








Abordagem pneumológica na investigação de dispneia crônica inexplicada

Danilo Cortozi Berton^{1,2}, Nathalia Branco Schweitzer Mendes^{1,2},
Pedro Olivo-Neto^{1,2}, Igor Gorski Benedetto^{1,2,3}, Marcelo Basso Gazzana^{1,2,3}

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 12 agosto 2020.
Aprovado: 8 outubro 2020.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas e no Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

A dispneia crônica inexplicada e a intolerância ao exercício representam sintomas comuns e angustiantes em pacientes ambulatoriais. O histórico clínico e o exame físico são as bases da avaliação diagnóstica. No entanto, a causa da dispneia pode permanecer inexplicada mesmo após uma avaliação diagnóstica abrangente — análises laboratoriais básicas, exames de imagem do tórax, testes de função pulmonar e testes cardíacos. Nesse momento (e frequentemente antes), os pacientes geralmente são encaminhados a um pneumologista, o qual se espera que seja o principal médico para a resolução desse enigma. Nesse contexto, o teste de exercício cardiopulmonar (TECP), para avaliação de respostas fisiológicas e sensoriais do repouso ao pico do exercício, proporciona uma oportunidade única de desvendar os mecanismos subjacentes à dispneia e as interações desses mecanismos com um amplo espectro de distúrbios. No entanto, o TECP é subutilizado na prática clínica, possivelmente por questões operacionais (custos dos equipamentos, disponibilidade limitada e baixa remuneração) e limitação da formação médica em relação ao método. Para enfrentar esta última deficiência, almejamos fornecer uma estratégia pragmática para a interpretação dos resultados do TECP. O agrupamento dos achados da resposta ao exercício permite a caracterização de padrões que possibilitam ao clínico restringir a lista de possíveis diagnósticos, em vez de apontar uma etiologia específica. Apresentamos uma proposta de avaliação diagnóstica e alguns casos ilustrativos avaliados por TECP. Como a hiper-responsividade das vias aéreas e os distúrbios vasculares pulmonares, que são da competência da pneumologia, são causas comuns de dispneia crônica inexplicada, também objetivamos descrever o papel dos testes de broncoprovocação e o raciocínio diagnóstico para a investigação da circulação pulmonar nesse contexto.

Descritores: Dispneia; Teste de esforço; Testes de provocação brônquica; Doenças vasculares.

INTRODUÇÃO

A dispneia é um sintoma comum e angustiante. Estudos de base populacional mostram que a prevalência de dispneia leve a moderada é de 9-37% entre adultos que vivem na comunidade.⁽¹⁾ Maiores escores de dispneia foram associados a decréscimos do estado de saúde e da atividade física em indivíduos com DPOC,⁽²⁾ e a magnitude da dispneia pode ser mais discriminante do que o estadiamento funcional da gravidade da doença (com base no VEF₁) quanto à sobrevida⁽³⁾ e à qualidade de vida relacionada à saúde.⁽⁴⁾ A dispneia mostra-se um melhor preditor de mortalidade do que a angina em pacientes encaminhados para teste de estresse cardíaco⁽⁵⁾ e foi associada a maior risco de mortalidade na comparação com indivíduos assintomáticos da população geral.⁽⁶⁾

Não há uma classificação definitiva da dispneia com base em sua duração. A dispneia é geralmente considerada aguda quando dura de horas a dias e é considerada crônica quando dura mais de 4 a 8 semanas.^(7,8) Múltiplas condições podem causar dispneia crônica. Embora o histórico clínico e o exame físico sejam frequentemente insuficientes

para a identificação inequívoca da(s) etiologia(s), eles continuam a ser as bases da avaliação diagnóstica, fornecendo orientação para restringir as possibilidades e selecionar os testes apropriados. Juntamente com os exames iniciais, a(s) potencial(is) causa(s) subjacente(s) geralmente pode(m) ser identificada(s) em uma proporção significativa de casos. Em dois estudos anteriores de Pratter et al.^(8,9) investigando a dispneia crônica na prática clínica, aproximadamente metade dos participantes foi considerada como tendo o diagnóstico definido com base no histórico clínico, exame físico, radiografia de tórax e espirometria. Os distúrbios respiratórios e cardíacos constituíram as etiologias mais frequentes. A dispneia que permanece inexplicada após essa sequência inicial de testes representa um grande desafio diagnóstico. Na verdade, a causa da dispneia pode permanecer inexplicada mesmo após uma avaliação abrangente.^(10,11) Esses casos são frequentemente encaminhados a diversos especialistas diferentes que podem conduzir a investigação de dispneia com abordagens diferentes (e às vezes contrastantes), e muitas vezes não há comunicação e colaboração efetiva entre eles. Essa situação geralmente resulta em repetidas

Endereço para correspondência:

Danilo C Berton. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Unidade de Fisiologia Pulmonar, Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2050, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3359-8241. E-mail: dberton@hcpa.edu.br
Apoio financeiro: Nenhum.

consultas médicas e testes diagnósticos, sendo os tratamentos atrasados enquanto a causa da dispneia está sendo investigada, e, no final, ela frequentemente permanece “inexplicada”.⁽¹²⁾

Não há uma definição consensual, mas a dispneia inexplicada ou de origem desconhecida pode ser classificada como dispneia persistente (por pelo menos 3 meses) que é clínica e significativamente grave (pontuação na escala modificada do *Medical Research Council* ≥ 2) e permanece inexplicada após avaliação clínica minuciosa, testes bioquímicos básicos, hemograma completo, testes de função tireoidiana, testes de função pulmonar e exames de imagem do tórax (Figura 1; avaliação inicial).⁽¹³⁾ Embora a definição seja questionável, surge o conceito de dispneia desproporcional ou fora de proporção, isto é, no caso de um paciente que apresenta anormalidades leves em relação aos testes de função cardíaca e pulmonar em repouso ou a achados de imagem que não explicam de forma convincente a gravidade da dispneia, pelo menos conforme o esperado com base na experiência clínica e na literatura disponível.⁽¹³⁾ Tendo em vista a importância epidemiológica das doenças cardiopulmonares nesse contexto^(8,14) e a popularização de testes de função pulmonar “avançados”, testes cardiovasculares e TC de tórax, temos a impressão, com base na prática clínica e na literatura disponível,⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ de que a dispneia crônica só é considerada inexplicada se os resultados desses testes forem inconclusivos (Figura 1; avaliação avançada). Nesse contexto, sugerimos que a TCAR de

tórax seja realizada utilizando manobras inspiratórias/expiratórias (para detectar colapso expiratório dinâmico das vias aéreas e aprisionamento aéreo regional). Estudos específicos nesse cenário são escassos, provavelmente pela complexidade de reunir esses casos e fornecer um diagnóstico final inequívoco. Esses casos representam aproximadamente 15% de todos os casos de dispneia crônica e são geralmente relatados na literatura como sendo tratados em centros multidisciplinares especializados.^(7,15,16)

Nossa intenção não é descrever os critérios diagnósticos para a confirmação de todas as possíveis etiologias da dispneia crônica. Em vez disso, o objetivo geral da presente revisão é apresentar a utilidade clínica do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) na avaliação da dispneia crônica, descrevendo os padrões sindrômicos relacionados às respostas ao exercício e indicando um conjunto de diferentes possibilidades etiológicas. Além disso, tendo em vista a baixa especificidade e sensibilidade da avaliação clínica para detectar hiper-responsividade das vias aéreas (HRVA)^(17,18) e doenças vasculares pulmonares,⁽¹⁴⁾ sendo alta a frequência dessas condições como causadoras de dispneia crônica inexplicada (Tabela 1), bem como os frequentes resultados inconclusivos de espirometria, medidas de volume pulmonar, DLCO e TC de tórax nesse contexto, testes específicos para o diagnóstico dessas condições devem ser considerados (Figura 1; avaliação específica). Portanto, também objetivamos descrever o papel dos testes de broncoprovocação (TBP) e o

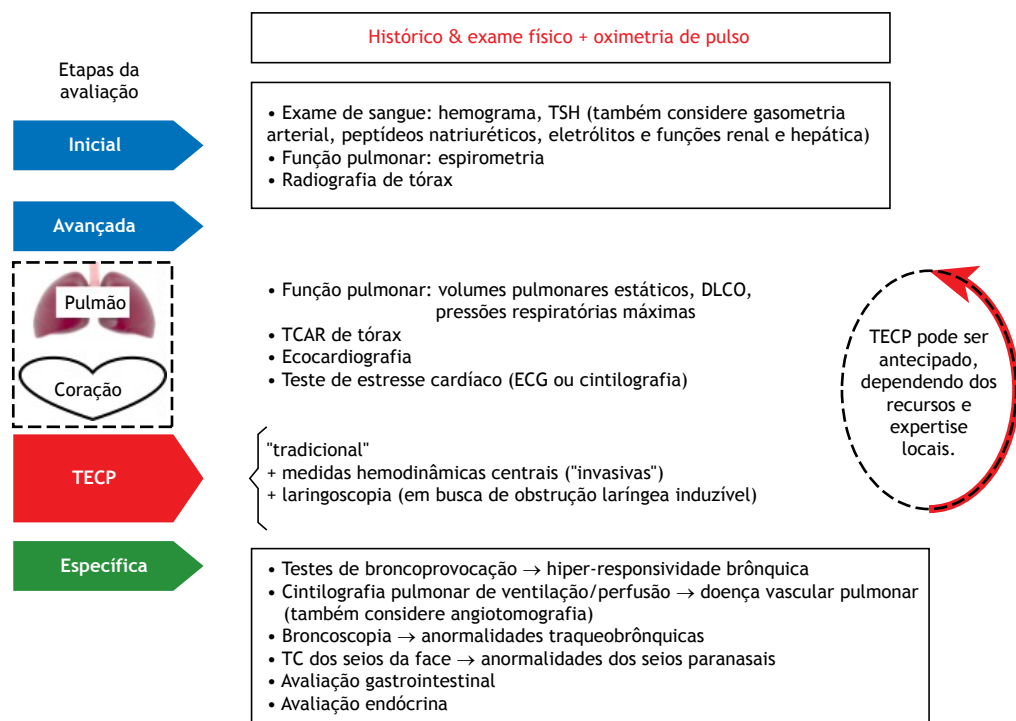


Figura 1. Avaliação sugerida para investigação de dispneia crônica. Os estágios são baseados na complexidade dos testes e na epidemiologia das doenças subjacentes mais comuns. Observe que a sequência pode ser modificada com base na impressão clínica e na disponibilidade local de recursos. ECG: eletrocardiograma; e TECP: teste de exercício cardiopulmonar.

