

O Papel do teste cardiopulmonar de exercício no diagnóstico diferencial da dispneia em paciente com hipertensão arterial pulmonar primária

The role of cardiopulmonary exercise test in the differential diagnosis of dyspnea in patient with primary pulmonary arterial hypertension

El papel de la prueba cardiopulmonar de esfuerzo en el diagnóstico diferencial de la disnea en un paciente con hipertensión arterial pulmonar primaria

Recebido: 12/05/2023 | Revisado: 01/06/2023 | Aceitado: 02/06/2023 | Publicado: 07/06/2023

Mateus Araújo dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-1590>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: mateusaraujo1605@gmail.com

Ana Carolina Amorim de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-1516>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: ana.camorim@souunit.com.br

Danielle Alves Barreto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6786-2743>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: dany.barreto2@gmail.com

Mariana Carvalho Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6640-4276>
Hospital São Lucas, rede D'Or São Luiz, Brasil
E-mail: marianacarvalhocardio@gmail.com

Marcell Coutinho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8673-1038>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: dr.marcell@pneumologia.net

Milena dos Santos Barros Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1609>
Universidade Tiradentes, Brasil
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
Hospital São Lucas, rede D'Or São Luiz, Brasil
E-mail: millybarros@yahoo.com

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) caracteriza-se hemodinamicamente por uma pressão arterial pulmonar média (PAPm) >20 mmHg em repouso. Pacientes com Esclerose Sistêmica (ES) podem ser acometidos pela HAP e evoluir com prognóstico reservado. O padrão ouro para o diagnóstico é o cateterismo direito do coração, mas métodos não invasivos permitem o acompanhamento anatômico e funcional para avaliação da gravidade e do tratamento. O Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE) avalia a condição aeróbica, o possível mecanismo responsável pela redução da capacidade de exercício e os marcadores de prognóstico, sendo reconhecido seu papel em pacientes com ES e HAP. **Objetivo:** O estudo tem como objetivo utilizar o teste cardiopulmonar de exercício no diagnóstico diferencial da dispneia em paciente portadora de hipertensão pulmonar primária. **Metodologia:** Trata-se de relato de caso associado à revisão de literatura. **Conclusão:** No caso clínico abordado, fica evidente a importância do TCPE no diagnóstico diferencial da dispneia e na avaliação de marcadores prognósticos, auxiliando na decisão terapêutica, a fim de proporcionar maior qualidade de vida e sobrevida dos pacientes.

Palavras-chave: Teste cardiopulmonar de exercício; Hipertensão arterial pulmonar; Esclerose sistêmica.

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is hemodynamically characterized by a mean pulmonary artery pressure (mPAP) >20 mmHg at rest. Patients with Systemic Sclerosis (SS) can be affected by PAH and evolve with a reserved prognosis. The gold standard for diagnosis is right heart catheterization, but non-invasive methods allow anatomical and functional monitoring to assess severity and treatment. The Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) assesses the aerobic condition, the possible mechanism responsible for reduced exercise capacity and prognostic markers, and its role in patients with SS and PAH is recognized. **Objective:** the study aims to use the cardiopulmonary exercise test in the differential diagnosis of dyspnea in a patient with primary pulmonary hypertension. **Methodology:**

This is a case report associated with a literature review. Conclusion: In the clinical case addressed, the importance of CPET in the differential diagnosis of dyspnea and in the evaluation of prognostic markers is evident, helping in the therapeutic decision, in order to provide better quality of life and survival of patients.

Keywords: Cardiopulmonary exercise test; Pulmonary arterial hypertension; Systemic sclerosis.

