Aplicações Diagnósticas e Prognósticas Atuais do Teste Cardiopulmonar de Exercício em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada – Uma Revisão Narrativa

Current Diagnostic and Prognostic Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – A Narrative Review

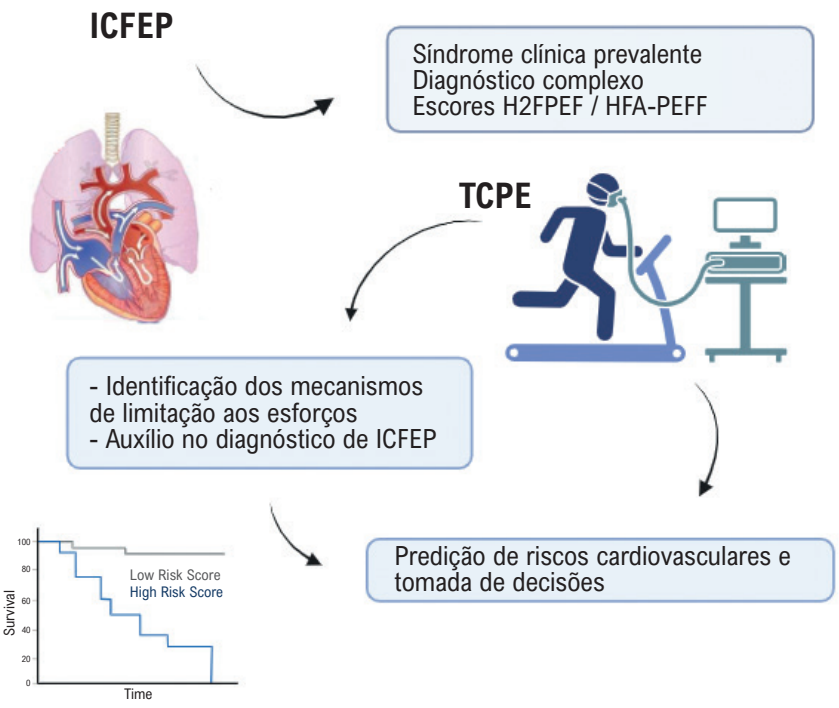
Fernando Colares Barros,[1,3] Jéssica Cristina de Cezaro,[1,3] Eduardo Gatti Pianca,[1,2,3] Willian Roberto Menegazzo,[1,2,3] Fernando Luís Scolari,[1,2,3] Anderson Donelli da Silveira[1,2,3]

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),[1] Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,[2] Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS,[3] Porto Alegre, RS – Brasil

Figura Central: Aplicações Diagnósticas e Prognósticas Atuais do Teste Cardiopulmonar de Exercício em Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada – Uma Revisão Narrativa



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(3):e20250014

Aplicações diagnósticas e prognósticas do TCPE na ICFEP. Fonte: De autoria própria.

Palavras-chave

Prognóstico; Insuficiência Cardíaca; Teste de exercício

Correspondência: Fernando Colares Barros •
Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS - Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: fernanbarros@gmail.com
Artigo recebido em 17/03/2025, revisado em 01/11/2025, aceito em 06/11/2025
Editor responsável pela revisão: Lídia Moura

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20250014

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica prevalente e de diagnóstico complexo, associada a diferentes comorbidades e que se relaciona a altas taxas de eventos cardiovasculares. O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) assume papel essencial na compreensão dos mecanismos de limitação aos esforços e na complementação diagnóstica na ICFEP, mas apresenta diversas lacunas a serem exploradas na predição de riscos. Este artigo revisa a literatura sobre aspectos fisiopatológicos, diagnósticos

e prognósticos atuais em ICFEP. Posteriormente, é explorado o papel do TCPE no diagnóstico e na predição prognóstica em ICFEP. Realiza-se uma análise crítica dos principais estudos observacionais e de coorte que utilizaram o TCPE neste cenário, que foram selecionados após uma busca qualificada na plataforma PubMed. Para fins diagnósticos, o VO_2 pico se mostra pouco específico, com alta probabilidade diagnóstica para valores <14ml/kg/min e baixa probabilidade para valores >20ml/kg/min. Entretanto, quando o VO_2 pico é avaliado conjuntamente com os demais parâmetros ventilatórios, há um incremento diagnóstico do TCPE na ICFEP. Já para fins prognósticos, variáveis como o VO_2 pico, VE/VCO_2 *slope* e a presença de ventilação periódica se correlacionam a maior predição de risco. Contudo, há diferenças amostrais notáveis entre os estudos em ICFEP, prejudicando a generalização do uso do TCPE na prática clínica. Esta revisão conclui que a realização de estudos prospectivos com seleção de pacientes mais rigorosa e o uso de algumas variáveis ajustadas para as diferenças corporais, como o VO2 *lean*, pode permitir melhor incorporação do TCPE na estratificação de risco na ICFEP.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica complexa e de elevada prevalência, correspondendo a cerca de metade dos pacientes com IC. No Brasil, a ICFEP representa uma das principais causas de hospitalizações, com uma alta taxa de reinternações.[1-8] Estudos clínicos recentes demonstraram que a obesidade e as alterações cardiometabólicas associadas, como dislipidemia e aumento da resistência insulínica, predispõem à ICFEP, com maior risco de desenvolvimento da doença em pacientes do sexo feminino.[9,10]

O diagnóstico de ICFEP é um processo complexo, visto que a prevalência de comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares é elevada nesta população e que os sinais e sintomas de ICFEP não são específicos.[1] Recentemente, diferentes escores clínicos foram desenvolvidos para auxiliar na identificação de pacientes com ICFEP, destacando-se o H2FPEF e HFA-PEFF,[3-8] permitindo o diagnóstico não invasivo da doença de forma mais acurada e menos custosa.

A intolerância aos esforços representa um problema central vivenciado pelos pacientes com ICFEP, repercutindo na sua qualidade de vida. Considerando que múltiplos mecanismos fisiopatológicos contribuem para a limitação ao exercício na ICFEP, o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) se torna ferramenta fundamental para sua adequada compreensão.[11] O TCPE apresenta valor prognóstico já bem reconhecido em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), auxiliando na identificação de pacientes de maior risco e na tomada de decisões clínicas.[12] Diferentemente, na ICFEP o valor prognóstico das variáveis do TCPE não está bem consolidado, o que dificulta a incorporação clínica deste exame na avaliação de risco destes pacientes.

Neste artigo realizamos inicialmente uma revisão da literatura sobre aspectos fisiopatológicos e diagnósticos em ICFEP, incluindo as limitações dos exames clínicos tradicionais e o papel dos escores H2FPEF e HFA-PEFF no diagnóstico não invasivo da doença. Posteriormente analisamos o papel do TCPE na interpretação dos mecanismos fisiopatológicos de intolerância aos esforços e na complementação diagnóstica na ICFEP e realizaremos uma análise crítica dos principais estudos que utilizaram o TCPE na predição de risco de eventos nesta população, com o objetivo de avaliar a sua importância e aplicações neste cenário na ICFEP.