Tabela 1. Principais etiologias identificadas em estudos sobre dispneia crônica inexplicada. As doenças cardiopulmonares compreendem dois terços das causas subjacentes.

Etiologia	Prevalência, %
Respiratória	
Doença “não específica” das vias aéreas	25-37
Asma	16-29
Hiper-responsividade das vias aéreas	25
Doença vascular pulmonar	5- 17
DPOC	9-14
Doença pulmonar intersticial	7-14
Outras	2-9
Cardiocirculatória	
Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica	6-17
Doença cardíaca isquêmica	5
Outras	8
Doenças não cardiopulmonares (menos comum)	
Obesidade	16
Respiração disfuncional	5-32
Descondicionamento	3-28
Miopatias	1-24
Disautonomia	21
Miscelânea	2-7

Informações extraídas das referências.^(6,7,8,10,12)

raciocínio para a investigação da circulação pulmonar na avaliação diagnóstica para revelar a(s) causa(s) da dispneia crônica inexplicada ou desproporcional.

TECP

Múltiplas causas, distúrbios induzidos por exercício não manifestados em repouso, dispneia exagerada proveniente de condições comuns (obesidade, eventos adversos de medicamentos), doença da musculatura esquelética, dispneia psicogênica (inexplicada por disfunção orgânica) e diversas condições raras devem ser consideradas diante da dispneia crônica inexplicada.^(12,13) Em outras palavras, a dispneia crônica inexplicada pode ser causada por condições de maior complexidade, por apresentações incomuns de doenças comuns ou por distúrbios raros, ou ainda pode ter origem psicogênica. O TECP é um procedimento seguro que pode identificar anormalidades fisiológicas específicas dos sistemas cardiopulmonar, neuromuscular e sensorial integrados que contribuem para o desconforto respiratório persistente percebido. Também é de extrema importância a avaliação objetiva da capacidade aeróbica e da tolerância ao exercício, bem como das respostas fisiológicas e dinâmicas sensoriais ao exercício. Tendo em vista a possível dissociação entre a percepção de dispneia durante as atividades da vida diária e essa percepção medida objetivamente durante um teste de esforço,⁽¹⁹⁾ bem como a complexa neurofisiologia da falta de ar e a influência de fatores psicológicos e culturais,⁽²⁰⁾ o TECP frequentemente revela capacidade de exercício preservada e respostas normais ao exercício, assegurando ao paciente e à equipe médica que uma anormalidade orgânica relevante não está presente. Deve-se ter cautela em relação a condições

patológicas incipientes que levam ao decréscimo na capacidade de exercício sem reduzir as medidas de pico abaixo do limite inferior da normalidade ou que causam respostas submáximas anormais. Pode-se suspeitar disso se um indivíduo anteriormente com bom/excelente condicionamento físico se queixar de intolerância ao exercício sem nenhum motivo evidente (por exemplo, redução ou interrupção da atividade física), e isso pode ser detectado repetindo-se o TECP (uma ou mais vezes) durante o acompanhamento.

Com base nas causas mais frequentes de dispneia crônica inexplicada (Tabela 1),^(6-8,10,12) consideramos que, quando a etiologia da dispneia permanece inexplicada após a avaliação inicial (Figura 1) e o histórico médico e o exame físico do paciente não apontam nenhuma direção específica, o TECP encontra-se em uma posição única para revelar o(s) principal(is) sistema(s) fisiológicos que podem estar relacionados à percepção de dispneia e para medir objetivamente a tolerância ao exercício, bem como a percepção de dispneia para uma determinada carga de trabalho ou ventilação, ou, na melhor das hipóteses, para indicar a ausência de comprometimento fisiológico. Em diversas circunstâncias, o TECP não é diagnóstico por si só, mas pode revelar padrões de disfunção fisiológica, orientar investigações adicionais ou assegurar que nenhuma doença cardiopulmonar significativa ou outra doença subjacente está explícita naquele momento. Portanto, o TECP pode orientar a investigação e pode evitar testes e custos desnecessários. Em virtude da possibilidade de causas múltiplas e combinadas de dispneia e nenhuma evidência científica convincente para ditar a sequência de avaliação, parece uma boa prática clínica seguir a impressão baseada no histórico médico, no exame físico e na disponibilidade de recursos e expertise

locais (Figura 1). Após a(s) “suposta(s)” causa(s) da dispneia ser(em) identificada(s), é crucial monitorar a resposta ao(s) tratamento(s) empregado(s) — por exemplo, perda de peso, treinamento físico, uso de corticosteroides inalatórios, etc. — a qual, se subjetiva e objetivamente eficaz, reforça o(s) diagnóstico(s) considerado(s).

O TECP é geralmente realizado em cicloergômetro ou esteira, embora o cicloergômetro seja mais frequentemente utilizado no cenário de doenças respiratórias crônicas e investigação de dispneia. O protocolo mais comumente utilizado inclui um período de alguns minutos de repouso, seguido por 2-3 min de pedalada sem carga e, depois disso, uma “rampa” contínua rapidamente incremental ou aumentos graduais de 1-2 min na taxa de trabalho (WR, do inglês *work rate*) até a exaustão.⁽²¹⁾ Respostas respiração a respiração devem ser registradas e apresentadas nos formatos numérico (relatório tabular) e gráfico em intervalos médios de tempo de 10-20 s.⁽²²⁾ Os equipamentos modernos permitem medidas seriadas da capacidade

inspiratória (CI) de forma rotineira durante o exercício para monitorar os volumes pulmonares operantes.⁽²³⁾

Em razão da sobreposição de respostas durante o exercício entre as condições mórbidas, o TECP pode fornecer informações patognômicas em raras circunstâncias; no entanto, é mais realista reconhecer que o TECP encurta a lista de diagnósticos diferenciais. Com base no agrupamento dos achados, podemos derivar uma abordagem sindrômica indicativa de: a) respostas fisiológicas (“normais”); b) desequilíbrio entre oferta/utilização de O₂; c) comprometimento da mecânica ventilatória; d) comprometimento das trocas gasosas pulmonares/alteração do controle ventilatório; e) obesidade; e f) respiração disfuncional/distúrbio hiperventilatório (Tabela 2). Esses padrões de respostas ao exercício devem ser integrados à impressão clínica baseada no histórico médico e em investigações anteriores, permitindo um diagnóstico específico ou orientando as próximas etapas diagnósticas.⁽²²⁾ Às vezes, o TECP “convencional” pode indicar anormalidades relacionadas ao exercício, mas

Tabela 2. Principais achados do teste de exercício cardiopulmonar em relação a diferentes padrões de anormalidade e potenciais etiologias.

Padrões	Achados	Diagnósticos diferenciais
Desequilíbrio entre oferta/ utilização de O ₂	↓ $\dot{V}O_2$ pico ↓ limiar de lactato ↓ $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ ↑ $\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$ ↓ $\dot{V}O_2/FC$ Trajetória plana ou decrescente de $\dot{V}O_2/FC$	Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica Doença vascular pulmonar Doença coronariana isquêmica Doença valvar Sedentarismo grave Disfunção muscular periférica Distúrbio endócrino/metabólico Anemia
Comprometimento da mecânica ventilatória	↓ $\dot{V}O_2$ pico ↑ \dot{V}_E pico/VVM ↑ V_T/CI pico ↑ VPIF/CPT pico Restrição à expansão do V_T ↑ f pico e f/V_T pico Decréscimo da CI à medida que \dot{V}_E aumenta ↑ relações dispneia-WR e dispneia- \dot{V}_E	DPOC Doença pulmonar intersticial Outros distúrbios obstrutivos persistentes do fluxo aéreo: asma com remodelamento das vias aéreas, fibrose cística, bronquiectasia Doença da parede torácica Disfunção muscular respiratória
Comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório	↓ $\dot{V}O_2$ pico ↑ métrica de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ Decréscimo significativo da SpO ₂ ↑ relação dispneia-WR, mas relação dispneia- \dot{V}_E inalterada	Insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica Doença vascular pulmonar Distúrbios de desequilíbrio V/Q pulmonar: DPOC, doença pulmonar intersticial
Obesidade	Preservação do $\dot{V}O_2$ pico (% do previsto) ↓ WR pico ↑ $\dot{V}O_2$ e \dot{V}_E para uma determinada WR ↑ sintomas para uma determinada WR	
Respiração disfuncional	Padrão respiratório irregular: ondas de ↓ e ↑ do V_T em um cenário de f rápida Grandes flutuações em $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ ↑ inclinação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ ↑ RER (geralmente em repouso)	

pico: no pico do exercício; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; WR: *work rate* (taxa de trabalho); \dot{V}_E : ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; CI: capacidade inspiratória; VPIF: volume pulmonar inspiratório final; f : frequência respiratória; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; V/Q: ventilação/perfusão; e RER: *respiratory exchange ratio* (razão de troca respiratória).