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza hemodinámicamente por una presión arterial pulmonar media (PAPm) >20 mmHg en reposo. Los pacientes con Esclerosis Sistémica (ES) pueden verse afectados por HAP y evolucionar con mal pronóstico. El estándar de oro para el diagnóstico es el cateterismo cardíaco derecho, pero los métodos no invasivos permiten el seguimiento anatómico y funcional para evaluar la gravedad y el tratamiento. El Test de Ejercicio Cardiopulmonar (CPET) evalúa la condición aeróbica, el posible mecanismo responsable de la reducción de la capacidad de ejercicio y los marcadores pronósticos, y se reconoce su papel en pacientes con ES y HAP. Objetivo: el estudio pretende utilizar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en el diagnóstico diferencial de la disnea en un paciente con hipertensión pulmonar primaria. Metodología: Este es un caso clínico asociado a una revisión de la literatura. Conclusión: En el caso clínico abordado, se evidencia la importancia de la CPET en el diagnóstico diferencial de la disnea y en la evaluación de marcadores pronósticos, auxiliando en la decisión terapéutica, con el fin de brindar una mejor calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar; Hipertensión arterial pulmonar; Esclerosis sistémica.

1. Introdução

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) representa uma ferramenta importante para avaliação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes que levam à intolerância ao exercício, ao permitir a observação da resposta cardiopulmonar ao esforço. É método diagnóstico não invasivo e seguro, que fornece informações relevantes do ponto de vista de prognóstico para a população com hipertensão arterial pulmonar (HAP), condição hemodinâmica definida como pressão média da artéria pulmonar (PMAP) > 20 mmHg em repouso (Humbert et. al., 2022).

Existe crescente reconhecimento da importância do TCPE no diagnóstico e estratificação de risco de pacientes com HAP, sendo um dos exames complementares que demonstram a gravidade da doença e a necessidade de ajuste do tratamento na tentativa de aumentar a sobrevida desta população. O declínio da função e anormalidades da resposta fisiológica ao exercício são questões relevantes em pacientes nessa condição, permitindo avaliação integrada entre o pulmão e coração (Callou et. al., 2009).

O estudo tem como objetivo utilizar o teste cardiopulmonar de exercício no diagnóstico diferencial da dispneia em paciente portadora de hipertensão pulmonar primária.

2. Metodologia

Trata-se de relato de caso, de natureza qualitativa, que foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos, seguindo as normas da resolução 466/2012. A realização do trabalho foi feita mediante ao entendimento da paciente sobre sua participação na pesquisa, que foi totalmente voluntária e sem fins lucrativos, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foi realizada revisão de literatura nas seguintes bases digitais, tais como: PubMed, Scielo, UpToDate, Science Direct e ELSEVIER, coletando informações relevantes para a compreensão do caso clínico.

Aspectos éticos: O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Tiradentes (61465222.9.0000.5371).

3. Relato de Caso

Trata-se do relato de caso da paciente do sexo feminino, 48 anos, sedentária, portadora de Hipertensão Arterial Sistêmica, Depressão, Esclerose Sistêmica (ES), HAP primária (pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 50 mmHg, com aumento das cavidades direitas), já estava em tratamento, acompanhando com pneumologista e cardiologista, em uso de Venlafaxina 150

mg, Bupropiona 50mg, Fostair 2 vezes ao dia, Sildenafil 180mg, Bosentana 250 mg, Losartana 50 mg, Hidroclorotiazida 25 mg, Levanlodipino 2,5 mg, Varfarina 10 mg. Na consulta com o cardiologista, relatou intensificação da dispnéia, apresentando aos mínimos esforços NYHA (New York Heart Association) III. Relacionou a piora clínica após o quadro de COVID (Doença de Coronavírus)-19 há 2 meses, de moderada gravidade, com internação hospitalar e uso de oxigênio em cateter de alto fluxo. Foram solicitados exames para avaliar evolução do quadro da HAP ou complicação do quadro viral.

O ecocardiograma transtorácico (ETT), demonstrou pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 57 mmHg, aumento das cavidades direitas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) 55%, fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) 46%, e disfunção diastólica grau I (achados compatíveis com o ecocardiograma do ano anterior).