Aspectos etiológicos e fisiopatológicos em ICFEP

A ICFEP é uma síndrome clínica complexa e de prevalência crescente, correspondendo a cerca de metade dos pacientes com IC. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de ICFEP, incluem-se: idade avançada, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, fibrilação atrial (FA), doença renal e sexo feminino.[5,8,13,14] Estudos clínicos recentes demonstraram que a obesidade e as alterações cardiometabólicas associadas, como dislipidemia e aumento da resistência insulínica, predispõem à ICFEP, com maior risco da doença em pacientes do sexo feminino.[9]

A obesidade tem sido proposta como o principal contribuinte da inflamação sistêmica e subsequente remodelamento ventricular na ICFEP, com múltiplos efeitos deletérios na estrutura, função e metabolismo do miocárdio, bem como efeitos nos pulmões, músculo esquelético, rins e fígado, coletivamente mediados pela inflamação sistêmica, ativação neuro-hormonal, desregulação autonômica e carga hemodinâmica alterada.[15] A hipertensão arterial sistêmica ocorre na maioria dos pacientes com ICFEP e há evidências de que o controle subótimo da hipertensão é uma das vias fisiopatológicas de desenvolvimento da ICFEP, induzindo hipertrofia ventricular e fibrose miocárdica[14] (Figura 1).

Fisiopatologicamente, a disfunção diastólica ventricular, com aumento das pressões de enchimento, constitui a alteração central na ICFEP, ocorrendo tanto em repouso como induzida por estresse hemodinâmico (exemplos: exercício e sobrecarga de pressão). Recentemente, outros mecanismos fisiopatológicos foram relacionados ao desenvolvimento da ICFEP, como a disfunção endotelial secundária às comorbidades frequentemente associadas, o aumento da resistência arterial e a diminuição da complacência sistólica ventricular.[9]

Pacientes com ICFEP demonstram alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo e aumento da rigidez diastólica, o que resulta em maiores pressões de enchimento para um determinado volume do ventrículo esquerdo em repouso ou com aumentos no fluxo, como ocorre durante o exercício. Além dos fatores miocárdicos, a interdependência ventricular pode contribuir para a elevação das pressões de enchimento em repouso e durante o exercício, especialmente em pacientes obesos, que apresentam maior expansão do volume plasmático, volumes do ventrículo esquerdo e ventrículo direito, hipertensão pulmonar (HP), disfunção do ventrículo direito e gordura epicárdica.[16]

Aspectos diagnósticos em ICFEP

O diagnóstico de ICFEP é algo desafiador, visto que a prevalência de comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares é elevada nesta população e que os sinais e

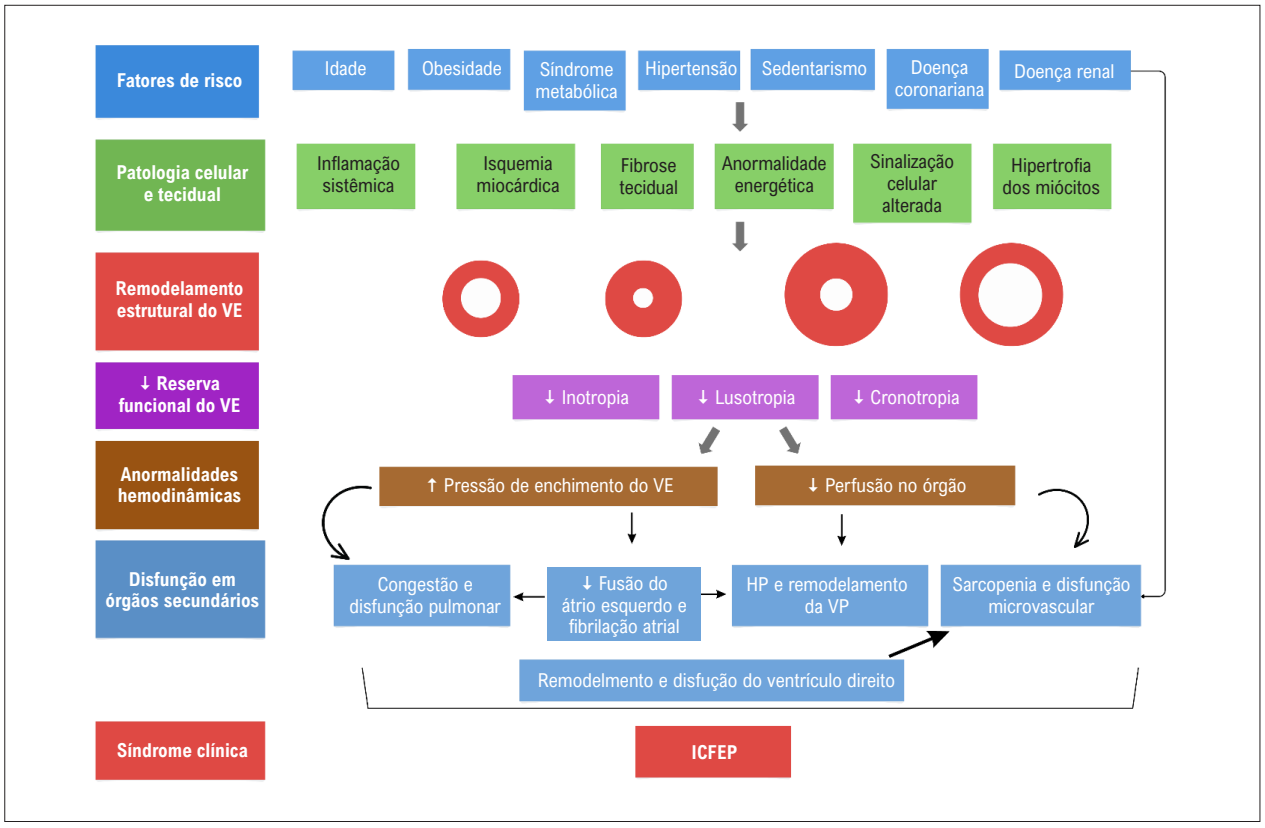


Figura 1 – *Mecanismos fisiopatológicos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Fonte: Adaptado de Pfeffer et al.*[13]

sintomas de ICFEP não são específicos.[1,10] No contexto de sinais e sintomas sugestivos de IC crônica, em um paciente com fatores de risco e alterações eletrocardiográficas, o processo diagnóstico de ICFEP se baseia em um modelo probabilístico conforme os achados ecocardiográficos e/ou dosagem de peptídeos natriuréticos (Figura 2).[10,17] Em torno de 30-35% dos pacientes com ICFEP apresentam dispneia aos esforços, sem manifestar sinais evidentes de congestão ao exame físico ou exames de imagem em repouso. Nestes casos de diagnóstico indefinido, apenas através das medidas de pressões de enchimento ao esforço físico, seja na modalidade de ecocardiograma de estresse ou no cateterismo cardíaco, é possível confirmar o diagnóstico de ICFEP.[3]