ainda pode ser insuficientemente discriminante para apontar um distúrbio específico. Se houver suspeita de miopatias metabólicas, hipertensão pulmonar (HP) induzida pelo exercício ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o TECP invasivo (incluindo avaliação hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar e gasometria arterial com cateter radial) pode ser indicado.⁽²⁴⁾ Outra causa menos frequente de dispneia crônica inexplicada que pode ser investigada com um TECP “adaptado” é a obstrução laríngea induzida pelo exercício.⁽²⁵⁾ Os protocolos de exercício variam, mas o que é crucial é a capacidade de promover esforços sustentados de alta intensidade pelo tempo necessário para induzir os sintomas. A laringoscopia contínua durante o exercício utiliza um laringoscópio flexível fixado a um aparato de cabeça, o que permite a visualização da laringe em tempo real ao longo do estudo.⁽²⁵⁾

Respostas fisiológicas ao exercício

A resposta normal é caracterizada por trajetórias ventilatórias, circulatórias e metabólicas ao longo e no pico do exercício dentro dos limiares derivados de populações saudáveis sedentárias ajustados para sexo e idade (Tabela 3).⁽¹⁸⁾ A Tabela 3 também deve ser utilizada para verificar anormalidades referentes a cada parâmetro, o que permitirá a caracterização dos padrões anormais de resposta ao exercício descritos a seguir.

Suspeita-se de teste submáximo quando nenhum domínio fisiológico principal atinge valores críticos ao final do exercício para restringir a continuidade do exercício⁽²⁶⁾: a) domínio metabólico: produção de dióxido de carbono/consumo de oxigênio ($\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$), isto é, razão de troca respiratória, $> 1,05$; e/ou b) domínio cardiovascular: FC $> 85\%$ do valor predito; e/ou c) domínio ventilatório: ventilação minuto (\dot{V}_E)/ventilação voluntária máxima (VVM) $> 0,80$ — VVM é geralmente calculada como $VEF_1 \times 35-40$ —; $V_T/CI > 0,70$ ⁽²⁷⁾; e/ou volume pulmonar inspiratório final/CPT (VPIF/CPT) $> 0,9$.⁽²⁸⁾

O TECP é considerado “não fisiologicamente” limitado quando nenhum dos limiares acima é atingido. Nesse caso, os motivos para a interrupção do exercício devem ser investigados, e o TECP deve ser repetido se a limitação puder ser aliviada: por exemplo, melhor hidratação para garganta seca, analgésicos para dor ortopédica, melhora do conforto do assento, familiarização com o equipamento de ciclismo, etc.

Desequilíbrio entre oferta/ utilização de O_2

Esse padrão envolve um desequilíbrio entre a oferta de O_2 e as necessidades energéticas dos músculos em atividade. Embora esse padrão implique comprometimento do transporte vascular de O_2 (redução do débito cardíaco ou oferta periférica de O_2 no sistema arterial) na maioria das situações clínicas, baixo conteúdo arterial de O_2 e disfunção metabólica

Tabela 3. Parâmetros de referência para interpretação clínica do teste de exercício cardiopulmonar derivados de indivíduos saudáveis sedentários.

Parâmetros	Idade, anos							
	20		40		60		80	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Metabólicos								
$\dot{V}O_2$ pico (% do predito)	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83	> 83
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ (mL/min/W)	> 9,0	> 8,5	> 9,0	> 8,5	> 9,0	> 8,5	> 9,0	> 8,5
$\dot{V}O_2$ no LL (% do $\dot{V}O_2$ pico predito)	> 35	> 40	> 40	> 40	> 45	> 50	> 55	> 60
Cardiovasculares								
FC pico (bpm)	>175	> 170	> 160	> 155	> 150	> 145	> 130	> 125
Pulso de O_2 (mL/min/batimento)	> 12	> 10	> 10	> 8	> 9	> 7	> 7	> 6
$\Delta FC/\Delta\dot{V}O_2$ (batimento/L/min)	< 60	< 85	< 70	< 90	< 80	< 100	< 90	< 105
Ventilatórios/de trocas gasosas								
$\dot{V}_{E \text{ pico}}/VVM$	< 0,80	< 0,75	< 0,80	< 0,75	< 0,80	< 0,75	< 0,80	< 0,75
\dot{V}_E/VVM no LL	< 0,35	< 0,40	< 0,40	< 0,40	< 0,45	< 0,45	< 0,50	< 0,50
$\Delta\dot{V}_E/\Delta\dot{V}CO_2$	< 26	< 28	< 28	< 30	< 30	< 32	< 32	< 32
Nadir de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	< 30	< 32	< 32	< 34	< 32	< 34	< 34	< 34
f pico (ciclos/min)	< 50	< 50	< 50	< 50	< 45	< 50	< 45	< 45
f/V_T pico	< 28	< 30	< 28	< 30	< 28	< 35	< 30	< 40
V_T/CI pico	< 0,70	< 0,75	< 0,70	< 0,75	< 0,70	< 0,75	< 0,70	< 0,75
$P_{Et}CO_2$ no LL (mmHg)	> 43	> 41	> 41	> 40	> 39	> 39	> 37	> 37
SpO ₂ pico (%)	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93	> 93
SpO ₂ repouso-pico (%)	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

Reproduzido com permissão da *European Respiratory Society*.⁽²²⁾ Pico: no pico do exercício; $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; WR: *work rate* (taxa de trabalho); LL: limiar de lactato; \dot{V}_E : ventilação minuto; VVM: ventilação voluntária máxima; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; f : frequência respiratória; CI: capacidade inspiratória; e $P_{Et}CO_2$: pressão expirada final de dióxido de carbono.

dos músculos esqueléticos (sedentarismo grave ou miopatias) podem produzir um padrão semelhante de respostas, tornando impraticável a diferenciação dessas condições com base apenas no TECP. O grupo de achados indicativos desse padrão inclui:

- baixo $\dot{V}O_2$ no pico do exercício (Figura 2A) e no limiar de lactato (Figura 2B) — esta última figura demonstra a estimativa não invasiva do limiar de lactato pelo método *V-slope*⁽²⁹⁾: a inflexão na taxa de incremento da $\dot{V}CO_2$ em função do $\dot{V}O_2$ corresponde ao ponto onde há um acúmulo progressivo de lactato à medida que a carga de trabalho se intensifica;
- incremento mais lento do $\dot{V}O_2$ por incremento de WR ($\downarrow \Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$; Figura 2A);
- reserva baixa para aumentar o débito cardíaco à custa do volume sistólico, resultando em aumento exagerado da FC para incrementos do $\dot{V}O_2$ ($\uparrow \Delta FC / \Delta \dot{V}O_2$) e, conseqüentemente, $\dot{V}O_2$ baixo para uma determinada FC durante o exercício submáximo e o pico do exercício ($\downarrow \dot{V}O_2 / FC =$ pulso de O_2 ; Figura 2C) — uma trajetória de pulso de O_2 achatada ou decrescente durante o TECP incremental foi mais comumente encontrada em condições associadas a comprometimento do volume sistólico, isto é, disfunção cardiocirculatória.^(30,31)

Comprometimento da mecânica ventilatória

Conceitualmente, esse padrão ocorre quando anormalidades mecânicas da interface entre o pulmão e o tórax comprometem a ventilação adequada necessária para uma determinada demanda metabólica. A abordagem clássica é avaliar o quão próxima a ventilação está do teto, isto é, \dot{V}_E no pico em relação à capacidade ventilatória máxima estimada. Um guia aproximado para esse máximo é fornecido pela VVM: \dot{V}_E no pico/VVM acima de um determinado limiar (Tabela 3) tem sido utilizada para indicar "limitação ventilatória" (Figura 3A).⁽³²⁾ No entanto, essa relação apresenta fraca correlação com dispneia aos esforços em indivíduos com defeitos ventilatórios obstrutivos e restritivos.⁽³³⁾ Vários pacientes dispneicos com DPOC, principalmente aqueles com redução leve a moderada do VEF_{1r} ,⁽³⁴⁾ interrompem o exercício e apresentam relação \dot{V}_E/VVM preservada, mas há evidências inequívocas de mecânica ventilatória restrita de acordo com parâmetros de volumes pulmonares operantes durante o exercício.⁽³⁵⁾ Por outro lado, \dot{V}_E no pico próxima à VVM pode ocorrer em um indivíduo em boa forma física que consegue se exercitar até altas cargas de trabalho.⁽³⁶⁾ Portanto, uma relação \dot{V}_E/VVM acima do limite superior de normalidade deve ser vista como indicativa de baixa reserva ventilatória no contexto de capacidade de exercício reduzida; no entanto, uma relação alta