No TCPE, a espirometria pré-esforço foi sugestiva de distúrbio inespecífico (volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) de 65% do predito, capacidade vital forçada (CVF) de 75% do predito, VEF1/CVF 74,8. Ao esforço, consumo de oxigênio (VO_2) pico de $10,17 \text{ ml.Kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (41% do predito de Wasserman), VO_2 no limiar anaeróbico de $9,74 \text{ ml.Kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (39% do VO_2 predito), quociente respiratório (QR) 1,0, índice cronotrópico de 0,74 (incompetência cronotrópica), a reserva ventilatória foi de 36%, VE/VCO₂ slope de 63, VE/VCO₂ nadir de 46,7, pulso de oxigênio de 5,5 ml/batimento (50% do predito), curva do pulso de oxigênio apresentou comportamento em descenso, PETCO₂ no pico 24,0, sem redução significativa da saturação de oxigênio. O OUES, *Oxygen Uptake Efficiency Slope*, ou seja, a eficiência da captação periférica de oxigênio foi 1,02 L/min, 51 % do predito. O TCPE confirmou a limitação ao esforço e a gravidade do caso clínico, sugerindo comprometimento cardíaco, vascular pulmonar e má adaptação periférica.

Foi solicitado laboratório para avaliação de marcadores de doença muscular: CPK 229, LDH 258, TGO 24,7, TGP 20,3, aldolase 3,0, todos dentro da normalidade, para afastar associação com outra patologia do tecido conjuntivo.

A ressonância nuclear magnética (RNM) não apresentou isquemia ou fibrose, com FEVE 61%, FEVD 55%, expressando aumento leve do átrio direito e hipertrofia ventricular direita, com sinais indiretos de HAP. Afastadas outras complicações da COVID, como a miocardite.

Realizada a cintilografia de perfusão pulmonar, que revelou diversas áreas com déficit perfusional bilateral, sem alteração ventilatória. A arteriografia pulmonar evidenciou pressão arterial pulmonar (PAP) 94/30 mmHg e PAPm de 51 mmHg e ausência de lesões obstrutivas das artérias pulmonares. Os exames de imagem não evidenciaram mudança significativa da HAP. No TCPE, apesar da importante limitação da condição aeróbica, não houve descenso significativo da saturação de oxigênio. A piora clínica aos esforços parece ter ocorrido pela COVID-19.

Após 7 meses do primeiro exame, a paciente continuava com dispnéia, NYHA III e queixando-se principalmente de fraqueza nos membros inferiores. Foi reavaliada pelo TCPE. Houve aumento de 9% do VO_2 máximo, QR 1,02, redução do VE/VCO₂ slope para 49, redução do nadir para 41,2, o comportamento do pulso de oxigênio foi ascendente, aumento do OUES para 60% do predito e PETCO₂ no pico de 25 mmHg.

Este segundo exame ratifica a hipótese de não ter ocorrido a evolução significativa da HAP e sim, a associação do acometimento periférico e cardíaco provocados pela COVID. A paciente foi encaminhada para reabilitação. E seguirá em observação do ponto de vista anatômico por método de imagem e funcional pelo TCPE, para acompanhar a evolução da HAP e a necessidade de intervenções no tratamento.

4. Discussão

HAP é uma condição que afeta indivíduos de todas as idades, raças e sexos. Sua prevalência altera de acordo com a etiologia, sendo uma das principais causas de HAP, as doenças do tecido conjuntivo (Simonneau et.al, 2019; Weatherald et. al., 2017; McGoan et. al., 2013; Rubin, et. al., 2017).

A incidência de HAP nos pacientes com ES está entre 5 e 15%, constituindo a segunda etiologia mais comum de HAP, mantendo-se atrás apenas da HAP idiopática. A HAP possui prevalência no sexo feminino (87%), raça branca (67%), pacientes portadores de ES Cutânea Limitada (57%), e de meia idade (Lewis, et. al., 2021).

O desenvolvimento da HAP na ES piora o prognóstico, aumentando a taxa de mortalidade. Os homens com ES dispõem de menor tempo médio para a realização do diagnóstico de HAP (1,7 versus 5,5 anos) e menor tempo médio na duração da HAP (3,5 versus 4,7 anos) demonstrando pior sobrevida em 5 anos, quando comparado às mulheres (46 versus 57%). Além de apresentarem menor resposta à terapêutica que os pacientes com HAP idiopática, ressaltando a influência do rastreio, diagnóstico e tratamento precoces da HAP com ES objetivando impedir complicações e reduzir a mortalidade (Hsu, et. al., 2014; Pasarikovski, et. al., 2016; Holverda, et. al., 2008).

