consumo de O₂ para realizar uma prova de esforço está bem estabelecido nos protocolos em cicloergômetro e a variável que contempla a relação $\dot{V}O_2$ /carga de trabalho ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$) deslocado para cima em média 5,8 mL.min⁻¹.W⁻¹, sem alteração, entretanto, na avaliação do slope dessa relação.⁵⁻⁷

O consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_2$ max) e o limiar anaeróbico (LA) estão baixos em relação ao peso corporal, mas podem estar normais quando relativos à altura ou ao peso predito ou à massa magra.⁶⁻⁸ Nota-se também um aumento no trabalho ventilatório.

O excesso de peso na parede torácica e no abdômen impactam na ação da musculatura acessória e na contração diafragmática, podendo reduzir a

capacidade inspiratória (CI), o volume corrente (VC) e a capacidade residual funcional (CRF). Em casos mais extremos, pode levar a atelectasias e hipoxemia em repouso, assim como aumento da resistência vascular pulmonar.⁵⁻⁷

Particularmente, a hipóxia presente em repouso pode melhorar durante o esforço devido a uma reexpansão pulmonar das unidades atelectasiadas com as respirações mais profundas e intensas, sendo a única condição pulmonar na qual a oxigenação arterial melhora com o exercício (quadro 1).⁶⁻⁸

Quadro 1. Achados do TCPE em obesos (adaptado).⁹

| |
|--|
| Maior $\dot{V}O_2$ para realizar esforço |
| Desvio para cima da relação $\Delta\dot{V}O_2 \times \Delta W$ |
| $\dot{V}O_2$ pico/peso e LA/peso são baixos |
| Pulso de O ₂ normal ou elevado em relação ao peso predito |
| PaO ₂ /SatO ₂ podem estar diminuídas e normalizar após o esforço |
| VD/VT normal |
| Falha na compensação ventilatória com a acidose metabólica |

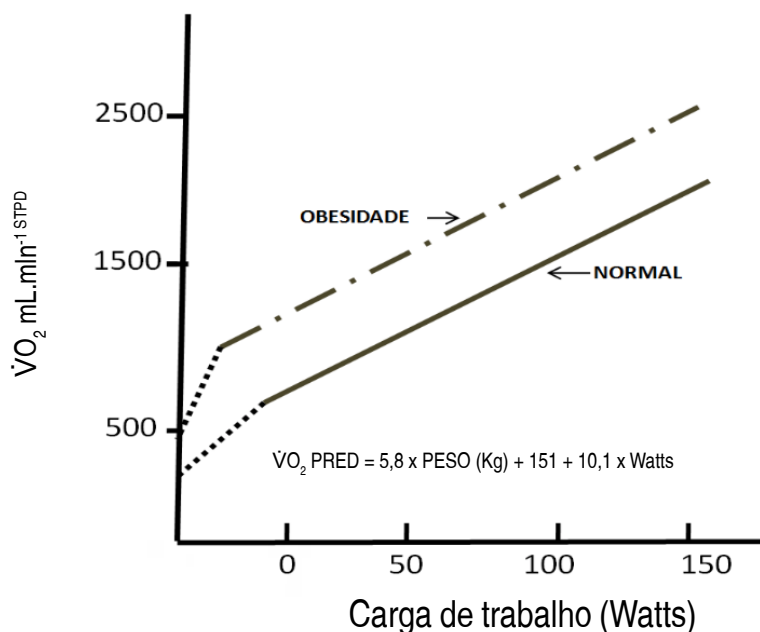


Figura 2. Efeito da carga de trabalho (em Watts) no $\dot{V}O_2$ em repouso e no exercício em cicloergômetro. Na obesidade a curva encontra-se desviada para cima (figura modificada).⁹

DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR

A apresentação clínica de intolerância ao exercício é uma das principais manifestações da disfunção miocárdica. Pode correlacionar-se com a intensidade da disfunção mas não necessariamente em uma relação direta com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O principal sintoma da insuficiência cardíaca (IC) é a dispneia. A compreensão dos mecanismos da intolerância ao exercício é primordial no tratamento da IC, uma vez que ela interfere diretamente no diagnóstico e traduz um mau prognóstico para o paciente.⁷⁻⁹ Esses mecanismos multifatoriais ainda são

pouco compreendidos; dentre eles, evidencia-se a excessiva necessidade ventilatória - com mecânica ventilatória predominantemente restritiva, fadiga dos músculos inspiratórios, exacerbado ergorreflexo muscular, atividade simpática acentuada ou a combinação de alguns desses fatores. Todos eles cooperam para o aumento do comando central motor aos músculos respiratórios, com consequente aumento da sensação de esforço e de fadiga, semelhante ao que se verifica na musculatura esquelética.