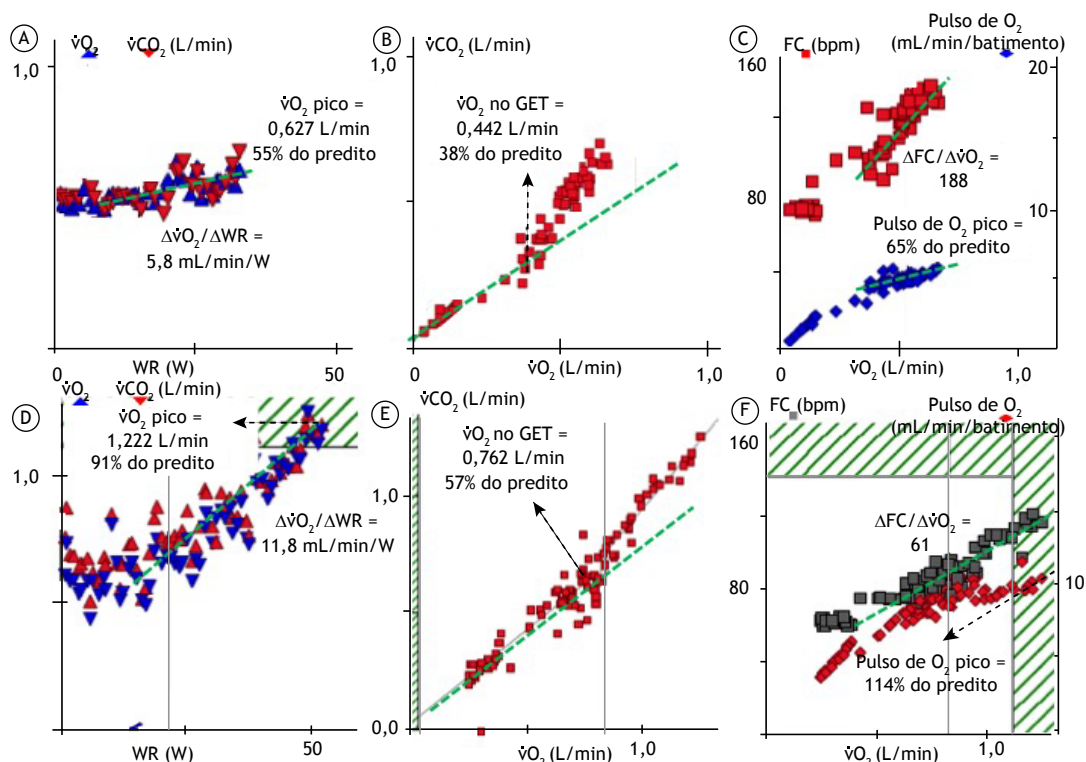


Figura 2. Painéis selecionados de teste de exercício cardiopulmonar incremental para avaliar respostas metabólicas e cardiocirculatórias. Em A-C, mulher de 52 anos, eutrófica, com insuficiência cardíaca crônica devida à redução da fração de ejeção apresenta padrão típico de desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 . Vide texto para mais detalhes. Em D-F, respostas fisiológicas em indivíduo saudável pareadas por sexo e idade. $\dot{V}O_2$: consumo de oxigênio; $\dot{V}CO_2$: produção de dióxido de carbono; pico: no pico do exercício; WR: *work rate* (carga de trabalho); e GET: *gas exchange threshold* (limiar de trocas gasosas).

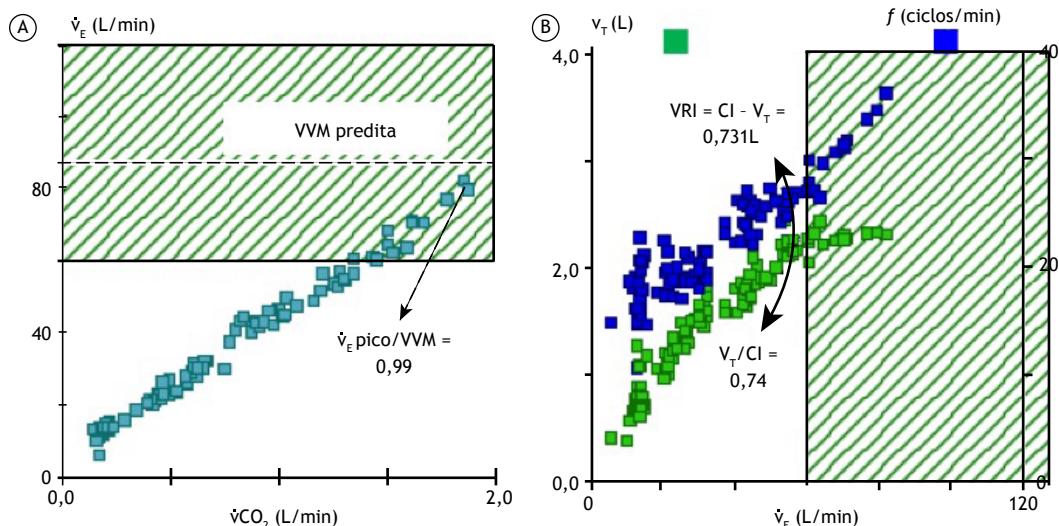


Figura 3. Painéis selecionados para avaliação de respostas ventilatórias ao exercício incremental. Em A, a abordagem tradicional para avaliação da limitação ventilatória em que a ventilação minuto (\dot{V}_E) no pico do exercício quase “toca” o teto teórico para ventilar — ventilação voluntária máxima (VVM) calculada como $VEF_1 \times 37,5$ — em um homem de meia idade com DPOC (53 anos de idade; $VEF_1 = 56\%$ do valor predito; $VEF_1/CVF = 0,5$). Em B, quando o volume corrente (V_T) atinge uma proporção crítica ($\approx 70\%$) da capacidade inspiratória (CI) durante o exercício em cicloergômetro próximo da CPT — volume de reserva inspiratório (VRI) $< 0,5$ - $1,0$ L — a expansão do \dot{V}_E é restrita e qualquer incremento na \dot{V}_E ocorre principalmente à custa de uma frequência respiratória (f) mais rápida. \dot{V}_{CO_2} : produção de dióxido de carbono.

em indivíduos em boa forma física ou um valor baixo em indivíduos com comprometimento do $\dot{V}O_2$ no pico não deve ser considerado como prova da presença ou ausência de anormalidades na mecânica ventilatória, respectivamente. Há evidências convincentes de que a dispneia aumenta quando a produção mecânica dos músculos respiratórios se torna desacoplada dos aumentos do *drive* respiratório neural.^(33,37) Por conseguinte, índices de desacoplamento neuromuscular revelaram a contribuição do comprometimento ventilatório para dispneia aos esforços e tolerância ao exercício melhor do que a \dot{V}_E no pico/VVM.^(27,28) Na prática, o acoplamento neuromecânico é pesquisado por meio de medições seriadas do V_T e da CI ao longo do TECP. A diferença entre o VPIF e a CPT dita a posição do V_T na relação sigmoide das curvas pressão-volume do sistema respiratório. Independentemente da redução da CI induzida pelo exercício,^(33,38) quando a razão V_T/CI atinge aproximadamente 0,7, a razão VPIF/CPT é $> 0,9$ ou o volume de reserva inspiratório (VRI), calculado como $VRI = CI - V_T$, é $< 0,5$ - $1,0$ L abaixo da CPT durante o exercício com cargas de trabalho relativamente baixas, restrições mecânicas críticas estão presentes e geralmente marcam o ponto em que a dispneia aumenta abruptamente para níveis intoleráveis em indivíduos com diferentes doenças respiratórias.^(33,38-41) Nesse ponto, geralmente há uma restrição na expansão do V_T e, à medida que o exercício continua, qualquer incremento da \dot{V}_E ocorre à custa de um aumento exagerado da frequência respiratória (f ; Figura 3B).