O presente relato de caso traz uma mulher de 48 anos, portadora de ES e HAP primária com acometimento cardíaco (*cor pulmonale*), que apresentou infecção pela COVID-19 (*Coronavirus Disease - 2019*), com quadro moderado, necessitando de internação hospitalar, e após a alta evoluiu com dispnéia aos pequenos esforços. A diminuição da condição aeróbica foi confirmada no TCPE pelas variáveis VO_2 pico e VO_2 limiar anaeróbico (LA), que demonstraram redução importante.

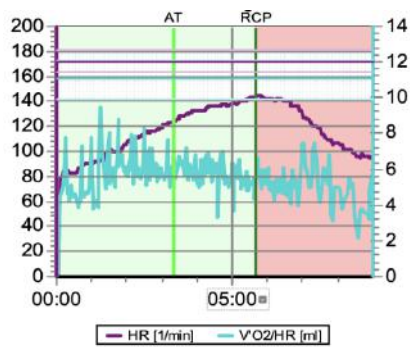
O VO_2 pico está inversamente associado à PAP em repouso e durante o exercício, têm se mostrado marcador de prognóstico importante na HAP, apesar de poucos estudos (Niklas, et.al., 2018). Dumitrescu (2017) demonstrou que o VO_2 pico foi o melhor preditor para discriminar pacientes com ES com e sem HAP (Pugh et. al., 2014; Dumitrescu, et. al., 2017). No estudo de Arena (2011), constatou que pacientes com VO_2 pico $< 10,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, tinham sobrevida em 1 ano de 50% (Ewert, et. al., 2019).

A intolerância ao exercício em pacientes com HAP decorre da redução da capacidade em elevar o débito cardíaco para atender às demandas metabólicas, ressaltando-se a disfunção ventricular direita (Arena, et. al., 2011; Naeije, et. al., 2011). O aumento da PAP provoca aumento da pós-carga imposta ao VD, levando a dilatação e abaulamento do septo interventricular, poderá ocorrer queda do débito cardíaco (DC) pela redução da pré-carga do ventrículo esquerdo (VE). Outro ponto é a redução da circulação pulmonar, contribuindo para redução do volume diastólico final do VE, prejudicando o DC (Niklas, et.al., 2018; Arena, et. al., 2011; Naeije, et. al., 2011). Observou-se acometimento do pulso de oxigênio, tanto o valor pico atingido, muito abaixo do predito e o seu comportamento ao esforço em descenso (gráfico 1), demonstrando a limitação do volume sistólico ao esforço. No ecocardiograma, a FEVD foi de 46%, disfunção sistólica leve.

O aumento inadequado da PAP causa desproporção entre ventilação e perfusão pulmonar (ventilação normal / perfusão diminuída), resultando no aumento do espaço morto fisiológico e no aumento da diferença entre pressão arterial e final alveolar do gás carbônico ($Pa - PET$) CO_2 (Pasarikovski, et. al., 2016; Ewert, et. al., 2019). Como mecanismo de compensação para tentar aumentar a eliminação de CO_2 , ocorre aumento da ventilação. Pacientes com HAP podem apresentar hiperinsuflação, sem distúrbio obstrutivo, contribuindo para intolerância ao esforço e dispneia, tendo como consequência o incremento na ventilação do espaço morto fisiológico, por conta da redução na perfusão dos alvéolos bem ventilados (Paolillo, et. al., 2012; Weatherald, et. al., 2017). No caso clínico, observou-se baixo $PETCO_2$ no pico do esforço, reflexo da hiperventilação (Gráfico 2). Este achado foi concordante com a literatura, onde pacientes com $PAPM \geq 37 \text{ mmHg}$, apresentavam média de $PETCO_2 27,7 \pm 6,7 \text{ mmHg}$, sendo os baixos valores correlacionados com a gravidade da HAP (Paolillo, et. al., 2012; Weatherald, et. al., 2017).