Recentemente, diferentes escores clínicos foram desenvolvidos para auxiliar na identificação de pacientes com ICFEP de forma não invasiva, destacando-se o H2FPEF e HFA-PEFF.[14,18-37] Através de um modelo de probabilidade de doença, baseado em variáveis clínicas e ecocardiográficas, ambos os escores estratificam os pacientes em baixa, intermediária e alta probabilidade de diagnóstico de ICFEP e auxiliam a definir a necessidade de complementação com testes mais específicos, como ecocardiograma de estresse ou cateterismo cardíaco (Figura 2). O escore H2FPEF foi desenvolvido a partir de uma coorte de pacientes com diagnóstico invasivo de ICFEP por cateterismo cardíaco combinado com exercício físico e validado posteriormente em uma segunda coorte, incluindo pacientes com ICFEP e sem ICFEP.[28] Já o escore HFA-PEFF foi desenvolvido a partir de um consenso de recomendações da *European Society of Cardiology* e se baseia numa abordagem diagnóstica sequencial.[30-32] O escore HFA-PEFF foi posteriormente validado em coortes de pacientes ambulatoriais e internados.[34,35]

A população de estudos clínicos com ICFEP é bastante heterogênea, incluindo pacientes a partir de variados critérios diagnósticos e marcadores clínicos, como hospitalizações prévias, níveis de peptídeos natriuréticos e de alteração da capacidade funcional, dificultando uma posterior reprodutibilidade dos resultados[21-24] (Tabela 1). Reconhece-se atualmente a existência de diferentes fenótipos clínicos na ICFEP, incluindo aqueles relacionados à obesidade/síndrome metabólica, à FA, à HP, que apresentam diferentes estágios de acometimento cardíaco, apresentações clínicas e condições hemodinâmicas.[21,23,24] Devido à sua heterogeneidade clínica e ausência de marcadores diagnósticos universais, em muitos casos o diagnóstico de ICFEP requer o uso de medidas hemodinâmicas invasivas, que demonstrem o aumento das pressões de enchimento de câmaras esquerdas e na circulação pulmonar tanto em repouso quanto ao esforço. Entretanto, a adoção dessa estratégia invasiva é pouco prática e custosa, ficando restrita a centros de pesquisa especializados.[25,26]

Avaliação prognóstica em ICFEP

Ensaios clínicos randomizados com pacientes com ICFEP descreveram taxas de mortalidade cardiovascular elevadas, em torno de 60-70% do total de óbitos nessa população, pouco menores em relação àquelas da ICFER. Entre as causas

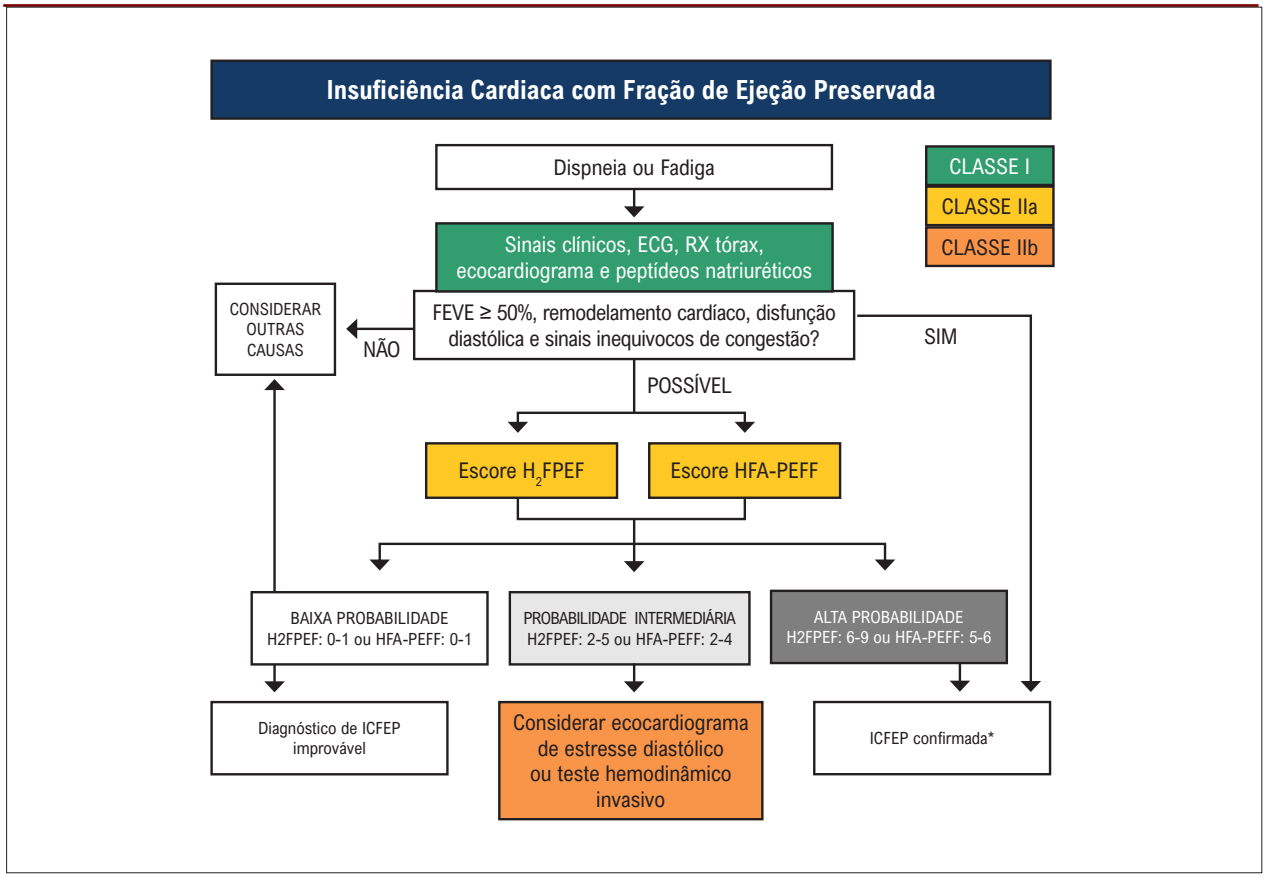


Figura 2 – *Modelo atual de diagnóstico probabilístico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Fonte: Marcondes-Braga FG et al.*[17]

cardiovasculares predominantes estão a morte súbita (30-40% das causas) e piora de insuficiência cardíaca (20-30% das causas). Os mecanismos cardiovasculares que levam a eventos terminais nestes pacientes ainda não foram elucidados e estão relacionados a cardiomiopatia restritiva, disfunção ventricular direita, taquiarritmias e bradiarritmias, infarto agudo do miocárdio e outras. Já entre as causas não cardiovasculares de óbitos, que correspondem a 30-40% do total, incluem-se doença renal avançada, insuficiência respiratória, HP, doença pulmonar obstrutiva, sepse e disfunção multiorgânica.[44]