Comprometimento das trocas gasosas/ alteração do controle ventilatório

Do ponto de vista prático, esses dois mecanismos fisiopatológicos estão intrinsecamente conectados,

resultando em respostas características ao exercício. Uma diminuição insuficiente da fração da respiração que é desperdiçada — espaço morto (V_D , do inglês *dead space*) — calculado como $V_D/V_T > 0,15$ - $0,20$ — em virtude da perfusão reduzida em relação à ventilação alveolar — desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q) — e/ou um baixo ponto de ajuste da $PaCO_2$ no controle central de ventilação resulta em aumento da razão \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} , que pode ser avaliada por diferentes métricas (Figura 4).⁽⁴²⁾ Portanto, a chamada “ineficiência ventilatória” ($\uparrow\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$) mais comumente reflete baixa eficiência das trocas gasosas intrapulmonares.⁽⁴³⁾ Exemplos de \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} elevada incluem envelhecimento, aumento da resistência da artéria pulmonar, distúrbios vasculares pulmonares, insuficiência cardíaca congestiva, ventilação desperdiçada em doenças pulmonares — DPOC ou doença pulmonar intersticial (DPI) — e fontes alheias que ativam a ventilação (hiperatividade de ergorreceptores musculares, receptores de fibra C pulmonar ou mecanorreceptores), que podem existir no contexto de todas as condições acima mencionadas.⁽¹³⁾ Vale notar que a inclinação \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} (isto é, \dot{V}_E plotada em função da \dot{V}_{CO_2}) aumenta somente se a bomba ventilatória estiver livre de restrições mecânicas e pode até diminuir na presença de doença pulmonar obstrutiva avançada.⁽⁴⁴⁾ Por conseguinte, deve-se ter cuidado para não descartar o comprometimento das trocas gasosas em pacientes com DPOC avançada e inclinação \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} preservada. Nesse contexto, avaliar o intercepto da inclinação \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} pode representar uma alternativa para estimar a presença de ineficiência ventilatória.⁽⁴⁵⁾

Outros achados em pacientes com comprometimento significativo das trocas gasosas incluem hipoxemia induzida pelo exercício (alteração da $PaCO_2$ em

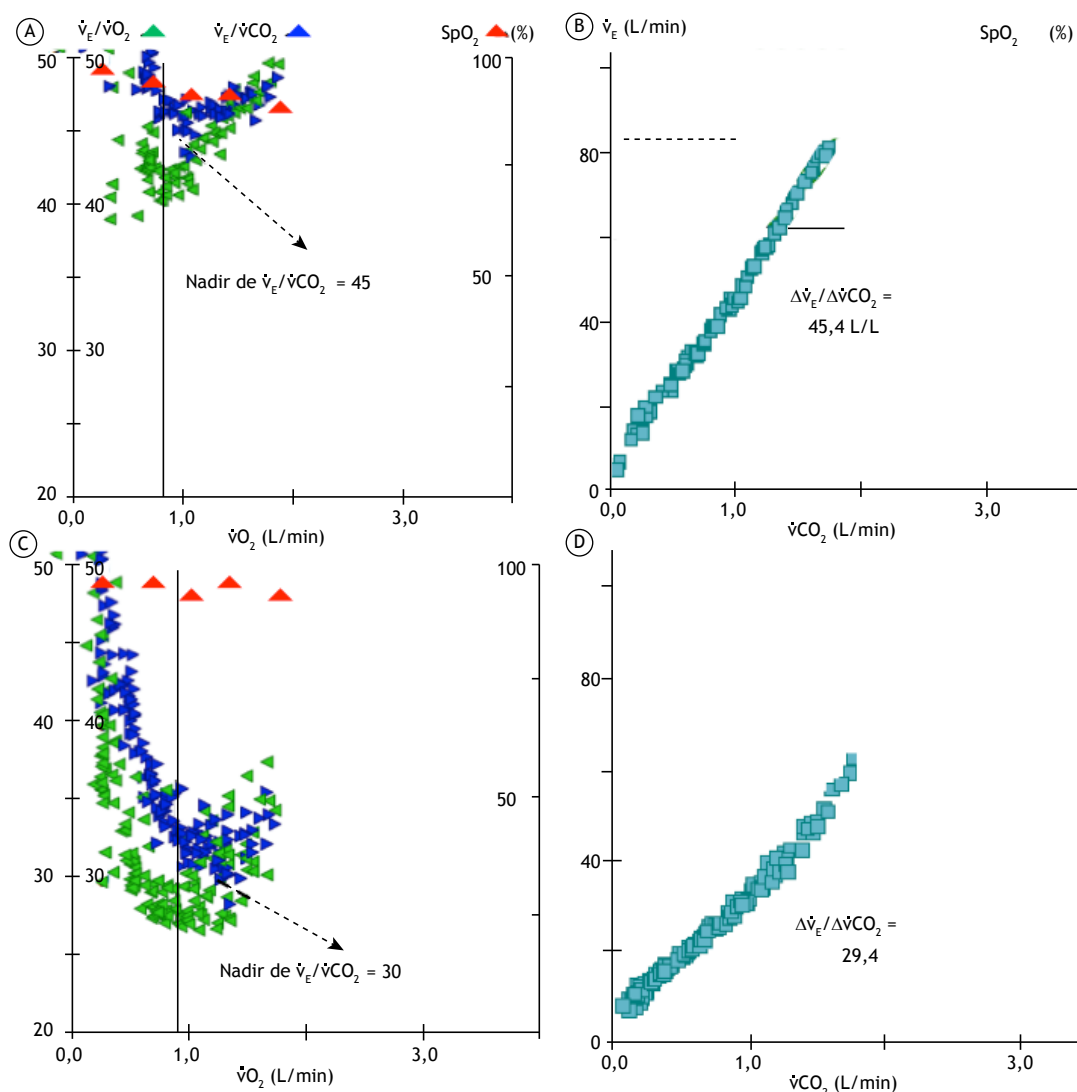


Figura 4. Em A, homem de 50 anos com hipertensão pulmonar apresenta comprometimento das trocas gasosas (dessaturação de O₂ significativa) e alteração do controle ventilatório (ventilação excessiva ao exercício). Equivalente respiratório para produção de dióxido de carbono ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) e SpO₂ plotados contra consumo de O₂ durante o exercício incremental em cicloergômetro são utilizados para a avaliação das trocas gasosas e do controle ventilatório. Em B, uma maior ventilação frente à demanda metabólica também pode ser observada como \dot{V}_E vs. incremento de $\dot{V}CO_2$. Em C e D, respostas fisiológicas de um indivíduo saudável pareado por sexo e idade.

algumas circunstâncias) e aumento do gradiente de tensão alveolar-arterial de O₂ (> 20 mmHg). Embora decréscimos leves a moderados na PaO₂ possam passar despercebidos quando a saturação da oxihemoglobina é medida por oximetria de pulso (SpO₂), esse é o parâmetro geralmente disponível na prática (Figura 4A). A dessaturação de O₂ ao esforço não é uma característica usual em indivíduos saudáveis, a menos que sejam extremamente bem treinados ou estejam se exercitando em baixa tensão inspirada de O₂ (altitude elevada). Portanto, a SpO₂ permanece maior que 93% e não diminui durante o exercício mais do que 4% (Tabela 3). A SpO₂ baixa (< 88%) estimula os quimiorreceptores periféricos e aumenta o *drive* neural inspiratório e a dispneia. A dessaturação de O₂ relacionada ao exercício geralmente implica distúrbios

com preponderância de alvéolos com razões V/Q baixas, que são comumente associados à baixa saturação venosa mista de O₂. Outras causas menos comuns são o *shunt* direita-esquerda e a hipoventilação alveolar.⁽¹³⁾

Surpreendentemente, a principal queixa que traz esses casos inexplicáveis à atenção médica (isto é, a dispneia) é virtualmente negligenciada na maioria das diretrizes internacionais e laboratórios clínicos hoje em dia. Como o TECP mede uma infinidade de respostas fisiológicas que são importantes para a gênese da dispneia, parece natural que seja dada atenção especial à medição e interpretação desse sintoma. Na ausência de restrições ventilatórias mecânicas, o aumento da quimioestimulação reflexa⁽⁴²⁾ se traduz em resposta ventilatória excessiva à demanda metabólica.⁽³⁵⁾ Portanto, quando o ato de ventilar pode satisfazer sem

restrições o aumento do *drive* respiratório, os pacientes tendem a relatar dispnea de maior intensidade para uma determinada carga de trabalho em virtude da maior necessidade de ventilar, mas reportam dispnea semelhante (ou ligeiramente mais intensa) para o nível de ventilação quando comparados a indivíduos normais.⁽⁴⁶⁾ Por outro lado, as restrições mecânicas dinâmicas levam a maior percepção de dispnea em função da WR e da ventilação (Figura 5).^(13,41) Assim, avaliar a intensidade da dispnea em função da WR e da demanda ventilatória e compará-la a um quadro de referência obtido de indivíduos saudáveis⁽⁴⁷⁾ pode ser útil para discriminar o aumento do *drive* respiratório e o comprometimento da mecânica ventilatória como a principal patogênese da dispnea.

Em suma, a presença de comprometimento das trocas gasosas e de alteração do controle ventilatório raramente ocorrerá isoladamente (exceto durante um distúrbio incipiente) de pelo menos um dos outros dois padrões anormais — desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 e/ou comprometimento da mecânica ventilatória. O clínico que recebe os resultados do TECP pode restringir a lista de possíveis doenças de acordo com a presença de um ou mais padrões anormais em conjunto com todo o histórico médico do paciente disponível até aquele momento^(13,22):

- desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 isoladamente: insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica, outras anormalidades cardiocirculatórias (doença coronariana isquêmica ou doença valvar), sedentarismo extremo, miopatia esquelética, distúrbios endócrinos/metabólicos e anemia;
- desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 mais comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório: insuficiência cardíaca (sistólica ou diastólica) crônica, outras anormalidades cardiocirculatórias e doença

vascular pulmonar (especialmente se associada à dessaturação de O_2);

- comprometimento da mecânica ventilatória com ou sem comprometimento das trocas gasosas/alteração do controle ventilatório: DPOC, outras doenças obstrutivas persistentes das vias aéreas (asma remodelada, fibrose cística, bronquiectasia ou bronquiolite), doença obstrutiva das vias aéreas induzida pelo exercício (asma), DPI (geralmente associada à dessaturação de O_2), doença da parede torácica e disfunção muscular respiratória isolada.