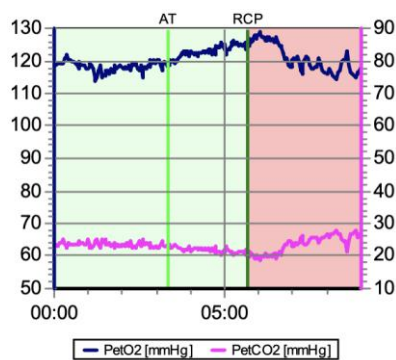
A eficiência ventilatória é avaliada no TCPE por meio da razão entre uma elevada ventilação (VE) e a produção de gás carbônico (VCO_2), bem como uma mudança na reta de inclinação dessa razão (VE/ VCO_2 slope). Schwaiblmair (2012) avaliou os marcadores de prognóstico entre os sobreviventes e os não sobreviventes em pacientes com HAP. O VE/ VCO_2 slope > 60 aumentou o risco de morte de 5,8 vezes em 2 anos. No caso relatado, a paciente apresentou redução da eficiência ventilatória, com VE/ VCO_2 slope de 63 (gráfico 3) evidenciando a redução da eficiência ventilatória e a gravidade do caso (Sabbahi, et. al., 2020; Schwaiblmair, et. al., 2012).

Gráfico 1 - Pulso de oxigênio.



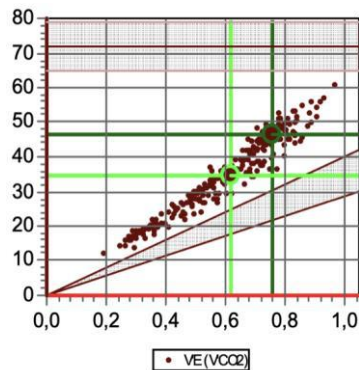
Fonte: Autoria própria.

Gráfico 2 - Comportamento dos $PETO_2$ e $PETCO_2$.



Fonte: Autoria própria.

Gráfico 3 - VE/VCO_2 slope.



Fonte: Autoria própria.

Foi primordial compreender achados característicos que permeiam a gravidade da HAP, como o VO_2 pico, VO_2 no limiar anaeróbico e pulso de O_2 abaixo dos valores preditos, com a elevação significativa do VE/VCO_2 slope, apresentando consonância com a literatura (Dumitrescu et. al., 2017; Ewert, et. al., 2019). A hemodinâmica pulmonar se correlaciona de forma significativa com os parâmetros encontrados no TCPE, sendo o VO_2 pico e VE/VCO_2 com maior notoriedade. Um valor nadir de $VE/VCO_2 > 45,5$ apresentou valor preditivo positivo de 1,0 para confirmar HAP com alta acurácia em pacientes com ES (Pugh et. al., 2014; Paolillo, et. al., 2012; Weatherald, et. al., 2017).

Em pacientes com HAP moderada a grave, é esperado o acometimento cardiovascular associado ao descenso da saturação de oxigênio, que é proporcional à severidade da doença (Luo, et. al., 2021). Todavia, não houve redução significativa da saturação de oxigênio no TCPE da paciente, foi menor do 4% ao esforço. Este dado associado aos exames de imagem, afastam

mais a possibilidade da piora clínica ter sido por evolução isolada da HAP. Sugere-se que a paciente já tinha repercussão secundária à HAP, e foi prejudicada pela COVID-19.

O OUES, a inclinação da eficiência da captação de oxigênio, marcador prognóstico, que não depende de exame máximo, encontrava-se bem reduzida nesta paciente, sendo necessário aumento significativo da ventilação na tentativa de captar 1 litro de O₂, evidenciando limitação periférica da captação do oxigênio (Schwaiblmair, et. al., 2012). A literatura aborda o acometimento periférico causada pela COVID-19, do quadro leve ao grave, por disfunção da microcirculação sistêmica, prejudicando a extração de oxigênio, lesão direta do músculo, neuropatia de pequenas fibras periféricas, o descondicionamento físico causado pela interrupção dos exercícios físicos, uso de corticóide e bloqueadores neuromusculares em pacientes que foram submetidos à intubação (Farina, et. al., 2018).

Singh (2022) descreveu intolerância ao esforço, mesmo em paciente após COVID-19 leve, cuja piora da condição aeróbica foi por acometimento periférico, caracterizado pela piora da extração sistêmica de oxigênio e aumento da saturação venosa mista de oxigênio, sem alteração cardiopulmonar. Observaram aumento da resposta ventilatória ao exercício, documentada pelo aumento do VE/VCO₂ slope (Wensel, et. al., 2013).

Em suma, o TCPE foi esclarecedor, ao demonstrar dados sobre a condição aeróbica ao exercício, variável intimamente relacionada à sobrevida dos pacientes com HAP (Sabbahi, et. al., 2020; Singh, et. al., 2022; Zhu, et. al., 2021). Auxiliou a distinguir a limitação da paciente ao exercício em meio aos componentes pulmonar, cardiovascular e periférico. As informações do TCPE comprovaram o acometimento vascular pulmonar causado pela HAP primária, com repercussão cardíaca, evidenciado pela alteração do comportamento do pulso de oxigênio ao esforço, aumento significativo da relação VE/VCO₂ slope, alto VE/VCO₂ nadir, baixo PETCO₂ pico (Guazzi, et. al., 2017; Robertson, et. al., 2021; Thirapatarapong, et. al., 2014), mas sem descenso significativo da saturação de oxigênio e o comprometimento da musculatura periférica, prejudicada pela COVID, em paciente sedentária. A realização do segundo TCPE demonstrou a discreta melhora de algumas variáveis, que possivelmente foram mais alteradas no primeiro exame em decorrência da doença viral. Os exames tanto de ponto de vista funcional quanto anatômico, elucidaram quadro moderado de HAP e que se manteve estável após a COVID.

O TCPE é importante também para a prescrição dos exercícios em pacientes com HAP, permitindo a segurança e a eficácia do treinamento físico como medida clínica para melhorar a tolerância ao esforço e a qualidade de vida (Weatherald, et. al., 2017; Sabbahi, et. al., 2020; Singh, et. al., 2022).

5. Conclusão

O TCPE é exame não invasivo e seguro, importante na avaliação de pacientes com limitação ao exercício, na mensuração da gravidade da redução da condição aeróbica e na análise do mecanismo envolvido da dispneia, como no caso relatado. Há crescente reconhecimento do seu papel no acompanhamento de pacientes portadores de HAP e ES, contribuindo no diagnóstico, prognóstico, orientação no tratamento medicamentoso e na prescrição dos exercícios. Sugere-se a realização de futuros estudos que aprofundem o entendimento do TCPE no diagnóstico diferencial da dispneia em pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar primária, uma vez que o exame é uma ferramenta com alto valor contributivo e direcional, auxiliando na sobrevida desta população.

Referências

- Arena, R., Guazzi, M., Myers, J., Grinnen, D., Forman, D., & Lavie, C. (2011). Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension. *Expert review of respiratory medicine*, 5(2), 281-293.
- Callou, M., & Ramos, P. (2009). 16. Hipertensão arterial pulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93, 156-159.

- Dumitrescu, D., Nagel, C., Kovacs, G., Bollmann, T., Halank, M., Winkler, J., & Rosenkranz, S. (2017). Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart*, 103(10), 774-782.
- Ewert, R., Ittermann, T., Habedank, D., Held, M., Lange, T., Halank, M., & Kovacs, G. (2019). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with systemic sclerosis. *BMC pulmonary medicine*, 19, 1-12.
- Farina, S., Correale, M., Bruno, N., Paolillo, S., Salvioni, E., Badagliacca, R., & Agostoni, P. (2018). The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*, 27(148).
- Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D., & Arena, R. (2017). Cardiopulmonary exercise testing: what is its value?. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), 1618-1636.
- Holverda, S., Bogaard, H., Groepenhoff, H., Postmus, P., Boonstra, A., & Vonk-Noordegraaf, A. (2008). Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration*, 76(2), 160-167.
- Hsu, V., Chung, L., Hummers, L., Wigley, F., Simms, R., Bolster, M., & Steen, V. (2014, August). Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *In Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 44, No. 1, pp. 55-62). WB Saunders.
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M., Badagliacca, R., Berger, R., Brida, M., & Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European heart journal*, 43(38), 3618-3731.
- Lewis, R., Billings, C., Hurdman, J., Smith, I., Austin, M., Armstrong, I., & Kiely, D. (2021). Maximal exercise testing using the incremental shuttle walking test can be used to risk-stratify patients with pulmonary arterial hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(1), 34-43.
- Luo, Q., Yu, X., Zhao, Z., Zhao, Q., Ma, X., Jin, Q., & Liu, Z. (2021). The value of cardiopulmonary exercise testing in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of thoracic disease*, 13(1), 178.
- McGoon, M., Benza, R., Escribano, S., Jiang, X., Miller, D., Peacock, A., & Humbert, M. (2013). Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25S), D51-D59.
- Naeije, R., Blanco, I., & Barberà, J. (2011). Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en el manejo del paciente con hipertensión pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*, 47, 15-20.
- Niklas, K., Niklas, A., Mularek, T., & Puszczewicz, M. (2018). Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine*, 97(28).
- Pasarikovski, C., Granton, J., Roos, A., Sadeghi, S., Kron, A., Thenganatt, J., & Johnson, S. (2016). Sex disparities in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 18, 1-7.
- Paolillo, S., Farina, S., Bussotti, M., Iorio, A., Filardi, P., Piepoli, M., & Agostoni, P. (2012). Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *European journal of preventive cardiology*, 19(5), 960-971.
- Pugh, M., Sivarajan, L., Wang, L., Robbins, I., Newman, J., & Hemnes, A. (2014). Causes of pulmonary hypertension in the elderly. *Chest*, 146(1), 159-166.
- Robertson, C., Oates, E., Fletcher, J., & Sylvester, P. (2021). The association of six-minute walk work and other clinical measures to cardiopulmonary exercise test parameters in pulmonary vascular disease. *Pulmonary Circulation*, 11(4), 20458940211059055.
- Rubin, L., Hopkins, W., & Nicholson, A. (2017). The epidemiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (Group 1). *UpToDate*. Nov, 28.
- Sabbahi, A., Severin, R., Ozemek, C., Phillips, S., & Arena, R. (2020). The role of cardiopulmonary exercise testing and training in patients with pulmonary hypertension: making the case for this assessment and intervention to be considered a standard of care. *Expert review of respiratory medicine*, 14(3), 317-327.
- Schwaiblmair, M., Faul, C., Von, S., & Berghaus, T. (2012). Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC pulmonary medicine*, 12, 1-7.
- Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D., Denton, C., Gatzoulis, M., Krowka, M., & Souza, R. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European respiratory journal*, 53(1).
- Singh, I., Joseph, P., Heerd, P., Cullinan, M., Lutchmansingh, D., Gulati, M., & Waxman, A. (2022). Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. *Chest*, 161(1), 54-63.
- Thirapatarapong, W., Armstrong, H., & Bartels, M. (2014). Comparing cardiopulmonary exercise testing in severe COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Heart, Lung and Circulation*, 23(9), 833-840.
- Weatherald, J., Farina, S., Bruno, N., & Laveneziana, P. (2017). Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(Supplement 1), S84-S92.
- Wensel, R., Francis, D., Meyer, F., Opitz, C., Bruch, L., Halank, M., & Ewert, R. (2013). Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *International journal of cardiology*, 167(4), 1193-1198.
- Zhu, H., Sun, X., Cao, Y., Pudasaini, B., Yang, W., Liu, J., & Guo, J. (2021). Cardiopulmonary exercise testing and pulmonary function testing for predicting the severity of CTEPH. *BMC Pulmonary Medicine*, 21, 1-10.