Tradicionalmente, os parâmetros utilizados no diagnóstico de ICFEP como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos e alterações ecocardiográficas são utilizados para avaliação da gravidade e prognóstico.[18,45] As medidas ecocardiográficas das alterações estruturais e funcionais cardíacas têm valor limitado para predição de mortalidade e hospitalizações por IC, com resultados contraditórios na literatura.[46] Uma metanálise recente de ensaios clínicos que investigaram o papel dos parâmetros ecocardiográficos utilizados na avaliação da disfunção diastólica na ICFEP, incluindo volume atrial esquerdo indexado, massa ventricular esquerda indexada, velocidade de regurgitação tricúspide, velocidade tecidual miocárdica e relação E/e', demonstrou correlação apenas moderada deste último parâmetro para desfechos combinados de mortalidade por todas as causas e hospitalizações por causas cardiovasculares.[19] Outros parâmetros ecocardiográficos, como o *strain* longitudinal global (SLG) do ventrículo esquerdo, não foram incluídos sistematicamente nestes ensaios clínicos, mas podem trazer informações prognósticas adicionais.[19,47]

Alguns estudos analisaram o uso dos escores H2FPEF e HFA-PEFF na avaliação prognóstica dos pacientes com ICFEP, com resultados discordantes.[27,29,36] No caso do H2FPEF, suas variáveis componentes como idade, obesidade, FA e HP estão associadas individualmente a maior risco de desfechos cardiovasculares em diferentes estudos clínicos. Já em relação ao HFA-PEFF, os seus fatores componentes massa ventricular esquerda indexada, relação E/e', volume atrial esquerdo indexado, pressão sistólica arterial pulmonar e BNP também são associados a maior risco de eventos cardiovasculares.[29]

TCPE e suas aplicações diagnósticas na ICFEP

Na ICFEP, a intolerância aos esforços constitui a manifestação clínica central, decorrendo da redução da reserva funcional dos diferentes órgãos, tanto cardíaco como extracardíacos, incluindo alterações nas trocas gasosas respiratórias com redução da reserva da vasculatura pulmonar, menor reserva vascular central e periférica, disfunção musculoesquelética, anemia e outros fatores.[48] O transporte ineficiente de O2, associado a uma extração periférica inadequada, seja por aspectos inflamatórios e microvasculares ou ineficiência da

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de ICFEP conforme diferentes guidelines e ensaios clínicos

	ACC/ AHA	ESC	HFSA	TOPCAT	PARAGON	I-PRESERVE	RELAX
Referência	Yancy C, Circ, 2013[38]	Ponikowski P, EHJ, 2016[1]	Lindenfeld J, JCF, 2010[39]	Pitt B, N England J Med, 2014[40]	Solomon SD, JACC HF, 2017[41]	Massie B, N Engl J Med, 2008[42]	Redfield MM, JAMA, 2013[43]
Sintomas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sinais		✓	✓	✓		Alt.a admissão por IC	✓
FEVE	≥ 50%	≥ 50%	≥ 50%	≥ 45%	≥ 45%	≥ 45%	≥ 50%
Doença cardíaca estrutural		HVE, SAE ou DD e VE não dilatado	HVE, SAE (sem FA), DD		SAE ou HVE	SAE ou HVE	SAE e uso de diuréticos (Alt. a admissão por IC)
Internação por IC ou CV			✓ (CV)	✓ (IC)		✓ (IC)	✓ (IC)
Exclusão	Causas não cardíacas		Doença não miocárdica				
NT pró-BNP		≥ 125		>360 (Alt. a admissão por IC)	Diferentes cut-offs se internação e FA		≥400 ou ↑ pressões de enchimento
TCPE						VO_2 pico <14 ml/kg/min (Alt a admissão por IC)	VO2 pico predito ≤ 60%
Invasivo		Alt: POAP ≥15mmHg					↑ pressões de enchimento (Alt. a admissão por IC)
Outros critérios de IC					Diurético crônico e idade > 50	Idade ≥ 60	

Fonte: Adaptado de Ho et al.[21] Alt.: alternativa; CV: cardiovascular; DD: disfunção diastólica; FA: fibrilação atrial; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IC: insuficiência cxardíaca; POAP: pressão de oclusão arterial pulmonar; SAE: sobrecarga atrial esquerda.

musculatura esquelética, são os principais responsáveis pela intolerância aos esforços[49,50] (Figura 3).

Dessa forma, o consumo de oxigênio de pico (VO2pico), que representa a medida objetiva da capacidade aeróbica através do TCPE, se apresenta marcadamente reduzido nos pacientes com IC.[50] Anormalidades ventilatórias e na eficiência das trocas gasosas respiratórias são alterações também descritas em pacientes com IC. A eficiência ventilatória medida pela relação VE/VCO2 se apresenta alterada, com um aumento desproporcional da ventilação em relação à produção de CO2, estando relacionada à relação ventilação/perfusão do pulmão e à pressão na artéria pulmonar. Já a ventilação periódica consiste em um padrão cíclico da cinética respiratória, presente em até 20% dos pacientes com IC sintomática, sendo caracterizado no TCPE como a flutuação das medidas das trocas gasosas em amplitude, frequência e duração, contudo sua prevalência na ICFEP parece ser menor.[50]

Considerando que o TCPE é o padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional, seu uso é recomendado para confirmação e mensuração do grau de limitação ao exercício, e também fornece informações diagnósticas e prognósticas em pacientes com ICFEP.[51] O VO_2 pico, parâmetro utilizado como padrão-ouro para estimativa da capacidade funcional, apresenta valor reduzido em pacientes com ICFEP,[52,53] comparável à de pacientes com ICFER.[51] Entretanto, a redução do VO_2 pico é pouco específica para o diagnóstico de ICFEP, com alta probabilidade diagnóstica para valores <14ml/kg/min e baixa probabilidade para valores >20ml/kg/min, dificultando a incorporação do TCPE em algoritmos diagnósticos recentes de ICFEP (Figura 4).