Deve-se reconhecer que nem todas as características típicas de um determinado padrão estarão necessariamente presentes em todo indivíduo e que o diagnóstico final de cada doença continua sendo baseado em critérios definidos fornecidos em diretrizes específicas para cada condição.

Obesidade

A obesidade representa um desafio único para o controle ventilatório durante o exercício em virtude do aumento da demanda metabólica para deslocar uma grande massa contra a gravidade, do aumento do trabalho respiratório devido à parede torácica espessa e da alteração da mecânica respiratória.⁽⁴⁸⁾ Embora esse desafio possa passar despercebido em vários indivíduos obesos adaptados, alguns podem relatar dispnea angustiante. Apesar de o diagnóstico de obesidade ser óbvio a partir de medidas de repouso (altura e peso), o TECP pode ser útil para medir objetivamente a capacidade de exercício e os sintomas e para demonstrar a resposta típica ao exercício de indivíduos obesos: capacidade aeróbica preservada ou mesmo aumentada (expressa em % do predito) apesar da baixa tolerância ao exercício (baixa WR no pico do exercício), sintomas exagerados e ausência dos padrões anormais de resposta ao exercício mencionados acima.

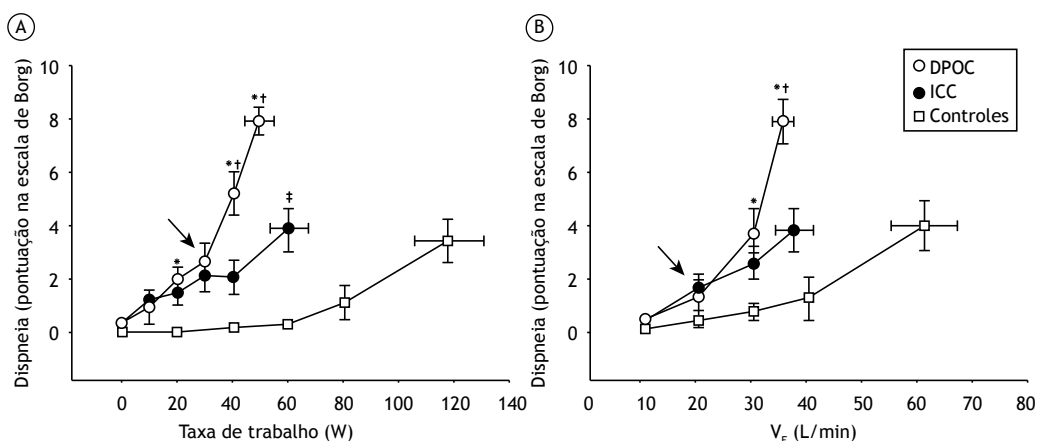


Figura 5. Percepção de dispnea (pontuação na escala de Borg) em função da taxa de trabalho (em A) e da ventilação minuto (\dot{V}_E ; em B) durante o teste de exercício cardiopulmonar incremental em indivíduos com DPOC, indivíduos com insuficiência cardíaca crônica (ICC) e controles pareados por sexo e idade. As setas indicam inflexões para cima na pontuação de dispnea encontrada no grupo DPOC que podem ser caracteristicamente observadas vs. a taxa de trabalho e incremento da ventilação. Reproduzido com permissão da European Respiratory Society.⁽⁴¹⁾ *DPOC vs. controles ($p < 0,05$). †DPOC vs. ICC ($p < 0,05$). ‡ICC vs. controles em exercício submáximo padronizado ou no pico do exercício ($p < 0,05$).

A demanda metabólica aumentada ($\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$) para uma dada WR é acompanhada por respostas cardiovasculares e ventilatórias proporcionalmente maiores. A taxa de aumento do $\dot{V}O_2$ em função da WR ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$), no entanto, permanece normal, indicando eficiência aeróbica preservada. Partindo de um alto $\dot{V}O_2$ de repouso, há um deslocamento para cima e paralelo do $\dot{V}O_2$ à medida que o trabalho aumenta, com o $\dot{V}O_2$ no pico atingindo valores normais ou próximos do normal apesar da baixa WR no pico. Em virtude do aumento da demanda metabólica, os indivíduos obesos também tendem a relatar maior desconforto nas pernas e dispneia frente ao nível de WR externo do que os indivíduos não obesos.⁽²²⁾ Por fim, o efeito negativo da redução da complacência torácica parece ser contrabalançado por um menor volume pulmonar expiratório final em virtude do aumento da pressão intra-abdominal, resultando em maior espaço disponível para expansão do volume corrente (isto é, CI). Conseqüentemente, há um deslocamento para baixo nos volumes pulmonares operantes e volumes de reserva inspiratória relativamente grandes no momento da cessação do exercício, ao contrário do que é observado no padrão de comprometimento mecânico-ventilatório.⁽⁴⁹⁾

Deve-se ter cautela em relação à síndrome de hipoventilação da obesidade⁽⁵⁰⁾ em obesos mórbidos ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$),⁽⁵¹⁾ que podem apresentar anormalidades exageradas no controle ventilatório e na resposta da mecânica ventilatória, respectivamente.

Respiração disfuncional e distúrbio hiperventilatório

Por último, mas não menos importante, até um terço dos indivíduos encaminhados para TECP para investigação de dispneia inexplicada podem apresentar padrão de respiração disfuncional e/ou sinais de hiperventilação.^(8,10) Embora não seja novo,⁽⁵²⁾ tendo em vista a falta de uma definição formal e de um método diagnóstico padrão ouro,⁽⁵³⁾ permanece pouco compreendida e é geralmente subdiagnosticado.⁽⁵⁴⁾ Respiração disfuncional é um termo amplo que descreve um grupo de distúrbios respiratórios em indivíduos com alterações crônicas do padrão respiratório, resultando em dispneia e outros sintomas não respiratórios na ausência de uma doença respiratória ou no excesso quando na presença de uma doença respiratória de base. Diversos outros termos têm sido utilizados indistintamente na literatura, incluindo distúrbio funcional respiratório, distúrbio do padrão respiratório e falta de ar comportamental ou psicogênica. Embora a síndrome de hiperventilação seja frequentemente utilizada como sinônimo de respiração disfuncional, aquela é apenas um tipo desta, e hiperventilação (isto é, redução da $PaCO_2$) não é necessariamente observada na respiração disfuncional.^(53,54) Antes de estabelecer um diagnóstico de respiração disfuncional, doenças orgânicas devem ser excluídas. Quando investigações comuns para dispneia crônica apresentam resultados normais ou inconclusivos, o TECP parece se encontrar

em uma posição única para determinar se a falta de ar pode ser explicada (ou não) pela presença de quaisquer dos padrões anormais de resposta ao exercício que são indicativos de doença orgânica mencionados acima. Em caso negativo, são necessárias mais investigações para confirmar a presença de respiração disfuncional — para uma descrição detalhada desses métodos, vide Boulding et al.⁽⁵³⁾ Não obstante, as respostas ao exercício durante o TECP podem indicar a presença de respiração disfuncional⁽²²⁾:

- respiração caótica, consistindo em ondas de V_T baixo e alto em um cenário de f rápida;
- dissociação clara entre ventilação e demanda metabólica representada por grandes variações em $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ associadas a flutuações não cíclicas na pressão expirada final de O_2 e de CO_2 ;
- razão de troca respiratória elevada em repouso (frequentemente, mas não sempre) e acentuada inclinação da relação $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$;
- alta percepção de dispneia para uma determinada WR (um quadro de referência para avaliação da magnitude da dispneia aos esforços durante teste cicloergométrico incremental foi publicado recentemente),⁽⁴⁷⁾ possivelmente associada a sintomas clássicos de hiperventilação (formigamento, dormência perioral e tontura).

A respiração disfuncional pode ocorrer no contexto de uma doença respiratória coexistente. Há uma ligação evidente com a asma, mas isso é menos evidente em relação à DPOC e à DPI. Portanto, é importante identificar evidências objetivas dessas condições e otimizar o tratamento o mais rápido possível antes de atribuir os sintomas principalmente (ou exclusivamente) à respiração disfuncional.⁽⁵³⁾ Além disso, recomenda-se um acompanhamento cuidadoso para investigar o desenvolvimento de condições comumente associadas — especialmente asma⁽⁵⁵⁾ ou outras causas de HRVA — ou algumas anormalidades alternativas raras e de difícil diagnóstico — por exemplo, doença neuromuscular, fraqueza muscular respiratória^(56,57) e obstrução laríngea induzível.⁽²⁵⁾

TBP (OU TESTES DE PROVOCAÇÃO BRÔNQUICA)

A HRVA é um diagnóstico comum no contexto da dispneia inexplicada^(9,10,14) e é definida como aumento da sensibilidade e resposta exagerada a estímulos não alérgicos que causam estreitamento das vias aéreas. Embora mais comumente associada à asma, a HRVA também é observada em outras doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas, é comum em atletas e às vezes ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca.^(17,58) A magnitude da HRVA pode aumentar durante exacerbações de doenças subjacentes, diminuir com o uso de medicação anti-inflamatória ou estar ausente durante períodos assintomáticos.⁽¹⁷⁾ Os TBP são mais frequentemente indicados para excluir ou confirmar o diagnóstico de asma, o que pode ser facilmente realizado com base no histórico clínico, presença de sibilância e resposta apropriada à terapia. Nesse contexto, a obstrução reversível do

fluxo aéreo na espirometria é confirmatória. No entanto, a espirometria nem sempre é realizada quando os sintomas estão presentes e pode ser inconclusiva, especialmente em pacientes com função pulmonar normal ou quase normal. Portanto, os TBP surgem como ferramentas importantes para revelar a HRVA como potencial causa da dispneia crônica inexplicada.