O modo mais objetivo de avaliar e quantificar a dispneia na disfunção cardiovascular é através do TCPE, sendo considerado uma das aplicações mais bem estabelecidas, inclusive com variáveis de poder prognóstico.

Classicamente, há uma redução da capacidade aeróbica com grande dificuldade de se obter o $\dot{V}O_2$ max nessa população, trabalhando principalmente com a definição de $\dot{V}O_2$ pico - onde não se observa a estabilização da curva do $\dot{V}O_2$ com o incremento da carga de trabalho.

Nesse cenário, variáveis consideradas submáximas também são de grande aplicabilidade e bem validadas na avaliação do paciente portador de IC. Dentre elas, destaca-se o LA e a relação $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope).

Classifica-se a gravidade da IC em quatro estágios, a partir do $\dot{V}O_2$ e LA, segundo Weber e Janicki:

- Leve - $\dot{V}O_2 > 20$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ e LA > 14 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (Classe A);
- Leve a Moderada - $\dot{V}O_2$ 16-20 mL.kg⁻¹.min⁻¹ e LA 11-14 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (Classe B);
- Moderada a Severa - $\dot{V}O_2$ 10-15 mL.kg⁻¹.min⁻¹ e LA 8-11 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (Classe C);
- Severa - $\dot{V}O_2 < 10$ mL.kg⁻¹.min⁻¹ e LA < 8 mL.kg⁻¹.min⁻¹ (Classe D).

Em termos prognósticos, a estratificação através da variável $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope tem se mostrado ainda mais poderosa que a análise do $\dot{V}O_2$ pico, subdividindo em quatro novas classes⁷:

- Classe ventilatória I: $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope < 30
- Classe ventilatória II: $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope 30 - 35,9
- Classe ventilatória III: $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope 36 - 44,9
- Classe ventilatória IV: $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope \geq 45

Dentro outros achados a se observar, tem-se a tendência desproporcional do aumento da FC frente a menor elevação do $\dot{V}O_2$, o que implica na redução do Pulso de O₂ e em sua morfologia em platô, muitas vezes precoce. Em casos mais graves da doença, um padrão errático ventilatório também pode estar presente, denominado ventilação periódica. A reserva ventilatória (RV) comumente não é afetada (quadro 2).

Quadro 2. Achados do TCPE na disfunção cardiocirculatória (adaptado).⁹

| |
|--|
| $\dot{V}O_2$ pico e LA reduzidos |
| Pulso de O ₂ reduzido com morfologia em platô |
| Elevação paradoxal do Pulso de O ₂ após exercício |
| Possível presença de ventilação periódica |
| $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope elevado |
| RV normal |

DESORDENS RESPIRATÓRIAS OBSTRUTIVAS (DPOC, ASMA)

Na dependência da gravidade da patologia respiratória, o padrão de apresentação clínica no TCPE pode variar bastante. Em geral, observa-se uma baixa RV, alta reserva da FC (RFC), aumento da ventilação do espaço morto através da relação VD/VT e da PETCO₂, especialmente nos maiores retentores.⁹

Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) durante os estágios iniciais, o TCPE pode ser normal, mas a avaliação da alça fluxo-volume já pode demonstrar algum grau de limitação. A realização da espirometria pós-esforço também pode ser utilizada na identificação de broncoespasmo induzido ou exacerbado pelo exercício.

Nos casos mais avançados, são identificadas as menores reservas ventilatórias, sendo o fator principal limitante a continuidade do exercício. Durante o esforço, também é possível observar queda da capacidade inspiratória (CI), que reflete aprisionamento aéreo e piora da sensação de dispneia. O $\dot{V}O_2$ no LA pode estar normal, mas em geral há redução da capacidade aeróbica, com baixo $\dot{V}O_2$ pico (quadro 3).

Quadro 3. Achados do TCPE nas desordens respiratórias obstrutivas (adaptado).⁹

| |
|--|
| $\dot{V}O_2$ pico reduzido |
| $\dot{V}O_2$ no LA pode estar normal ou elevado em relação ao $\dot{V}O_2$ max predito |
| RV reduzida |
| RFC elevada |
| Alta relação VD/VT |
| PETCO ₂ elevado, mas em fases iniciais pode estar mais reduzido |
| $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope elevado |
| Redução da CI durante o exercício (aprisionamento aéreo) |
| Padrão de fluxo expiratório alterado (espirometria) |

DESORDENS RESPIRATÓRIAS RESTRITIVAS (DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR / FIBROSE PULMONAR)

Nos quadros restritivos, a maioria dos pacientes apresentam uma limitação ao aumento do fluxo pulmonar em resposta ao exercício. Geralmente há redução da

capacidade aeróbica, com baixo $\dot{V}O_2$ pico e baixo LA. O volume corrente pode elevar-se ao máximo com relativa baixa carga de trabalho. A frequência respiratória chega facilmente a mais de 50 irpm ao final do exercício (quadro 4).

Quadro 4. Achados do TCPE nas desordens respiratórias restritivas (adaptado).⁹

| |
|--|
| $\dot{V}O_2$ pico reduzido |
| $\dot{V}O_2$ no LA pode estar normal ou elevado em relação ao $\dot{V}O_2$ max predito |
| RV reduzida |
| RFC elevada |
| Alta relação VD/VT |
| PETCO ₂ elevado, mas em fases iniciais pode estar mais reduzido |
| $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ slope elevado |
| Redução da CI durante o exercício (aprisionamento aéreo) |
| Padrão de fluxo expiratório alterado (espirometria) |

DISTÚRBO VASCULAR PULMONAR (HIPERTENSÃO PULMONAR)

O TCPE pode ser usado tanto na avaliação da gravidade da hipertensão pulmonar (HP) em pacientes com doença já estabelecida, quanto na resposta à terapia. O processo fisiopatológico primário que ocasiona aumento inadequado da pressão arterial pulmonar, ocorrendo desproporção entre ventilação e perfusão pulmonar (ventilação normal / perfusão diminuída), o que resulta no aumento do espaço morto fisiológico e diminuição da eficiência ventilatória.¹⁵ Tal processo se traduz por um aumento na razão entre uma elevada $\dot{V}E$ e a produção de CO₂, bem como uma mudança na reta de inclinação dessa razão ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope). Adicionalmente, ocorre uma redução da PETCO₂, que caracteriza o padrão de hiperventilação. Na HP, poderá ocorrer ainda queda

do débito cardíaco (DC) pela redução da pré-carga do ventrículo esquerdo, provocando abaulamento do septo interventricular e comprometendo a função ventricular. Tais consequências levam à diminuição do $\dot{V}O_2$ pico e do $\dot{V}O_2$ no LA ou ventilatório (LV1), que são variáveis importantes extraídas e mensuradas durante o TCPE. Além dessas alterações cardiometabólicas descritas, poderá ocorrer queda da saturação da oxihemoglobina induzida pelo esforço, como consequência da dificuldade de difusão dos gases na circulação pulmonar, contribuindo para a intolerância ao exercício nestes pacientes. Em suma, a diminuição do fornecimento de oxigênio para o músculo esquelético apresenta impacto negativo sobre o metabolismo aeróbico (reduzido $\dot{V}O_2$ no LV1 e acidose láctica precoce) e sobre a eficiência ventilatória, com elevação da $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope.¹⁵

TESTE CARDIOPULMONAR INVASIVO

O teste cardiopulmonar de exercício invasivo (TCPEI) é uma variante do teste habitual, adicionando-se a cateterização das artérias radial e pulmonar, com coleta de amostras de pressões e gases sanguíneos. Essa abordagem permite a aferição direta da pressão arterial sistólica, da relação espaço morto e VC, gradiente de oxigênio alveolar e arterial, medidas de parâmetros hemodinâmicos pulmonares, além do débito cardíaco e inferências sobre a resistência vascular pulmonar e sistêmica.⁸

Atualmente é um método disponível em alguns centros diagnósticos para avaliação de dispneia e intolerância ao exercício com excelentes resultados na detecção precoce de sua causa, com impacto na redução do número de exames complementares e de terapias mal sucedidas. Estudo de Huang e

colaboradores avaliaram que uma abordagem multidisciplinar que inclui TCPEI reduz drasticamente o tempo para o diagnóstico em comparação com métodos propedêuticos tradicionais.⁸

A estratégia de abordagem com uso do TCPEI envolve um centro multidisciplinar, formado por especialistas em cardiologia, pneumologia, radiologia e, eventualmente, auxílio de outras áreas como a neurologia, psiquiatria, reumatologia.

As indicações da utilização desta ferramenta envolvem dispneia crônica em pacientes que apresentam sintomas desproporcionais aos achados de exames como ecocardiograma trans-torácico, espirometria ou de imagem torácica justificável. Adicionalmente, quando há falta de resposta aos tratamentos instituídos às morbidades diagnósticas como asma, DPOC ou IC ou na presença de múltiplos diagnósticos que contribuem para a dispneia no sentido de orientação/ determinação da melhor estratégia terapêutica.

COMENTÁRIOS FINAIS

Em suma, a abordagem ampla na avaliação da etiologia da dispneia é de extrema importância na propedêutica clínica como risco independente de mortalidade. Neste sentido, o desafio do médico encontra-se na precisão diagnóstica para proporcionar adequadas medidas terapêuticas.

Deste modo, o entendimento do comportamento de variáveis cardiovasculares, metabólicas, ventilatórias e de trocas gasosas se torna fundamental e, felizmente, possibilitado pelo TCPE. De forma prática, apresentamos uma tabela geral que resume o comportamento das principais variáveis do TCPE no diagnóstico diferencial da dispneia (tabela 1).

Tabela 1: Comportamento das variáveis do TCPE no diagnóstico de dispneia

| Variáveis do TCPE | Distúrbio Cardiocirculatório | | Distúrbio Respiratório | | Distúrbio Vascular-Pulmonar | Hiperventilação | Descondicionamento físico/ Obesidade |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| $\dot{V}O_2$ max ou pico | ↓ | | ↓ | | ↓ | NORMAL | ↓ |
| OUES (Eficiência do $\dot{V}O_2$) | ↓ | | NORMAL | | ↓ | NORMAL | NORMAL OU ↓ |
| Limiar Anaeróbico (LA) (% em relação ao $\dot{V}O_2$ max predito) | (PRECOCE) ↓ | | NORMAL | | ↓ | NORMAL OU ↓ | ↓ |
| % FC max atingida (reserva cronotrópica) | NORMAL (Distúrbios incipientes) | | NORMAL OU ↓ | | NORMAL OU ↓ | NORMAL OU ↓ | NORMAL OU ↑ |
| Pulso de O_2 | ↓ | | NORMAL OU ↓ | | ↓ | NORMAL OU ↓ | NORMAL OU ↓ |
| $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope | ↑ | | ↓ | | ↑ | NORMAL OU ↓ | NORMAL OU ↓ |
| PETCO ₂ repouso e no LA | NORMAL (distúrbio incipiente) | ANORMAL (distúrbio avançado) ↓ | NORMAL (distúrbio incipiente) | ANORMAL (distúrbio avançado) ↑ | ↓ | NORMAL ou no repouso ↓ | NORMAL |
| Reserva Ventilatória | NORMAL ou ↑ | | ↓ | | NORMAL | NORMAL | ↑ |
| SatO ₂ | NORMAL | | NORMAL ou ↓ | | NORMAL ou ↓ | NORMAL | NORMAL |
| VD/VT (ventilação do espaço morto) | NORMAL ou ↑ | | ↑ | | ↑ | NORMAL | NORMAL |
| $\Delta\dot{V}O_2/WR$ (relação $\dot{V}O_2$ /carga) | ↓ | | NORMAL ou ↑ | | ↓ | NORMAL | ↓ |
| Oscilação ventilatória/ ventilação periódica | PRESENTE (Casos avançados) | | AUSENTE (Pode estar presente na IC avançada associada) | | PRESENTE (Casos avançados) | AUSENTE | AUSENTE |

REFERÊNCIAS:

- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Borbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Feb 15;185(4):435-52.
- Curley FJ. Dyspnea. In: Irwin RS; Curley FJ & Grossman RF, editors. *Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract*. Armonk: Futura Publishing Company; 1997. p. 55-115.
- American Thoracic Society. *Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: A consensus statement*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 159:321-340.
- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995 Dec 7;333(23):1547-53.
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician* 2005 Apr 15;71(8):1529-37.
- Gigliotti F. Mechanisms of dyspnea in healthy subjects. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(3):195-201.
- ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Jan 15;167(2):211-77.
- Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of unexplained dyspnea: Insights from a multidisciplinary dyspnea center. *Eur J Prev Cardiol* 2017 Jul;24(11):1190-1199.
- Wasserman K. *Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Toma N, Bicescu G, Enache R, Dragoi R, Cinteza M. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea. *Mædica*. 2010;5(3):214-218.
- Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol* 2017 Sep 26;70(13):1618-36.
- Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1-20.
- Whipp BJ. Control of the exercise hyperpnea: the unanswered question. *Adv Exp Med Biol* 2008;605:16-21.
- Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/ AHA Scientifica Statement. *Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations*. *Circulation* 2012 Oct 30;126(18):2261-74.
- Hossri CAC, Almeida RL, Teixeira FRC, Osima GL, Mastrocola LE. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Int J Cardiovasc Sci* 2016;29(5):390-395.