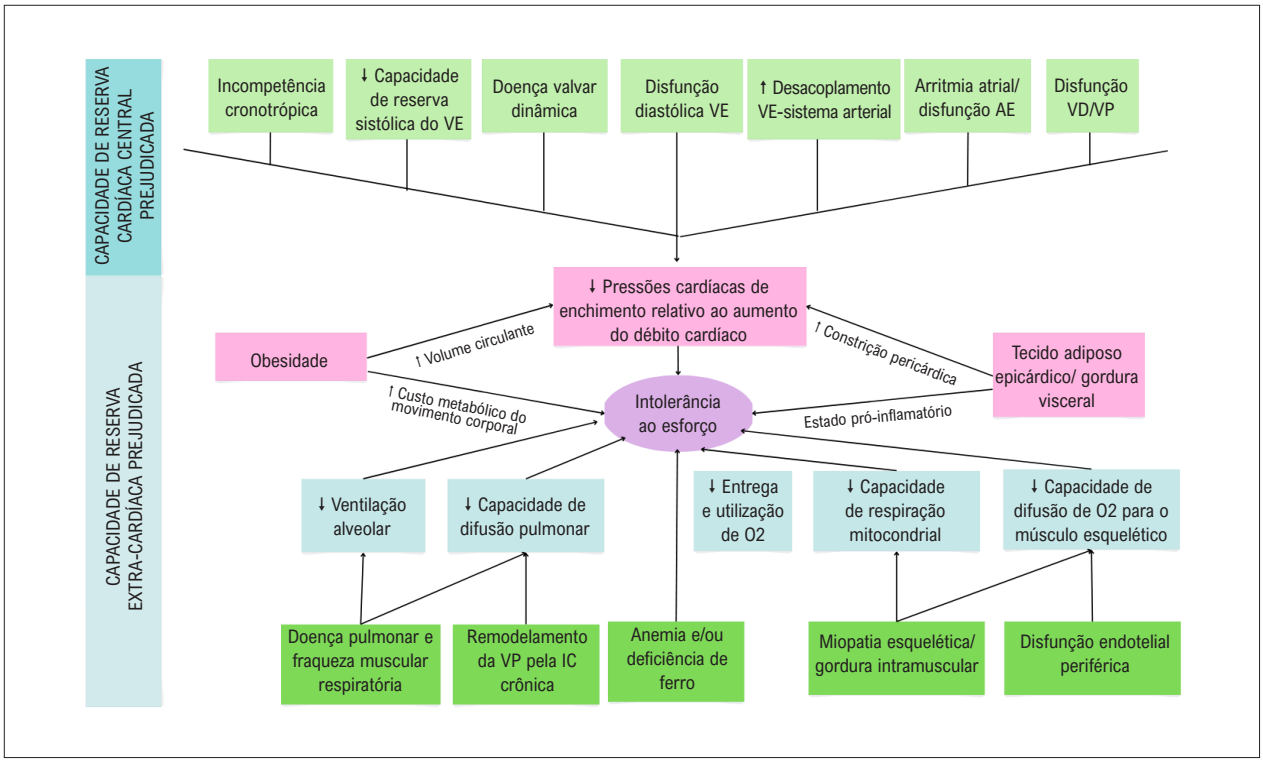


Figura 3 – *Mecanismos Fisiopatológicos de Intolerância aos Esforços na ICFEP. Fonte: Adaptado de Nayor et al.[51] AE: átrio esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VP: vasculatura pulmonar.*

Quando o VO_2 pico é avaliado em conjunto com os demais parâmetros ventilatórios obtidos no TCPE, incluindo equivalentes ventilatórios (quociente respiratório de pico (R), VE/VCO_2 *slope*), há um incremento diagnóstico do teste de exercício na ICFEP, permitindo diferenciar a contribuição dos componentes cardíacos e pulmonares na limitação ao exercício e identificar fenótipos específicos da doença, como aqueles relacionados ao acometimento de câmaras direitas cardíacas e à HP.[48]

TCPE e suas aplicações prognósticas na ICFEP

Quanto ao valor prognóstico do TCPE na ICFEP, a aplicação das suas diferentes variáveis ainda apresenta importantes limitações, diferentemente do que ocorre na ICFER, cujo valor prognóstico já é bem reconhecido, auxiliando na identificação de pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares, incluindo hospitalização por IC e mortalidade por causas gerais e cardiovasculares. Conforme bem observado por Ozemek,[54] há diferenças notáveis nos diferentes estudos entre as amostras de pacientes com ICFEP quanto à idade, sexo e definição, diagnóstico e estágio da doença, o que impacta diretamente nos valores das variáveis obtidas no TCPE. Considerando por exemplo a variável VE/VCO_2 *slope*, enquanto alguns estudos[55-57] descreveram pontos de corte > 35-36 como indicativos de maior risco de eventos, já outros[58] identificaram valores médios > 30 para a mesma variável, o que dificulta a sua incorporação às demais variáveis clínicas.

Foi realizada uma busca sistemática através da plataforma PubMed, incluindo os descritores "*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*", "*Prognostic*", "*Cardiopulmonary Exercise Testing*", selecionando os estudos clínicos observacionais e de coortes que avaliassem as variáveis do TCPE na predição de risco em pacientes com ICFEP, sem restrição por data de publicação. No Tabela 2, há uma síntese dos principais estudos prognósticos em ICFEP através do TCPE, com características clínicas das amostras, principais achados prognósticos e limitações de cada estudo.

Um dos estudos iniciais que avaliou o papel prognóstico do TCPE na ICFEP investigou 409 pacientes com IC NYHA II ou III, dos quais 145 apresentavam FE >40% e comparou diferentes pontos de corte para definição de FE preservada à época (>40%, >45 e >50%), dos quais apenas 46 apresentavam FE > 50%.[55] O VO_2 pico e VE/VCO_2 *slope* se mostraram preditores de hospitalização e mortalidade para pacientes com IC e FE > 50% em análise univariada. Em análise multivariada, somente o VE/VCO_2 *slope* foi marcador de pior prognóstico independente da FE, com um ponto de corte de 33,3 demonstrando um pior prognóstico com FE >50%. Além da pequena população de pacientes com ICFEP pelos critérios atuais (n=46), o percentual de mulheres incluído foi baixo, diferentemente do que demonstram estudos clínicos com amostras maiores.

Outro estudo importante na determinação do papel prognóstico do TCPE na ICFEP[59] incluiu 151 pacientes e demonstrou que, assim como na ICFER, a presença de

Tabela 2 – Síntese dos principais estudos prognósticos através do TCPE em ICFEP

Estudos de TCPE na ICFEP	N	Desfechos primários e outros resultados	Limitações clínicas, vieses e relevância do estudo
Guazzi et al. (2005)[55]	46	-VE/VCO2 slope >33,3 associado à mortalidade geral e internação por insuficiência cardíaca	- N pequeno - Predominância de homens (83%)
Guazzi et al. (2008)[59]	151	-VE/VCO2 slope e Ventilação periódica associados ao pior prognóstico	- Predominância de homens (67%) - Uso de modalidades distintas de TCPE (esteira e bicicleta)
Yan et al. (2011)[56]	224	-VO2 pico (<16,9ml/min/kg) e VE/VCO2 (>34.7) associados a mortalidade geral	- Predominância de homens (71%)
Shafiq et al. (2016)[58]	103	-VO_2 pico percentual predito (<58%) e VO_2 pico (<13,9ml/min/kg) associados ao pior prognóstico	- Menor predominância de homens (55%) - Seguimento médio maior (5,2 anos)
Palau et al. (2017)[57]	74	-↓10% do VO2 pico percentual predito associou-se ao aumento de 32% do risco de reinternação,	-Amostra representativa de ICFEP, apesar de N pequeno - Seguimento médio curto (276 dias)
Nadruz et al. (2017)[61]	195	-VO2 pico (<14,0ml/min/kg) e VE/VCO2 slope (>30) associados a maior mortalidade geral e internação por insuficiência cardíaca	- Menor predominância de homens (53%)
Sato et al. (2017)[62]	438	-VO2 pico e Ventilação periódica associados ao pior prognóstico	- Somente pacientes internados / pós-alta recente (<3 dias)

TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Fonte: De autoria própria.

ventilação periódica e a elevação do VE/VCO2 *slope* são marcadores de eventos cardiovasculares. Importante destacar neste estudo o uso do ponto de corte de > 50% para a FE como critério diagnóstico de ICFEP. Entretanto, o uso de diferentes modalidades de exercício no estudo (esteira e cicloergômetro) trouxe vieses nos valores ventilatórios máximos obtidos, além da predominância novamente do sexo masculino (67% da amostra). No estudo,[60] Guazzi et al. procuraram demonstrar o papel prognóstico do TCPE na ICFEP, pareando 34 pacientes com ICFEP e 34 com ICFER por idade, sexo, classe funcional, peptídeo natriurético e variáveis do TCPE (*VO_2 pico, VE/VCO_2 slope* e a presença de ventilação periódica). Identificaram-se correlações positivas entre as variáveis do TCPE em ambos os grupos, mais fortemente do VE/VCO2 *slope,* sugerindo uma severidade semelhante da doença. Como limitações do estudo, se observa uma amostra pequena de pacientes e um percentual predominante de indivíduos masculinos (76%).