Na prática clínica, os TBP mais comuns envolvem o estímulo direto dos receptores muscarínicos no músculo liso das vias aéreas utilizando metacolina ou o estímulo hiperosmolar indireto induzido pela perda de água causada pelo ressecamento e resfriamento das vias aéreas por meio do exercício.⁽¹⁷⁾ No cenário de sintomas clínicos contínuos, um resultado negativo de TBP com metacolina, que tem maior sensibilidade do que o método indireto, pode ser muito útil para tornar improvável a presença de HRVA. Os TBP com exercício são mais indicados quando o histórico do paciente sugere que esse tipo de estímulo desencadeia queixas clínicas. Diferentemente do TBP com metacolina, o TBP com exercício estimula mediadores inflamatórios e mecanismos envolvidos na asma clínica. Portanto, o TBP com exercício apresenta maior especificidade, mas é menos sensível para o diagnóstico de asma e é preferível quando a intenção é confirmar a asma em vez de excluí-la. Embora o protocolo de exercício recomendado para detectar HRVA seja um teste de carga constante de alta intensidade (90% da FC máxima predita ou 60% da VVM nos últimos 4 min de um teste de exercício com duração total de 6-8 min),⁽⁵⁹⁾ medições espirométricas obtidas em 5, 10, 15 e 20 min após um protocolo de WR incremental rápido (duração: 8-12 min) mostraram-se úteis no diagnóstico de HRVA em indivíduos suscetíveis (\approx 90% dos valores preditivos positivos e negativos).⁽⁶⁰⁾

AVALIAÇÃO DA CIRCULAÇÃO PULMONAR

Em estudos anteriores, doenças vasculares pulmonares são causas de dispneia inexplicada em 5-17% dos pacientes, sendo principalmente secundárias a HP ou doença tromboembólica (Tabela 1).^(14,61) Esses pacientes frequentemente têm exame físico normal. Anormalidades na radiografia de tórax e no eletrocardiograma geralmente ocorrem apenas na doença avançada. É importante destacar que uma redução isolada da DLCO (e espirometria normal) pode ser uma pista para doença vascular pulmonar precoce, na ausência de outros sinais.⁽⁶²⁾

Os sintomas de HP são inespecíficos e principalmente relacionados à disfunção ventricular direita progressiva. Os sintomas iniciais são tipicamente induzidos pelo exercício e incluem falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope, as quais podem ser modificadas por outras doenças que causam ou são associadas à HP bem como por outras doenças concomitantes.⁽⁶³⁾ Na apresentação, quase todos os pacientes com HP relatam dispneia, que muito frequentemente é grave e duradoura. No Registro Nacional Francês, a maioria dos pacientes com HP apresentava sintomas graves na avaliação

inicial, 75% dos quais se encontravam em classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*, e a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 27 meses.⁽⁶⁴⁾ A ecocardiografia, que permite a determinação da velocidade de regurgitação tricúspide e a investigação de outros sinais de disfunção ventricular direita, é o primeiro exame na avaliação diagnóstica de HP.⁽⁶⁵⁾ Se a probabilidade ecocardiográfica de HP for baixa, mas a suspeita clínica for alta, o TECP é indicado. No contexto de alta probabilidade pré-teste, o desequilíbrio entre oferta/utilização de O_2 mais o comprometimento das trocas gasosas é altamente sugestivo de HP. No contexto clínico apropriado, se a probabilidade ecocardiográfica de HP for intermediária ou alta, os pacientes devem ser submetidos a cateterismo cardíaco direito. Eventualmente, alguns pacientes podem apresentar resultados normais de cateterismo cardíaco direito em repouso, e a HP é detectada apenas durante o TECP invasivo, sendo definida pela pressão arterial pulmonar média \geq 30 mmHg, débito cardíaco $<$ 10 L/min e resistência pulmonar total \geq 3 unidades Wood no pico do exercício.⁽⁶⁶⁾

Em estudos prospectivos, foi relatado que a incidência de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) após embolia pulmonar aguda sintomática varia de 0,4% a 6,2%.⁽⁶⁷⁾ Um pré-requisito importante para confirmar esse diagnóstico é a anticoagulação adequada por pelo menos 3 meses. Aproximadamente 75% dos pacientes com HPTEC apresentam evento(s) tromboembólico(s) venoso(s) anteriormente confirmado(s). A cintilografia pulmonar V/Q continua sendo o exame de triagem para HPTEC, pois sua acurácia é maior do que a da angiotomografia. No futuro, a angiotomografia com os modernos tomógrafos de dupla energia pode se tornar o principal exame, pois permite a avaliação de aspectos anatômicos e de perfusão funcional simultaneamente. Diferente da embolia pulmonar aguda com baixa suspeita clínica quando o nível de dímero D baixo tem alto valor preditivo negativo, o dímero D por si só não pode ser utilizado para descartar HPTEC em pacientes com HP.⁽⁶⁸⁾

A doença tromboembólica crônica (DTEC) é caracterizada por apresentar sintomas e defeitos de perfusão semelhantes aos da HPTEC, mas sem HP em repouso. A intolerância ao exercício em pacientes com DTEC tem sido atribuída à HP induzida pelo exercício, mostrando aumento da inclinação da relação pressão arterial-fluxo pulmonar ou à ventilação do espaço morto (aumento de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$).⁽⁶⁹⁾ Dispneia nova ou com piora e defeitos persistentes de perfusão são frequentemente encontrados após embolia pulmonar aguda em 30% e 30-50% dos pacientes, respectivamente, dificultando o diagnóstico de DTEC.⁽⁷⁰⁾ O TECP e a ecocardiografia são recomendados para reconhecer pacientes nos quais os sintomas são secundários a doença pulmonar (não vascular), doença cardíaca esquerda, obesidade ou descondição físico. Pacientes sintomáticos selecionados com DTEC podem se beneficiar da endarterectomia pulmonar.⁽⁷¹⁾

As malformações arteriovenosas pulmonares são vasos estruturalmente anormais que proporcionam uma comunicação direta, livre de capilares, entre as circulações pulmonar e sistêmica (portanto, *shunt* anatômico direita-esquerda). Essas malformações podem estar relacionadas à telangiectasia hemorrágica hereditária. Os pacientes se queixam de dispneia em 14-51% dos casos.⁽⁷²⁾ A ecocardiografia com contraste salino é o exame inicial de triagem recomendado quando há suspeita de malformações arteriovenosas pulmonares. O trânsito circulatório das microbolhas geradas pela injeção intravenosa de contraste salino agitado é detectado pela imagem das bolhas que chegam às câmaras cardíacas esquerdas ou à circulação sistêmica. A triagem positiva pode ser confirmada por TC de tórax com multidetectores em cortes finos (1-2 mm) sem contraste e angiotomografia pulmonar, sendo considerada padrão ouro para confirmar o diagnóstico. A síndrome hepatopulmonar é outro tipo de *shunt* intrapulmonar que causa dispneia, bem como eventuais achados de platipneia-ortodeoxia.

A dispneia crônica é uma apresentação incomum de vasculite pulmonar. O quadro clínico é mais agudo e apresenta outros sinais clínicos e laboratoriais de manifestações extrapulmonares. O diagnóstico é feito por meio de achados de autoanticorpos e análise

histopatológica.⁽⁷³⁾ As neoplasias da vasculatura pulmonar são extremamente raras, e pode-se suspeitar do diagnóstico durante a investigação de HPTEC ou de massas pulmonares.⁽⁷⁴⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mostramos que o TECP pode identificar anormalidades fisiológicas envolvendo os sistemas cardiopulmonar, neuromuscular e sensorial que podem ser agrupadas em padrões de resposta ao exercício que são úteis para uma interpretação pragmática durante a investigação de dispneia crônica inexplicada ou fora de proporção. Esses grupos de achados devem ser analisados em conjunto com o histórico médico do paciente e os resultados de outros exames complementares (isto é, a probabilidade pré-teste de uma doença) a fim de restringir a lista de possíveis diagnósticos, indicar o(s) próximo(s) passo(s) ou, com sorte, chegar ao diagnóstico final. Além disso, questões práticas dos TBP e da avaliação da circulação pulmonar, bem como o espectro de doenças vasculares pulmonares suspeitas, devem ser bem conhecidos pelos pneumologistas que lidam com casos não resolvidos de dispneia crônica. Em casos selecionados, os pacientes devem ser avaliados em centros especializados que utilizam métodos avançados/específicos de investigação.

REFERÊNCIAS

- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau 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;185(4):435-452. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
- Gruenberger JB, Vietri J, Keininger DL, Mahler DA. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:937-944. <https://doi.org/10.2147/COPD.S123744>
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-1440. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1434>
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest*. 1999;116(6):1632-1637. <https://doi.org/10.1378/chest.116.6.1632>
- Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1889-1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042741>
- Frostad A, Søyseth V, Andersen A, Gulsvik A. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *J Intern Med*. 2006;259(5):520-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01631.x>
- Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Physician*. 2005;71(8):1529-1537.
- Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med*. 1989;149(10):2277-2282. <https://doi.org/10.1001/archinte.1989.00390100089021>
- Pratter MR, Abouzgeib W, Akers S, Kass J, Bartter T. An algorithmic approach to chronic dyspnea. *Respir Med*. 2011;105(7):1014-1021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.009>
- Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest*. 1994;105(1):168-174. <https://doi.org/10.1378/chest.105.1.168>
- Gillespie DJ, Staats BA. Unexplained dyspnea. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(7):657-663. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61344-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61344-5)
- 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;24(11):1190-1199. <https://doi.org/10.1177/2047487317709605>
- O'Donnell DE, Milne KM, Vincent SG, Neder JA. Unraveling the Causes of Unexplained Dyspnea: The Value of Exercise Testing. *Clin Chest Med*. 2019;40(2):471-499. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.014>
- DePaso WJ, Winterbauer RH, Lusk JA, Dreis DF, Springmeyer SC. Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry. Analysis of a seven-year experience. *Chest*. 1991;100(5):1293-1299. <https://doi.org/10.1378/chest.100.5.1293>
- Han JN, Zhu YJ, Li SW. Diagnosis and treatment of medically unexplained dyspnea [Article in Chinese]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004;26(1):76-78.
- Han JN, Zhu YJ, Li SW, Luo DM, Hu Z, Van Diest I, et al. Medically unexplained dyspnea: psychophysiological characteristics and role of breathing therapy. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(1):6-13.
- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force; Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, et al ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977;7(3):235-243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1977.tb01448.x>
- Sandberg J, Ekström M. Differences between experienced and recalled breathlessness: a review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(3):161-166. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000448>
- Lavolette L, Laveneziana P; ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1750-1762. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092613>

21. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):180101. <https://doi.org/10.1183/16000617.0101-2018>
22. Neder JA, Berton DC, Rocha A, Arbex FF, Alencar MC, Degani-Costa LH, et al. Abnormal patterns of response to incremental CPET. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, Ward SA, editors. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Lausanne: European Respiratory Society; 2018.
23. Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory Capacity during Exercise: Measurement, Analysis, and Interpretation. *Pulm Med.* 2013;2013:956081. <https://doi.org/10.1155/2013/956081>
24. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation.* 2013;127(10):1157-1164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463>
25. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1602221. <https://doi.org/10.1183/13993003.02221-2016>
26. Neder JA, Nery LE. *Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática*. São Paulo: Artes Médicas; 2002.
27. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. *Respir Med.* 2019;158:6-13. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007>
28. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O'Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. Inspiratory Constraints and Ventilatory Inefficiency Are Superior to Breathing Reserve in the Assessment of Exertional Dyspnea in COPD [published correction appears in COPD. 2019 Dec;16(5-6):429]. *COPD.* 2019;16(2):174-181. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1631776>
29. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol (1985).* 1986;60(6):2020-2027. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.6.2020>
30. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J.* 2003;24(14):1304-1313. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00210-0)
31. Degani-Costa LH, Nery LE, Rodrigues MT, Gimenes AC, Ferreira EV, Ota-Arakaki JS, et al. Does oxygen pulse trajectory during incremental exercise discriminate impaired oxygen delivery from poor muscle oxygen utilisation?. *ERJ Open Res.* 2019;5(2):00108-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00108-2018>
32. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112(2):219-249.
33. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):299-309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0841OC>
34. O'Donnell DE, Neder JA, Elbehairy AF. Physiological impairment in mild COPD. *Respirology.* 2016;21(2):211-223. <https://doi.org/10.1111/resp.12619>
35. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol.* 2017;8:82. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00082>
36. Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest.* 2008;134(3):613-622. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2730>
37. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Rafferty GF, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive and breathlessness in COPD. *Eur Respir J.* 2015;45(2):355-364. <https://doi.org/10.1183/09031936.00063014>
38. Casaburi R, Rennard SI. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(8):873-875. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0084ED>
39. Plachi F, Balzan FM, Gass R, Dorneles RG, Zambiazzi R, da Silva DP, et al. Low exertional inspiratory capacity is not related to dynamic inspiratory muscle weakness in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;254:32-35. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.04.005>
40. Dorneles R, Plachi F, Gass R, Toniazzo VT, Thome P, Sanches PR, et al. Sensory consequences of critical inspiratory constraints during exercise in pulmonary arterial hypertension. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019;261:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.01.002>
41. Plachi F, Balzan FM, Fröhlich LF, Gass R, Mendes NB, Schroeder E, et al. Exertional dyspnoea-ventilation relationship to discriminate respiratory from cardiac impairment. *Eur Respir J.* 2020;55(3):1901518. <https://doi.org/10.1183/13993003.01518-2019>
42. Dempsey JA, Smith CA. Update on Chemoreception: Influence on Cardiorespiratory Regulation and Pathophysiology. *Clin Chest Med.* 2019;40(2):269-283. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.02.001>
43. Neder JA, Berton DC, Arbex FF, Alencar MC, Rocha A, Sperandio PA, et al. Physiological and clinical relevance of exercise ventilatory efficiency in COPD. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1602036. <https://doi.org/10.1183/13993003.02036-2016>
44. Neder JA, Arbex FF, Alencar MC, O'Donnell CD, Cory J, Webb KA, et al. Exercise ventilatory inefficiency in mild to end-stage COPD. *Eur Respir J.* 2015;45(2):377-387. <https://doi.org/10.1183/09031936.00135514>
45. Neder JA, Di Paolo M, O'Donnell DE, Palange P. On the complexities of measuring exercise "ventilatory efficiency" in obstructive lung diseases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):280-282. <https://doi.org/10.1002/ppul.24556>
46. Killian KJ, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1339-1345. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1339>
47. Neder JA, Berton DC, Nery LE, Tan WC, Bourbeau J, O'Donnell DE, et al. A frame of reference for assessing the intensity of exertional dyspnoea during incremental cycle ergometry. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2000191. <https://doi.org/10.1183/13993003.00191-2020>
48. Babb TG. Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):364-370. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.019>
49. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167(1):87-100. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.01.011>
50. KAUFMAN BJ, FERGUSON MH, CHERNIACK RM. Hypoventilation in obesity. *J Clin Invest.* 1959;38(3):500-507. <https://doi.org/10.1172/JCI103827>
51. Chlif M, Temfemo A, Keochkerian D, Choquet D, Chouachi A, Ahmaidi S. Advanced Mechanical Ventilatory Constraints During Incremental Exercise in Class III Obese Male Subjects. *Respir Care.* 2015;60(4):549-560. <https://doi.org/10.4187/respcare.03206>
52. Kerr WJ, Gliebe PA, Dalton JW. Physical Phenomena Associated with Anxiety States: The Hyperventilation Syndrome. *Cal West Med.* 1938;48(1):12-16.
53. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):287-294. <https://doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>
54. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know?. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):e20170347. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20170347>
55. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Prodder P, Price D. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2003;58(2):110-115. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.2.110>
56. Caruso P, Albuquerque AL, Santana PV, Cardenas LZ, Ferreira JG, Prina E, et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. *J Bras Pneumol.* 2015;41(2):110-123. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004474>
57. Berton DC, Gass R, Feldmann B, Plachi F, Hutten D, Mendes NBS, et al. Responses to progressive exercise in subjects with chronic dyspnea and inspiratory muscle weakness. *Clin Resp J. Epub* 2020 Aug 16. <https://doi.org/10.1111/crj.13265>
58. Borges Mde C, Ferraz E, Vianna EO. Bronchial provocation tests in clinical practice. *Sao Paulo Med J.* 2011;129(4):243-249. <https://doi.org/10.1590/S1516-31802011000400008>
59. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlén B, et al. Indirect airway challenges [published correction appears in *Eur Respir J.* 2003 Oct;22(4):718]. *Eur Respir J.* 2003;21(6):1050-1068. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00008403>
60. De Fuccio MB, Nery LE, Malaguti C, Taguchi S, Dal Corso S, Neder JA. Clinical role of rapid-incremental tests in the evaluation of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 2005;128(4):2435-2442. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2435>

61. Neder JA, Berton DC, Marillier M, Bernard AC, O Donnell DE; Canadian Respiratory Research Network. The role of evaluating inspiratory constraints and ventilatory inefficiency in the investigation of dyspnea of unclear etiology. *Respir Med*. 2019;158:6-13. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.09.007>
62. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
63. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1855-6]. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
64. 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*. 2006;173(9):1023-1030. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668OC>
65. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:11-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.083>
66. Naeije R, Saggat R, Badesch D, Rajagopalan S, Gargani L, Rischard F, et al. Exercise-Induced Pulmonary Hypertension: Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice. *Chest*. 2018;154(1):10-15. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.022>
67. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
68. Arunthari V, Burger CD. Utility of d-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Open Respir Med J*. 2009;3:85-89. <https://doi.org/10.2174/1874306400903010085>
69. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, et al. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):763-771. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.05.058>
70. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010;104(11):1744-1749. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.06.006>
71. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1635-1645. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050114>
72. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1217-1228. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254CI>
73. Nasser M, Cottin V. The Respiratory System in Autoimmune Vascular Diseases. *Respiration*. 2018;96(1):12-28. <https://doi.org/10.1159/000486899>
74. Restrepo CS, Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Gutierrez FR. Tumors of the pulmonary artery and veins. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33(6):580-590. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2012.04.002>