Em um estudo retrospectivo em 2016, Shafiq et al.[58] demonstraram em 103 pacientes com ICFEP que o VO_2 pico percentual predito e VO_2 pico foram preditores de um desfecho composto de mortalidade por todas as causas, enquanto o VE/VCO_2 *slope* e a presença de ventilação periódica não foram preditores, diferentemente dos estudos citados. Além do uso do ponto de corte de FE >50% para inclusão diagnóstica, houve uma amostra com menor predominância do sexo masculino (55%) e um tempo de seguimento maior (mediana de 5,2 anos), o que pode justificar os diferentes achados prognósticos das variáveis. Outro estudo em 2017[57] demonstrou que a redução do VO2 de pico percentual predito se associou a um aumento da mortalidade geral e por causas cardiovasculares e de risco de rehospitalização em uma amostra de 74 pacientes com ICFEP estável, que já apresentavam alguma internação por descompensação da IC. Uma redução de 10% do VO2 de pico percentual predito se associou ao aumento de 32% do risco de reinternação, permanecendo significativo no modelo multivariado.[54] Apesar de a amostra ter características clínicas semelhantes de estudos clínicos maiores em ICFEP (pacientes idosos, com predominância do sexo feminino e com multicomorbidades), o tempo de seguimento médio foi pequeno (276 dias)

Recentemente, dois estudos avaliaram o papel do TCPE na ICFER, ICFEP e ICFELR (insuficiëncia cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida). O estudo de Nadruz et al.,[61] com 969 pacientes com IC, demonstrou que ambas as variáveis VO2 pico e inclinação da relação VE/VCO2 apresentaram maior discriminação de risco em pacientes com ICFEP (total de 195 pacientes) quando adicionadas às variáveis clínicas e FE. Já o estudo de Sato et al. comparou 1190 pacientes com os mesmos diagnósticos.[62] O grupo ICFER teve maior taxa de eventos cardiovasculares e mortalidade do que os demais grupos. As variáveis prognósticas do TCPE foram mais alteradas no grupo ICFER. O principal preditor de mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares em todos os grupos foi o VO_2 pico. Nos grupos ICFER e ICFELR, o OUES foi preditor de eventos cardiovasculares, o que não se observou no grupo ICFEP. No grupo ICFEP (total de 438 pacientes), além do VO2 pico, somente a presença de ventilação periódica foi preditor independente de morte ou eventos cardiovasculares.

Variáveis consagradas como o VO_2 pico e a presença de ventilação periódica podem ser consideradas marcadores

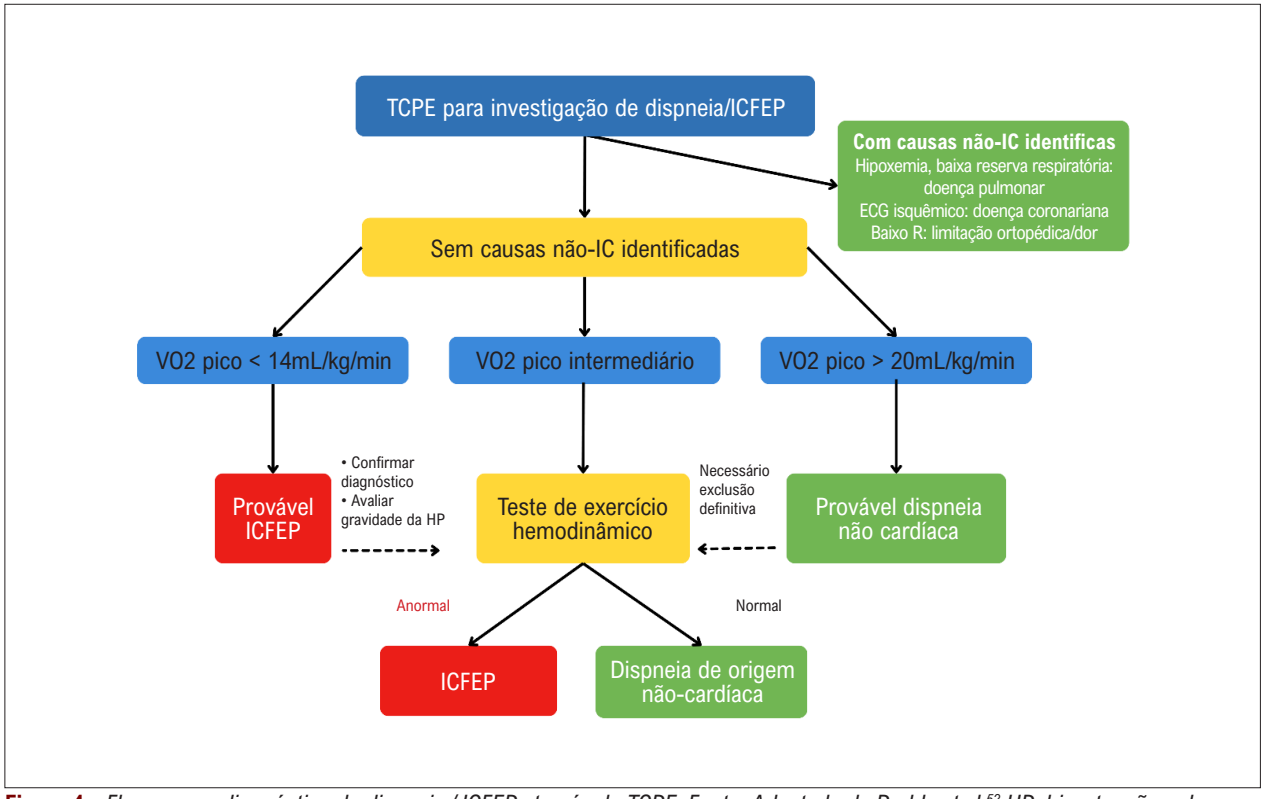


Figura 4 – *Fluxograma diagnóstico de dispneia / ICFEP através do TCPE. Fonte: Adaptado de Reddy et al.[52] HP: hipertensão pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; R: Quociente respiratório; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício; VO2: consumo de oxigênio.*

prognósticos confiáveis. Já o papel de outras variáveis prognósticas de interesse como o VE/VCO_2 *slope,* pulso de O2 e OUES ainda é controverso, havendo necessidade de estudos prospectivos adicionais nesse cenário para melhor definição.[63]

Dentre os fatores clínicos particularmente associados ao comportamento mais heterogêneo das variáveis do TCPE na ICFEP, a obesidade assume um papel central neste cenário, visto sua elevada prevalência nesta população e sua influência direta na avaliação dos parâmetros do teste cardiorrespiratório, como o VO2 pico relativo e VO2 *lean.*[64] Conforme estudos prévios, pacientes com ICFEP apresentam marcadas alterações na sua composição corporal decorrentes da obesidade, como aumento de massa gorda total desproporcionalmente ao aumento da massa magra (*lean mass*), que se associa a redução na aptidão cardiorrespiratória e limitação funcional.[64-66] Também pode ocorrer aumento da massa magra total por aumento da retenção hídrica em casos de IC descompensada cronicamente.[64] Comparativamente a pacientes não obesos com ICFEP, aqueles com obesidade e ICFEP apresentam maior elevação das pressões de enchimento ventriculares no esforço, maior restrição pericárdica com aumento da interdependência ventricular, redução da reserva funcional extracardíaca por inflamação e maior custo metabólico devido à atividade física.[29]

Particularmente em relação ao consumo de oxigênio de pico, tradicionalmente esta variável pode ser corrigida pela massa corporal total (VO2 pico relativo) ou alternativamente pela massa magra (VO2 *lean*). Em indivíduos com maior massa corporal total, como os obesos, o VO2 pico relativo pode ser subestimado.[64] Por outro lado, o emprego do VO2 *lean* pode ser um parâmetro mais fidedigno para avaliação do VO2 pico nos pacientes com ICFEP, com melhor capacidade de discriminação prognóstica nesta população.[67] Conforme apontado por Krachler et al,[68] a correção do VO2 pico pela massa magra implica em uma associação mais forte na curva do aumento do VO2 pico por kg de massa. O emprego da massa magra reduz o viés associado à obesidade e o aumento da massa corporal total. No estudo de Haykowsky et al.,[66] se observou que o VO2 *lean* foi significativamente reduzido no grupo dos pacientes com ICFEP (25.1±5.6 ml/kg/min), correlacionado à perda de massa magra neste grupo.

Conclusões

Conforme evidenciado, o TCPE é valioso na complementação diagnóstica da ICFEP. O uso combinado do VO2 pico com outros parâmetros ventilatórios pode auxiliar na diferenciação de componentes cardíacos e pulmonares da limitação ao exercício. Já para fins prognósticos, variáveis como o VO_2 pico, VE/VCO_2 *slope* e a presença de ventilação periódica se correlacionam a maior predição de risco, contudo, há diferenças notáveis nos estudos entre as amostras de pacientes com ICFEP, prejudicando a incorporação clínica das variáveis do TCPE. Dessa forma, consideramos que o uso de critérios diagnósticos

contemporâneos e a realização de estudos prospectivos com seleção mais adequada dos pacientes pode reduzir esses vieses observados nesses estudos prévios.

Devido à elevada prevalência e ao papel central da obesidade no comportamento heterogêneo das variáveis do TCPE na ICFEP, consideramos que o uso de algumas variáveis ajustadas para as diferenças corporais, como o VO2 *lean*, pode reduzir a heterogeneidade das medidas e permitir melhor incorporação do TCPE na estratificação de risco na ICFEP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Barros FC, Cezaro JC, Menegazzo WR, Silveira AD; Obtenção de dados: Barros FC, Cezaro JC; Análise e interpretação dos dados: Barros FC, Scolari FL, Silveira AD; Análise estatística: Barros FC, Silveira AD; Redação do manuscrito: Barros FC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Barros FC, Pianca EG, Silveira AD.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Fundo de incentivo à pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Fernando Colares Barros pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Bobenko A, Bartels I, Münch M, Trippel T, Lindhorst R, Nolte K, et al. Amount or Intensity? Potential Targets of Exercise Interventions in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. ESC Heart Fail. 2018;5(1):53-62. doi: 10.1002/ehf2.12227.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2006;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
4. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2008;117(19):2544-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
5. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. JAMA. 2003;289(2):194-202. doi: 10.1001/jama.289.2.194.
6. Albuquerque DC, Souza JD Neto, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq Bras Cardiol. 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
7. Gladden JD, Linke WA, Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Pflugers Arch. 2014;466(6):1037-53. doi: 10.1007/s00424-014-1480-8.
8. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of Unrecognized Heart Failure in Older Persons with Shortness of Breath on Exertion. Eur J Heart Fail. 2014;16(7):772-7. doi: 10.1002/ejhf.110.
9. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Nayor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits with Incident HFpEF and HFrEF. JACC Heart Fail. 2018;6(8):701-9. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.018.
10. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2016;375(19):1868-77. doi: 10.1056/NEJMcp1511175.
11. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. Circulation. 2012;126(18):2261-74. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
12. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. Arq Bras Cardiol. 2016;107(5):467-81. doi: 10.5935/abc.20160171.
13. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598-617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
14. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2023;329(10):827-38. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
15. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: New Insights and Pathophysiological Targets. Cardiovasc Res. 2023;118(18):3434-50. doi: 10.1093/cvr/cvac120.
16. Gladden JD, Chaanine AH, Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Annu Rev Med. 2018;69:65-79. doi: 10.1146/annurev-med-041316-090654.
17. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
18. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC, et al. Association of Natriuretic Peptides with Cardiovascular Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018;3(10):1000-5. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2568.
19. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with Invasive Left Ventricular Filling Pressures and Prognostic Relevance of the Echocardiographic Diastolic Parameters Used in the 2016 ESC Heart Failure Guidelines and in the 2016 ASE/EACVI Recommendations: A Systematic Review in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20(9):1303-11. doi: 10.1002/ejhf.1220.

20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

21. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, et al. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated with Existing HFpEF Definitions. Circulation. 2019;140(5):353-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136.

22. Paulus WJ. H2FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):871-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711.

23. Senni M, Caravita S, Paulus WJ. Do Existing Definitions Identify Subgroup Phenotypes or Reflect the Natural History of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction? Circulation. 2019;140(5):366-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041657.

24. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic Spectrum of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Fail Clin. 2014;10(3):407-18. doi: 10.1016/j.hfc.2014.04.008.

25. Patel RB, Shah SJ. Inclusion Criteria for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Clinical Trials: Making the Case for Precision Diagnosis and Greater Inclusivity. J Card Fail. 2022;28(5):732-5. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.03.345.

26. Myhre PL, Vaduganathan M, Greene SJ. Diagnosing Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in 2019: The Search for a Gold Standard. Eur J Heart Fail. 2020;22(3):422-4. doi: 10.1002/ejhf.1638.

27. Przewlocka-Kosmala M, Butler J, Donal E, Ponikowski P, Kosmala W. Prognostic Value of the MAGGIC Score, H2FPEF Score, and HFA-PEFF Algorithm in Patients with Exertional Dyspnea and the Incremental Value of Exercise Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2022;35(9):966-75. doi: 10.1016/j.echo.2022.05.006.

28. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

29. Egashira K, Sueta D, Komorita T, Yamamoto E, Usuku H, Tokitsu T, et al. HFA-PEFF Scores: Prognostic Value in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Korean J Intern Med. 2022;37(1):96-108. doi: 10.3904/kjim.2021.272.

30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.

31. Kapłon-Cieślicka A, Kupczyńska K, Dobrowolski P, Michalski B, Jaguszewski MJ, Banasiak W, et al. On the Search for the Right Definition of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Cardiol J. 2020;27(5):449-68. doi: 10.5603/CJ.a2020.0124.

32. Hotta VT, Rassi DDC, Pena JLB, Vieira MLC, Rodrigues ACT, Cardoso JN, et al. Critical Analysis and Limitations of the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). Arq Bras Cardiol. 2022;119(3):470-9. doi: 10.36660/abc.20210052.

33. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to the Community. JACC Heart Fail. 2020;8(8):640-53. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.

34. Aizpurua AB, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF Score for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22(3):413-21. doi: 10.1002/ejhf.1614.

35. Li S, Zhu X, Zhang Y, Li F, Guo S. Validation of Heart Failure Algorithm for Diagnosing Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. ESC Heart Fail. 2023;10(4):2225-35. doi: 10.1002/ehf2.14421.

36. Parcha V, Malla G, Kalra R, Patel N, Sanders-van Wijk S, Pandey A, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Scoring Systems. ESC Heart Fail. 2021;8(3):2089-102. doi: 10.1002/ehf2.13288.

37. Sanders-van Wijk S, Aizpurua AB, Brunner-La Rocca HP, Henkens MTHM, Weerts J, Knackstedt C, et al. The HFA-PEFF and H2 FPEF Scores Largely Disagree in Classifying Patients with Suspected Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):838-40. doi: 10.1002/ejhf.2019.

38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;128(16):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

39. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):e1-194. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.004.

40. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.

41. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017;5(7):471-82. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.

42. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.

43. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2013;309(12):1268-77. doi: 10.1001/jama.2013.2024.

44. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, Shah SJ, Senni M, Gheorghiade M, et al. Mode of Death in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):556-69. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.078.

45. Linssen GCM, Jaarsma T, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ. A Comparison of the Prognostic Value of BNP versus NT-proBNP after Hospitalisation for Heart Failure. Neth Heart J. 2018;26(10):486-92. doi: 10.1007/s12471-018-1145-x.

46. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, et al. Cardiac Structure and Function and Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Findings from the Echocardiographic Study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. Circ Heart Fail. 2014;7(5):740-51. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583.

47. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. Circulation. 2015;132(5):402-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.

48. Guazzi M, Wilhelm M, Halle M, van Craenenbroeck E, Kemps H, de Boer RA, et al. Exercise Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Appraisal Through Diagnosis, Pathophysiology and Therapy - A Clinical Consensus Statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2022;24(8):1327-45. doi: 10.1002/ejhf.2601.

49. Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing and Risk Stratification in Heart Failure with Reduced, Midrange or Preserved Ejection Fraction: When Nomenclature May Not Match with Pathophysiology. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(4):392-4. doi: 10.1177/2047487317748456.

50. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What is its Value? J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1618-36. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.012.

51. Nayor M, Houstis NE, Namasivayam M, Rouvina J, Hardin C, Shah RV, et al. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Quantification of Multiorgan System Reserve Capacity. JACC Heart Fail. 2020;8(8):605-17. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.008.

52. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic Correlates and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018;6(8):665-75. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.003.

53. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, Shah SJ, Levine JA, Koepp GA, et al. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(17):1764-73. doi: 10.1001/jama.2018.14852.

54. Ozemek C, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Filling the Prognostic Knowledge Gap. Rev Esp Cardiol. 2018;71(4):237-9. doi: 10.1016/j.rec.2017.08.012.

55. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical and Prognostic Assessment of Diastolic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46(10):1883-90. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.051.

56. Yan J, Gong SJ, Li L, Yu HY, Dai HW, Chen J, et al. Combination of B-Type Natriuretic Peptide and Minute Ventilation/Carbon Dioxide Production Slope Improves Risk Stratification in Patients with Diastolic Heart Failure. Int J Cardiol. 2013;162(3):193-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.017.

57. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Ramón JM, López L, Melero J, et al. Peak Exercise Oxygen Uptake Predicts Recurrent Admissions in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Rev Esp Cardiol. 2018;71(4):250-6. doi: 10.1016/j.rec.2017.05.022.

58. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. The Henry Ford HospITal CardioPulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) Project. Am Heart J. 2016;174:167-72. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.020.

59. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Arena R. Exercise Oscillatory Breathing in Diastolic Heart Failure: Prevalence and Prognostic Insights. Eur Heart J. 2008;29(22):2751-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehn437.

60. Guazzi M, Labate V, Cahalin LP, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing Reflects Similar Pathophysiology and Disease Severity in Heart Failure Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(7):847-54. doi: 10.1177/2047487313476962.

61. Nadruz W Jr, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2017;6(11):e006000. doi: 10.1161/JAHA.117.006000.

62. Sato T, Yoshihisa A, Kanno Y, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing as Prognostic Indicators: Comparisons among Heart Failure Patients with Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(18):1979-87. doi: 10.1177/2047487317739079.

63. Barros FC, Cezaro JC, Costa PD, Costa GD, Santos ABS, Pianca EG, et al. Prognostic Applications of Current Clinical Scores in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Prospective Cohort Study. Arq Bras Cardiol. 2025;122(6):e20240852. doi: 10.36660/abc.20240852.

64. Carbone S, Popovic D, Lavie CJ, Arena R. Obesity, Body Composition and Cardiorespiratory Fitness in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Future Cardiol. 2017;13(5):451-63. doi: 10.2217/fca-2017-0023.

65. Carbone S, Billingsley HE, Rodriguez-Miguelez P, Kirkman DL, Garten R, Franco RL, et al. Lean Mass Abnormalities in Heart Failure: The Role of Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Cachexia. Curr Probl Cardiol. 2020;45(11):100417. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.03.006.

66. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, Kritchevsky S, Eggebeen J, Kitzman DW. Impaired Aerobic Capacity and Physical Functional Performance in Older Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: Role of Lean Body Mass. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(8):968-75. doi: 10.1093/gerona/glt011.

67. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV. The Incremental Prognostic Importance of Body Fat Adjusted Peak Oxygen Consumption in Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2000;36(7):2126-31. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00985-2.

68. Krachler B, Savonen K, Komulainen P, Hassinen M, Lakka TA, Rauramaa R. Cardiopulmonary Fitness is a Function of Lean Mass, Not Total Body Weight: The DR's EXTRA Study. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(9):1171-9. doi: 10.1177/2047487314557962.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons