

**AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA NA PREVALÊNCIA DE
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA SEGUNDO DIFERENTES DIRETRIZES
CLÍNICAS**

Dissertação de Mestrado

Vinícius Leite Gonzalez

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de pós Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Avaliação da concordância na prevalência de disfunção diastólica segundo diferentes diretrizes clínicas

Autor: Vinícius Leite Gonzalez

Orientador: Murilo Foppa

Co-orientadora: Ângela Barreto Santiago Santos

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Gonzalez, Vinicius Leite
Avaliação da concordância na prevalência de
disfunção diastólica segundo diferentes diretrizes
clínicas / Vinicius Leite Gonzalez. -- 2020.
85 f.
Orientador: Murilo Foppa.

Coorientadora: Angela Barreto Santiago Santos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Função Diastólica. 2. Ecocardiograma com
Doppler. 3. Alterações estruturais do ventrículo
esquerdo. 4. Diretrizes clínicas. I. Foppa, Murilo,
orient. II. Barreto Santiago Santos, Angela,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Sou muito grato aos meus orientadores, Murilo e Ângela, pela contribuição inigualável que tiveram ao longo de todo este período. Agradeço pela presença próxima e acessível, sempre dispostos a ensinar, esclarecer dúvidas e focar em deixar o trabalho cada vez melhor. Agradeço pelo exemplo de como fazer e gostar de trabalhar com pesquisa. Por todas as dicas, ferramentas e maneiras de como aperfeiçoar a execução do trabalho. Pela disponibilidade em poder ajudar com um retorno e feedback rápido e preciso a meus questionamentos. Por me deixar seguro de poder contar com vocês em todas as etapas do mestrado.

Agradeço à UFRGS ao HCPA e ao PPG da Cardiologia pela oportunidade de seguir minha formação, aprender muito sobre pesquisa e por poder desenvolver o trabalho com apoio institucional. Pela oportunidade de conviver e aprender com professores da mais alta qualificação nas mais diversas áreas da cardiologia e que inspiram os alunos a seguir na carreira acadêmica. Por prover disciplinas que aliam teoria com prática e que efetivamente ajudam na execução do trabalho e preparação do aluno. Por serem referência na promoção do conhecimento e exemplos de instituições públicas de qualidade.

Agradeço a minha amada esposa Ale, que está sempre me apoiando e me incentivando a ser uma pessoa melhor. Por ser minha inspiração em dedicação, comprometimento e em como ampliar horizontes. Por ser minha conselheira e amiga, dividindo minhas angústias e alegrias na construção deste trabalho. Por estar sempre ao meu lado, construindo um futuro feliz com muito amor.

Agradeço a minha família por ser a base de tudo que construí. Por me mostrarem que a busca pelo conhecimento é o melhor caminho a ser seguido. Pelo amor que cultivamos e que sempre podemos contar entre nós. Pelos incentivos, torcida, exemplos e inspiração.

Agradeço a toda a família da Ale, por todo o apoio que sempre posso contar. Pela convivência e alegria do dia-dia. Pelo exemplo de união e leveza da vida em uma grande família.

SUMÁRIO

I. RESUMO/PALAVRAS-CHAVE/ABSTRACT/KEYWORDS	7
II. PREÂMBULO.....	9
III. REVISÃO DA LITERATURA	10
1. Introdução	10
2. Epidemiologia.....	11
3. Definições de disfunção diastólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	11
4. Avaliação ecocardiográfica da função diastólica	13
4.1 Parâmetros de função diastólica.....	15
4.2 Estimativa de pressões de enchimento ventricular esquerdo.....	22
4.3 Reprodutibilidade das medidas de disfunção diastólica.....	23
4.4 Alterações estruturais e disfunção diastólica	24
5. Fatores de risco cardiovascular associados à disfunção diastólica.	27
6. Disfunção diastólica nos estágios de insuficiência cardíaca.....	29
7. Graus de disfunção diastólica e prognóstico.....	31
8. Utilização de algoritmos para categorização de disfunção diastólica	32
8.1 Comparação entre as diretrizes de 2009 e 2016	32
8.2 Métodos alternativos para classificação de disfunção diastólica	37
9. Escopo do problema: inconsistências nas definições de disfunção diastólica	38
IV. JUSTIFICATIVA:.....	40
V. OBJETIVOS:	40
VI. HIPÓTESES	40
HIPÓTESES OPERACIONAIS	40
VII. REFERENCIAS:.....	41
VIII. ARTIGO	55
IX. CONCLUSÃO:.....	83
X. CONSIDERAÇÕES FINAIS:.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS:

[XX] – Intervalo de Confiança de 95%

AE – Átrio Esquerdo

ASE – Sociedade Americana de Ecocardiografia

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BNP – Peptídeo Natriurético tipo B

DAC- Doença Arterial Coronariana

DD - Disfunção Diastólica

DM – Diabetes Mellitus

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DT – Tempo de Desaceleração da onda E.

EACVI – Sociedade Européia de Imagem Cardiovascular

FE – Fração de Ejeção

GLS – *Strain* Global Longitudinal

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HR- *Hazard Ratio*

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEP- Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFER – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IMC – Índice de Massa Corporal

NRI – *Net Reclassification Improvement*.

PCWP – Pressão Capilar Pulmonar Encunhada

PSAP – Pressão Sistólica em Artéria Pulmonar

ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve*

TRIV – Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

VE – Ventrículo Esquerdo

I. RESUMO/PALAVRAS-CHAVE/ABSTRACT/KEYWORDS

Resumo:

Existe controvérsia acerca da interrelação que a disfunção diastólica (DD) apresenta com função sistólica, alterações cardíacas estruturais e comorbidades clínicas na gênese de elevação das pressões de enchimento e consequente insuficiência cardíaca. A combinação de parâmetros ecocardiográficos como ferramenta de avaliação prognóstica gerou diretrizes clínicas adotadas globalmente, mas que apresentam comparabilidade incerta. Avaliamos como os critérios das diretrizes de DD publicadas em 2009 e 2016 impactam na concordância de prevalência total de DD e em suas categorias e o papel dos componentes estruturais do ventrículo esquerdo (VE) neste contexto. Em idosos consecutivos submetidos a ecocardiograma, observamos baixa concordância entre as diretrizes, com redução na proporção de DD (total e em todas as categorias) ao aplicar os critérios de 2016, cujo diagnóstico foi impulsionado principalmente pela presença de anormalidades estruturais do VE, reservando uma maior contribuição das anormalidades em Doppler para os graus mais avançados de DD.

Palavras-chave: Diretrizes, Função Diastólica, Ecocardiografia com Doppler, Anormalidades Estruturais do Ventrículo Esquerdo.

ABSTRACT:

There is controversy about the interrelation that diastolic dysfunction (DD) presents with systolic function, structural cardiac abnormalities and clinical comorbidities in the genesis of increased filling pressures and consequent heart failure. The combination of echocardiographic parameters as a prognostic tool has generated clinical guidelines adopted globally, but with uncertain comparability. We assessed how the criteria of DD guidelines published in 2009 and 2016 impact on the agreement of total prevalence of DD and its categories and the role of the structural components of the left ventricle (LV) in this context. In consecutive elderly participants submitted to echocardiogram, we observed low agreement between the guidelines, with a reduction in the proportion of DD (total and in all categories) when applying the 2016 criteria, whose diagnosis was mainly driven by the presence of

structural abnormalities of the LV, reserving a greater contribution of Doppler abnormalities to the more advanced degrees of DD.

Keywords: Practice Guideline, Diastolic Function, Doppler Echocardiography, Left Ventricular Structural Abnormalities.

II. PREÂMBULO

O estudo da função diastólica e de sua contribuição na gênese de sintomas e desfechos cardiovasculares remonta aos primórdios da ecocardiografia. Conforme novas ferramentas foram sendo incorporadas ao exame, houve um refinamento e uma ampliação da sua capacidade diagnóstica. Entretanto a combinação dos diferentes parâmetros ecocardiográficos disponíveis para a avaliação da função diastólica ainda é tema de intenso debate. Existe dificuldade em se individualizar a contribuição isolada da função diastólica, pois ela apresenta relação íntima não só com a função sistólica, como também com outras alterações cardíacas estruturais e comorbidades clínicas apresentadas pelos pacientes. Nas próximas páginas apresentaremos a inter-relação entre disfunção diastólica e insuficiência cardíaca especialmente com dados de prevalência e prognóstico. Discutiremos a evolução das definições destas entidades clínico-ecocardiográficas e o impacto que comorbidades clínicas e alterações estruturais representam no diagnóstico de disfunção diastólica. Mostraremos como os dados ecocardiográficos são utilizados no diagnóstico de disfunção diastólica e na estimativa de pressões de enchimento, o prognóstico a eles associado e os mecanismos que os embasam. Por fim, apresentaremos a diretriz que se propôs a unificar os critérios para disfunção diastólica em 2009, seus problemas associados e o porquê da publicação da nova diretriz com atualização dos critérios em 2016. Dentro do cenário de incerteza da comparabilidade entre estas diretrizes é que buscamos realizar o presente estudo avaliando a concordância entre as classificações e como os componentes de cada critério impactam na identificação de DD e de elevadas pressões de enchimento.

III. REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil¹, sendo a insuficiência cardíaca (IC) a síndrome clínica final em grande parte dos pacientes.² No Brasil, a prevalência de IC é estimada 2% da população, resultando em um custo estimado em R\$ 22,1 bilhões no ano de 2015.³ Além de ser muito frequente, a IC apresenta letalidade elevada, determinando sobrevida média de 1,7 ano em homens e de 3,2 anos em mulheres, após o surgimento de sintomas.⁴ Desta forma, há interesse em se realizar diagnóstico precoce, mesmo em fases pré-clínicas, para antecipar o início do tratamento e modificar o curso da doença.

A IC ocorre quando o débito cardíaco é insuficiente para a demanda metabólica ou quando somente é atingido às custas de elevadas pressões de enchimento. A IC pode ser classificada conforme etiologia, estágio evolutivo, presença de sintomas, alto ou baixo débito, fração de ejeção preservada ou reduzida, disfunção sistólica ou diastólica.² É neste cenário que a avaliação através do ecocardiograma tem importante papel.

O ecocardiograma é indicado na avaliação inicial de todos os pacientes com IC.² Através dele é possível distinguir os pacientes que apresentam fração de ejeção reduzida (ICFER) daqueles com fração de ejeção preservada (ICFEP). Além disso é o exame de imagem não invasivo mais adequado para avaliação das pressões de enchimento em câmaras esquerdas e diagnóstico de disfunção diastólica.² Muitas vezes permite identificar a etiologia e diagnósticos diferenciais de dispneia. Considerando que aproximadamente metade dos pacientes com IC apresentam função sistólica preservada^{5,6} e que com o aumento da idade há uma predominância dos casos com ICFEP⁷, a avaliação da contribuição da função diastólica neste contexto, principalmente nos mais idosos, é fundamental.

2. Epidemiologia

A prevalência de disfunção diastólica (DD) é estimada em torno de 28%, em amostra aleatória da população, prevalência maior que a de disfunção sistólica (6%) e de manifestações clínicas de IC (2%).⁸ A DD é mais frequente nos homens (13,8% vs 8,6%, $p < 0,01$)⁹ e aumenta com a idade. Enquanto a prevalência de DD foi de 2,8% na terceira década de vida, uma revisão sistemática incluindo 28 estudos encontrou prevalência mediana de 36% em idosos.¹⁰ Cabe ressaltar que a DD é incomum na ausência de hipertensão arterial, hipertrofia, diabetes, obesidade e doença arterial coronariana (1,2% em indivíduos acima de 50 anos)⁹. A incidência de DD também é elevada, surgindo em 21,5% dos indivíduos com função diastólica previamente normal em uma amostra populacional seguida por 4 anos em média. Esta incidência elevou a prevalência de qualquer grau de DD de 23,8% para 39,2%¹¹. Já ao se considerar os diferentes graus de disfunção diastólica, foi estimado que 20% da população em geral apresenta disfunção diastólica de grau leve (também denominada em outros trabalhos como grau I ou padrão relaxamento alterado), 6,6% moderado (também chamada grau II ou padrão pseudonormal) e 0,7% grave (também considerada grau III ou padrão restritivo)⁸, classificações que discutiremos mais adiante.

3. Definições de disfunção diastólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Conceitualmente a DD foi definida como a presença de anormalidades nas propriedades mecânicas do miocárdio, incluindo distensibilidade miocárdica, enchimento alterado e relaxamento prolongado ou reduzido, independentemente de sintomas ou de fração de ejeção.¹² A função diastólica engloba o relaxamento isovolumétrico e as fases de enchimento do ciclo cardíaco e possui componentes ativos e passivos¹³. DD é um termo amplo que engloba os diferentes processos fisiológicos que permitem o adequado enchimento do VE para as necessidades corporais mantendo baixas pressões de enchimento para evitar congestão pulmonar.¹⁴

Conforme os estudos epidemiológicos perceberam que grande parcela dos pacientes com quadro clínico típico de IC apresentava função sistólica preservada, foi assumido que a anormalidade deveria estar relacionada à diástole, sendo então

adotado o termo insuficiência cardíaca diastólica.^{15,16} Neste contexto, foi proposto em 2000 por Vasan e Levy¹⁷ que para o diagnóstico definitivo insuficiência cardíaca diastólica, deveriam estar presentes manifestações clínicas objetivas de insuficiência cardíaca, ecocardiograma evidenciando fração de ejeção preservada e anormalidades em parâmetros de relaxamento, enchimento ou distensibilidade ao cateterismo cardíaco. Como a maioria dos pacientes com suspeita de IC não é submetida a cateterismo cardíaco, o diagnóstico de IC por disfunção diastólica seria considerado como provável nos pacientes que apresentam quadro clínico típico de IC, fração de ejeção preservada no momento da descompensação e que foram excluídas outras causas que pudessem explicar os sintomas (doença valvar, acometimento pulmonar ou estados de alto débito).¹⁷

Documento de 2007¹⁸, definindo critérios para o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica, classificou sua presença naqueles pacientes com sinais e sintomas de IC, fração de ejeção normal ou levemente reduzida e evidência de disfunção diastólica. Este último componente poderia ser definido pelas elevadas pressões ao cateterismo (pressão diastólica final no VE superior a 16 mmHg ou pressão capilar pulmonar média superior a 12 mmHg) ou por ecocardiograma (por relação E/e' superior a 15). Nos casos com relação E/e' intermediária (entre 8 e 15) utilizava-se para definir a presença de disfunção diastólica a presença de fibrilação atrial, hipertrofia do VE, aumento do volume atrial esquerdo, fluxos através da válvula mitral e das veias pulmonares e elevação de peptídeos natriuréticos. Neste trabalho, já se iniciava o debate acerca da nomenclatura a ser utilizada, considerando não serem sinônimos a presença de insuficiência cardíaca diastólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Havia a teoria que a ICFEP se apresentaria como uma entidade que precedia o desenvolvimento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) mas dentro do espectro de uma mesma doença, justificada pela constatação do declínio progressivo das velocidades de Doppler tecidual desde a ICFEP até ICFER e a progressão de hipertrofia concêntrica para excêntrica em algumas populações. Já outra hipótese era que se tratam de duas síndromes diferentes, uma às custas de remodelamento concêntrico e disfunção diastólica e a outra às custas de fração de ejeção reduzida e remodelamento excêntrico. As diferenças encontradas na estrutura dos cardiomiócitos e na resposta aos tratamentos instituídos suportavam a teoria de que seriam doenças separadas.^{19,20} Neste consenso, houve importante avanço ao se

orientar a avaliação de outras entidades que fazem diagnóstico diferencial de ICFEP (pacientes com dispneia, sem evidência de congestão volêmica, pacientes com doença pulmonar ou pericárdica, presença de fração de ejeção reduzida, estados de alto débito e doença arterial coronariana). Além disso, neste trabalho começaram a ser substituídos os termos IC sistólica e diastólica por IC com fração reduzida e preservada, respectivamente.²⁰

Atualmente prefere-se o termo insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) em vez de insuficiência cardíaca diastólica, substituindo um termo que já presume o mecanismo causal envolvido, por um descritivo do quadro geral¹³. Esta nova abordagem se justifica não só pela constatação de que a DD pode estar também presente nos casos de IC com fração de ejeção reduzida²¹, mas também pela constatação de que nem todos os casos com sintomas de IC e com função sistólica preservada efetivamente apresentarão disfunção diastólica confirmada.²²

Apesar do ecocardiograma servir de paradigma para o diagnóstico e ainda sobrepujar amplamente o uso de outras modalidades, consensos mais recentes entendem que as pressões de enchimento elevadas podem ser avaliadas também por cateterismo ou biomarcadores (BNP ou NTproBNP), desde que os pacientes não apresentem dilatação ventricular (índice de volume diastólico final $< 97 \text{ ml/m}^2$)²⁰. Em 2019, artigo conceitual propôs avaliação alternativa para o diagnóstico de ICFEP, considerando inicialmente a probabilidade pré-teste da ocorrência da síndrome, seguindo por realização de escore que inclui peptídeos natriuréticos e variáveis ecocardiográficas, estabelecendo a probabilidade do diagnóstico e finalmente buscando a etiologia da ICFEP.²³

4. Avaliação ecocardiográfica da função diastólica

O ecocardiograma avalia a diástole através da interação entre distensibilidade e relaxamento do miocárdio com os diferentes fluxos resultantes entre as câmaras. A primeira fase da diástole ocorre no tempo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da válvula mitral, correspondente ao tempo de relaxamento isovolumétrico. No início da diástole, ocorre uma rápida queda da pressão intraventricular esquerda, até que seja inferior a pressão atrial esquerda e o fluxo entre as câmaras comece a ocorrer. Com a abertura da válvula mitral, ocorre o principal fluxo de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo, resultando

na chamada onda E ao ecocardiograma, em que são considerados especialmente seu pico de velocidade, velocidade de propagação e tempo de desaceleração (DT). A velocidade deste fluxo inicial reduz-se até próximo a zero, na fase chamada de diástase. Em seguida, ocorre o fluxo associado a contração atrial, levando a nova onda, chamada onda A. Durante o enchimento ventricular, ocorre a movimentação das paredes do miocárdio, associadas ao relaxamento e forças de restauração, a qual é avaliada por sua velocidade de pico através do Doppler tecidual, a chamada onda e'. O átrio esquerdo, por estar intimamente relacionado ao ventrículo esquerdo na diástole, pode ter seu volume aumentado como consequência de disfunção diastólica assim como modificação do seu fluxo de enchimento. As ondas de fluxo entre as veias pulmonares e o átrio esquerdo, que ocorrem durante a sístole (onda S), início da diástole (onda D) e contração atrial (onda A reversa), também podem ser integradas na avaliação da função diastólica. Através da avaliação conjunta dos diversos parâmetros ecocardiográficos foram caracterizados 4 padrões clássicos de enchimento ventricular, inicialmente nomeados de: normal, relaxamento alterado, pseudonormal e restritivo (figura 1).²⁴ A relação das comorbidades com as consequentes alterações estruturais no miocárdio e padrões anormais de enchimento das câmaras, resultam em hipertensão pulmonar, a qual está relacionada à gênese de sintomas.²⁵

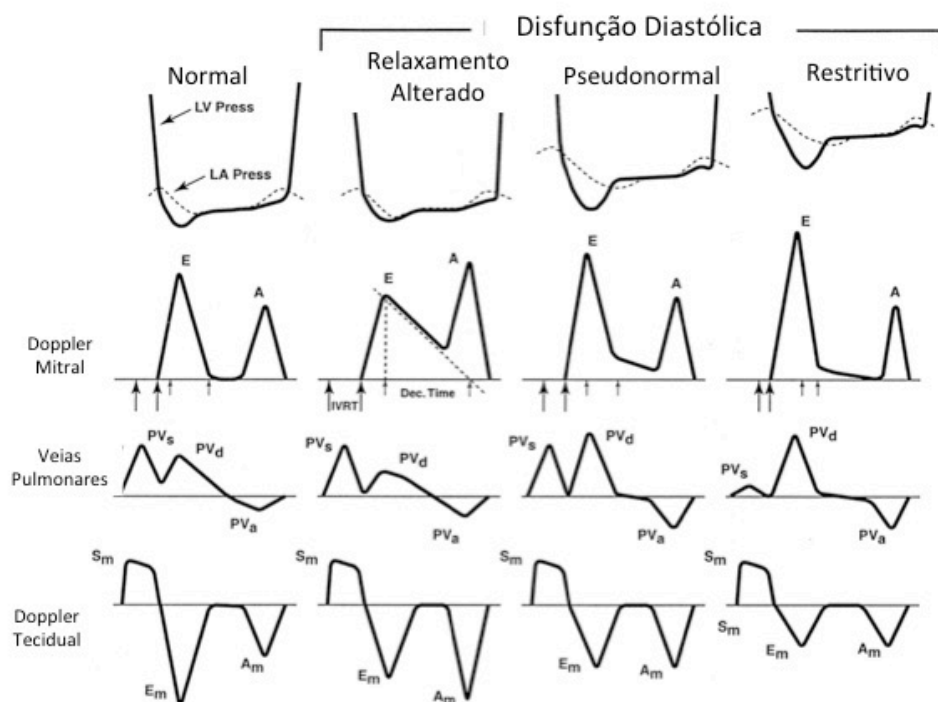


Figura 1. Padrões de enchimento ventricular (Adaptado de Panesar D and Burch M (2017) *Assessment of Diastolic Function in Congenital Heart Disease*. Front. Cardiovasc. Med. 4:5.).

4.1 Parâmetros de função diastólica

Assume-se que a função diastólica é avaliada a partir da integração de diferentes medidas ecocardiográficas. Essas medidas, discutidas individualmente abaixo, foram descritas e progressivamente incorporadas a partir de modelos experimentais ou de cálculos empíricos para o diagnóstico de disfunção diastólica, na estimativa de pressões de enchimento e de seu impacto prognóstico. Deve-se ressaltar que a alteração em um parâmetro isolado não deve ser considerado sinônimo de DD estabelecida. Muitos desses critérios consideram a dinâmica do enchimento ventricular ou as repercussões de pressões de enchimento elevadas, não avaliando diretamente as propriedades diastólicas intrínsecas da cavidade. Desta forma muitos conceitos de disfunção diastólica surgiram a partir de definições ambíguas e baseadas em parâmetros que estão inter-relacionados mas que, isoladamente, não tem a capacidade de definir a dinâmica da diástole.¹³ A partir da integração desses conceitos e critérios de mensuração que construiu-se a maior

parte das evidências científicas relacionadas à disfunção diastólica.

Onda E

A onda E é determinada por diversos fatores, incluindo armazenamento miocárdico de energia na sístole, capacidade de rapidamente distorcer e relaxar o ventrículo na diástole e sua complacência intrínseca.¹⁴

A onda E apresenta associação com parâmetros hemodinâmicos, bem como com desfechos clínicos. Avaliação por cateterismo em modelo experimental canino, mostrou que a onda E é determinada pelo relaxamento ventricular (*tau*), pressão mínima intraventricular esquerda e pré-carga.²⁶ Esta onda acompanha o aumento da pressão atrial esquerda e se reduz com relaxamento prolongado, com complacências atrial e ventricular esquerda reduzidas e com disfunção sistólica.²⁷

Na década de 90, foi demonstrado em uma corte de idosos (*Cardiovascular Health Study*) um aumento de aproximadamente 15% na chances de desenvolver ICC para cada aumento de 0,1m/s na velocidade da onda E.²⁸

Tempo de desaceleração

O tempo de desaceleração da onda E (DT) historicamente era considerado na avaliação da função diastólica pois permitia avaliar de forma não-invasiva a complacência ventricular, a qual é determinada pela variação de pressão resultante da variação de volume imposta a uma determinada câmara.^{29,30} A rampa de desaceleração é influenciada pela área valvar mitral e pela complacência ventricular esquerda no final da fase de enchimento rápido.²⁷

Em pacientes com IC sintomática, pacientes com DT <140ms (padrão restritivo) apresentavam mortalidade superior ao restante da amostra tanto em 1 ano (25% vs 17%) como em 4 anos (54% vs 43%). Em análise multivariada, DT>240ms (padrão relaxamento alterado) não foi preditor independente para mortalidade (HR = 0,9 [0,5 – 1,6]), mas sim o padrão restritivo (DT<140ms) (HR = 2,0 [1,5-2,6]), não havendo associação com fração de ejeção.³¹

Relação E/A

A relação E/A é um dos critérios mais clássicos empregados na classificação da DD. Quando ocorre alteração no relaxamento de VE, sem alterar as pressões de

enchimento, a diferença de pressão entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo (gradiente transmitral) no início da diástole é reduzida, com redução na onda E. De forma concomitante, há aumento do volume atrial antes da sua contração e aumento na contratilidade do AE, resultando em onda A maior e, conseqüente, redução da relação E/A. Já quando a alteração de relaxamento é associada a elevadas pressões de enchimento, ocorre um aumento da pós-carga imposta ao átrio esquerdo resultando em redução da onda A e conseqüente aumento da relação E/A.³²

Estudo de base populacional, com 3.008 participantes com idade média de 60 anos, avaliou a mortalidade conforme a relação E/A. Indivíduos com relação E/A anormal ($< 0,6$ ou $> 1,5$) apresentaram mortalidade 14,5% e 20,2%, comparativamente a 7,8% daqueles com relação E/A normal ($p < 0,001$). Após ajuste para comorbidades (idade, gênero, IMC, hipertensão, colesterol, DAC, hipertrofia e fração de ejeção reduzida), não foi mais encontrada associação da relação E/A $< 0,6$ com mortalidade [IC95% = 0,83 – 1,62], mas permaneceu de relação E/A $> 1,5$ [1,19 – 6,75].³³

Onda e'

A onda e', avaliada por Doppler tecidual, acompanha a movimentação do miocárdio na diástole e apresenta associação com função diastólica, sistólica e desfechos clínicos. Pacientes com disfunção sistólica apresentam redução intrínseca nas velocidades de Doppler tecidual tanto na sístole quanto na diástole (s'; e'; a'), como também indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda,³⁴ mesmo sem disfunção sistólica. As alterações de onda e' estão fortemente correlacionadas com a onda s' ($r = 0,81$) e com menor intensidade com a relação E/A ($r = 0,26$) e a constante de relaxamento *tau* ($r = -0,21$).³⁵

Em estudo, envolvendo 222 pacientes, comparou-se parâmetros ecocardiográficos de função diastólica (e' média, relação E/e') com parâmetros hemodinâmicos (constante de relaxamento ventricular *tau* e pressão diastólica final de ventrículo esquerdo). Observou-se que *tau* aumentada (HR = 2,57[1,13 – 5,81]) e onda e' reduzida (HR = 3,47[1,57 – 7,70]) resultaram em menor sobrevida livre de eventos (morte e hospitalização) ao longo do seguimento, mesmo após ajuste para potenciais confundidores (fatores de risco cardiovascular, gravidade da DAC,

medicações em uso). O melhor ponto de corte de onda e' para predição destes eventos, determinado através de curva *ROC*, foi de 5,8. Neste estudo, não houve valor preditivo de pressão diastólica final de VE > 16mmHg (p=0,4), de fração de ejeção < 50% (p=0,7) ou de relação E/e' (p=0,2).³⁶

O estudo de corte ARIC, avaliou o desempenho de parâmetros de função diastólica considerando valores abaixo do percentil 10 de cada faixa etária como critério de anormalidade. Os valores encontrados para onda e' foram menores (e' septal < 4,6cm/s; e' lateral < 5,2cm/s) e associaram-se a mortalidade e hospitalização por IC, associação não identificada com o ponto de corte recomendado pelas diretrizes. Com esses cortes sugeridos, a prevalência de disfunção diastólica reduziria de 96% para 54%. Estes pacientes reclassificados, apresentaram taxas de eventos similares aos que já eram normais por ambas as classificações (HR = 1,0 [0,7-1,3] versus 0,9 [0,3-2,8] eventos por 100 pessoas-ano, respectivamente) e significativamente menores que aqueles que não foram reclassificados (HR = 2,2 [1,6-3,1] eventos por 100 pessoas-ano). Desta forma, pode-se concluir que o envelhecimento normal determina redução de valores de ondas e', com prognóstico benigno associado, reforçando a ideia de adoção de critérios específicos para a idade.³⁷

Relação E/e'

Considerando que a onda E apresenta dependência na pré-carga e no relaxamento ventricular e que onda e' evidencia alterações no relaxamento ventricular independentemente da pré-carga, ao se combinar estes parâmetros na relação E/e' pode-se isolar a contribuição da pré-carga e realizar estimativas pressão de enchimento em câmaras esquerdas. Neste contexto, há elevada correlação da estimativa de pressão capilar pulmonar calculada através da relação E/e' com a aferida por cateterismo cardíaco (r = 0,87).³⁸

Ao se realizar comparação simultânea de cateterismo cardíaco e ecocardiograma encontrou-se que relação E/e' < 8 apresenta correlação com pressões de enchimento normais e que relação E/e' > 15 acuradamente identifica pacientes com elevadas pressões de enchimento (definida como pressão média ventricular esquerda superior a 12 mmHg). A área abaixo da curva *ROC* para predição de elevadas pressões de enchimento foi de 0,82 para E/e' septal e de 0,75 para E/e' lateral. Nos casos com relação intermediária, o acréscimo de outros

parâmetros ecocardiográficos (ondas do fluxo pulmonar e variação do enchimento ventricular conforme manobra de Valsalva) ajuda a discriminar os casos com elevadas pressões de enchimento.³⁹

Revisão sistemática com metanálise avaliou a acurácia da relação E/e' na estimativa de pressões de enchimento no ventrículo esquerdo. A sensibilidade da relação E/e' lateral, média e septal para diagnóstico de pressões de enchimento elevadas foi de 30%, 37% e 24% enquanto a especificidade foi de 92%, 91% e 98%, respectivamente.⁴⁰ Esta metanálise apresenta limitações em função de ter incluído estudos heterogêneos, com diferenças no momento em que o cateterismo era realizado, em qual índice de pressão diastólica do VE era utilizado como padrão-ouro, no ponto de corte de relação E/e' entre os estudos e por ter incluído somente pacientes com fração de ejeção preservada, já que a relação E/e' apresenta menor correlação com pressões invasivas em pacientes com fração de ejeção preservada do que naqueles com fração de ejeção reduzida.^{32,39}

Volume atrial esquerdo

Durante a diástole, o átrio esquerdo fica exposto às pressões do VE. Com a redução da complacência ventricular, a pressão do átrio esquerdo aumenta para manter o enchimento ventricular esquerdo. Submetido a maiores pressões e distensão de suas fibras, o átrio esquerdo tem seu volume aumentado.⁴¹

Estudo com uma amostra de base populacional (n= 2042) encontrou que aumento no volume atrial esquerdo está correlacionado com graus mais avançados de DD. O volume indexado médio encontrado foi de 23 ± 6 ml/m² naqueles com função diastólica normal, 25 ± 8 ml/m² em disfunção grau I, 31 ± 8 ml/m² em grau II e 48 ± 12 ml/m² em grau III. Disfunção diastólica e volume atrial esquerdo foram preditores de mortalidade, apesar de apenas DD permanecer como preditora independente após análise multivariada ajustada.⁴²

Ao se realizar o seguimento de pacientes idosos com fração de ejeção preservada, constatou-se que volume atrial esquerdo aumentado (> 32 ml/m²) na linha de base foi fator independente para o desenvolvimento de primeiro episódio de insuficiência cardíaca (HR = 1,98 [1,42–2,7]). Entre estes pacientes que desenvolveram IC, 76% ainda apresentavam FE preservada, mas com aumento significativo de dimensões de átrio esquerdo em relação ao basal. Quanto maior o volume indexado encontrado, menor a sobrevida livre de IC.⁴³ Em pacientes pós

infarto, quanto maior o volume atrial esquerdo, menor a sobrevida mesmo após ajuste para outros preditores clínicos e ecocardiográficos.⁴⁴

Estudo de caso-controle de pacientes com ICFEP e controles com fatores de risco cardiovascular (internados por AVC) pareados por gênero e idade, encontrou que o melhor ponto de corte para identificação dos casos foi de 34 ml/m². A área abaixo da curva ROC para este volume atrial esquerdo foi de 0,90 [0,84-0,96], superior ao encontrado para relação E/e' (Área ROC = 0,79 [0,70-0,88]) e para *strain* global longitudinal (Área ROC = 0,81 [0,72-0,90]).⁴⁵ Volume atrial esquerdo indexado >34ml/m² se correlaciona com o grau de disfunção diastólica (independentemente de idade, gênero, risco cardiovascular e fração de ejeção).⁴⁶

Velocidade de regurgitação tricúspide

Em pacientes com IC, a avaliação clínica clássica de status volêmico e de pressões de enchimento através da pressão venosa jugular tem se mostrado um método pouco acurado. Estudo com cateterismo de câmaras direitas em pacientes hospitalizados com IC avançada, em avaliação pré-transplante, comparou a pressão em átrio direito (ponto de corte em 10 mmHg) com a pressão capilar pulmonar (ponto de corte em 22 mmHg). Houve concordância de pressões baixas em 36% dos casos, de pressões altas em 36% dos casos e discordância em 28% dos casos.⁴⁷ Em estudo com 1000 pacientes com IC avançada, a correlação obtida entre pressão atrial direita e pressão capilar pulmonar foi de 0,64. Já estimativa de PSAP teve correlação de 0,79 com pressão capilar pulmonar e a redução nestas pressões com o tratamento também apresentou adequada correlação (r=0,67).⁴⁸ Considerando os mesmos pontos de corte para pressão em átrio direito e pressão capilar pulmonar, foram manipuladas diferentes pré-cargas (basal, após aplicação de pressão negativa em membros inferiores e após infusão de solução salina) em indivíduos com ICFEP. A correlação encontrada entre as medidas foi de 0,86.⁴⁹ Estes achados corroboram com o conceito que ecocardiograma seja o principal ferramenta não invasiva para avaliação de hipertensão pulmonar. Existem diversas técnicas ecocardiográficas que permitem esta avaliação, com destaque para a velocidade de regurgitação tricúspide.⁵⁰

Com a elevação crônica das pressões de enchimento em câmaras esquerdas, há elevação das pressões em circulação pulmonar, resultando em maior velocidade do jato de regurgitação tricúspideo. A hipertensão pulmonar está

presente com a progressão da insuficiência cardíaca, seja com a fração de ejeção preservada ou reduzida.⁵¹ A elevação da pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP), na ausência de doença pulmonar intrínseca que eleve a resistência vascular pulmonar, é um adequado correlato de elevadas pressões em átrio esquerdo.⁵²

Além da comparação com pressões de enchimento e hipertensão pulmonar, é necessário avaliar o desempenho em termos de desfechos clínicos. Em amostra aleatória da população 69% apresentam jato de regurgitação tricúspide avaliável, não resultando em diferença de mortalidade com os casos que não apresentavam jato avaliável ($p=0,69$). Foi constatado aumento da PSAP com o aumento da idade ($r=0,31$). Em análise multivariada os preditores independentes associados à elevação de PSAP foram idade, pressão de pulso e estimativa de pressão diastólica ventricular esquerda pelo ecocardiograma (ocorre 58% de aumento na PSAP a cada elevação de 3,2 unidades na relação E/e; $p<0,001$). Após seguimento mediano de 9 anos, PSAP elevada teve associação com mortalidade (HR 4,65 a cada 10mmHg; $p<0,001$).⁵³

Estudo avaliou parâmetros ecocardiográficos para diferenciar pacientes com ICFEP de pacientes com HAS sem IC. Foi constatado que a estimativa de PSAP apresenta área sob a curva ROC (0,91) superior a da relação E/e' (0,83), a do volume atrial esquerdo indexado (0,75) e a da espessura parietal relativa (0,60).⁵⁴

Entre pacientes com ICFEP, foram avaliadas as repercussões da presença de regurgitação tricúspide significativa. Houve diferença significativa em dimensões de câmaras direitas, função contrátil ventricular direita e PSAP ($p<0,001$ para todas as comparações), mas sem valor preditivo da presença de regurgitação tricúspide significativa para mortalidade após análise multivariada.⁵⁵

Outras medidas de disfunção diastólica

Além dessas medidas que compõem os fluxogramas diagnósticos rotineiramente sugeridos nas diretrizes de 2009 ou 2016, há uma gama de outros parâmetros que podem ser incorporadas na avaliação ecocardiográfica. Entre os mais difundidos, pode-se citar o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade de propagação do fluxo mitral, variação da relação E/A com Manobra de Valsalva relação das ondas sistólica e diastólica em veias pulmonares (S/D), diferença da duração da onda A mitral em relação a onda A reversa pulmonar (A-

Ar). Essas medidas são menos empregadas por apresentarem validação e aplicação clínicas menos estudadas, mas que ainda tem papel de suporte na avaliação de casos duvidosos.

4.2 Estimativa de pressões de enchimento ventricular esquerdo

Diversos trabalhos avaliaram o desempenho do ecocardiograma na estimativa de pressões de enchimento, em relação ao padrão ouro (cateterismo cardíaco). Enquanto a avaliação clínica realizada por cardiologistas experientes apresenta uma acurácia de 72% [67%-76%], o ecocardiograma apresenta uma acurácia de 87% [84%-91%], quando comparados ao cateterismo cardíaco.⁵⁶

Diversos estudos avaliaram a acurácia do ecocardiograma em relação à medida invasiva das pressões de enchimento, geralmente através da relação E/e' . A maior parte dos estudos consiste de amostras pequenas pela necessidade do exame invasivo como padrão ouro. A correlação entre as medidas é elevada, entre 0,8 e 0,9,^{38,57} com associações semelhantes as descritas com uso de BNP.⁵⁷

Estudo avaliou o desempenho de diversos parâmetros ecocardiográficos em comparação com elevadas pressões de enchimento pelo cateterismo (PCWP >15mmHg) em 93 pacientes com ICC. Foi constatada que a combinação de elevação de relação E/e' (>15), aumento de AE (área > 20 cm²) e tempo de desaceleração da onda E (DT) reduzido (<140ms) apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 85% para detecção de PCWP>15mmHg, sendo esta combinação o mais potente preditor para identificar elevadas pressões de enchimento (OR = 48 [10 – 289]).⁵⁸

A correlação de pressão ventricular esquerda média elevada (>12 mmHg) com parâmetros ecocardiográficos é menor em pacientes com fração de ejeção preservada (>50%) do que reduzida (<50%), resultando em correlações de 0,45 e 0,60 para E/e' média; 0,25 e 0,46 para relação E/A; 0,17 e 0,60 para DT, respectivamente.³⁹ Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes em estudo que fez paralelo entre relação E/e' , BNP e pressão capilar pulmonar. Em pacientes sem doença cardíaca, BNP é mais acurado que relação E/e' para identificar pressão capilar pulmonar superior a 15 mmHg, enquanto relação E/e' é mais acurada em pacientes com doença cardíaca.⁵⁹

Avaliação ecocardiográfica em paralelo a curvas de pressão volume obtidas de forma invasiva por cateterismo foi comparada em pacientes com ICFEP em relação a controles normais. Entre os grupos, eram semelhantes os volumes, débito cardíaco e fração de ejeção. Neste estudo, relação E/e' lateral foi o parâmetro ecocardiográfico que apresentou melhor correlação tanto com pressão diastólica final do VE ($r = 0,71$; $p = 0,001$ e área abaixo da curva *ROC* de 0,907), quanto com disfunção diastólica, avaliada através da constante de relaxamento *tau* (0,034; $p = 0,0013$) e da constante de rigidez *beta* ($r = 0,53$; $p = 0,001$).⁶⁰

Apesar da heterogeneidade de resultados encontrados na literatura, especialmente às custas de diferenças nas populações estudadas e de qual o padrão-ouro adotado, existe consistência na adequada predição da elevação de pressões de enchimento pelo ecocardiograma. Estes resultados, aliados ao fato de ser um exame não invasivo e com fácil disponibilidade, justificam sua indicação em diretrizes clínicas e sua consequente grande aplicação clínica.

4. 3 Reprodutibilidade das medidas de disfunção diastólica

Na avaliação dos parâmetros ecocardiográficos de DD, deve-se levar em conta a possível interferência que a variabilidade na aquisição e na aferição dos parâmetros ecocardiográficos pode acarretar. Já foi demonstrado que os parâmetros ecocardiográficos utilizados no diagnóstico de disfunção diastólica apresentam elevada reprodutibilidade, com coeficientes de correlação intra-classe (CCI) intra-observador de 0,99 para volume atrial esquerdo e onda e' septal e lateral; e de 0,98 para onda E, onda A e tempo de desaceleração. Já os CCI inter-observador encontrados foram de 0,99 para volume atrial esquerdo e e' lateral; de 0,98 para e' septal; e de 0,97 para ondas E e A.⁶¹ Entretanto, este estudo não contemplou a variabilidade existente entre diferentes aquisições da imagem. Outra análise de reprodutibilidade encontrou, para ondas E e e', um coeficiente de variação médio de 8% para diferentes examinadores, 5% e 3% para diferentes aquisições pelo mesmo examinador e de 2% para diferentes análises da mesma aquisição pelo mesmo examinador. Em todos os parâmetros é mantida esta consistência de erros menores intra-aquisição, seguida por erros intermediários em aquisições separadas e maior erro entre examinadores diferentes.⁶² A variabilidade é semelhante a maior parte das medidas não-invasivas, mas esta magnitude pode

ser relevante, principalmente se empregarmos pontos de corte dicotômicos para classificação da DD. Para o diagnóstico de DD, a concordância intra-observador apresentou um *kappa* de 0,93 [0,83-1,0] e inter-observador de 0,88 [0,76-1,0]. Já para os graus de disfunção diastólica, a concordância intra-observador foi de 0,88 [0,75-0,99] e inter-observador foi de 0,74 [0,59-0,89].⁶¹ Estudo multicêntrico com avaliadores experientes obteve uma concordância de 0,68 para classe de função diastólica e de 0,71 para estimativas de pressão de enchimento.⁶³

4. 4. Alterações estruturais e disfunção diastólica

As anormalidades morfofuncionais do ventrículo esquerdo, como a hipertrofia e a alteração segmentar, mesmo com função sistólica preservada, estão associadas à ocorrência de disfunção diastólica e a desfechos clínicos.⁵²

Disfunção sistólica incipiente

A DD está intimamente relacionada à disfunção sistólica, já descrita como integrante dos eventos da cascata isquêmica, em que tanto a disfunção contrátil segmentar, como a disfunção diastólica se apresentam antes do surgimento de sintomas clínicos.⁶⁴ A presença de disfunção sistólica incipiente (identificada através de Doppler tecidual – onda S') em pacientes com fração de ejeção preservada é associada com graus mais avançados de disfunção diastólica.⁶⁵ Em amostra da comunidade, os indivíduos com velocidade de onda S' reduzida apresentaram mortalidade maior (HR 1,23 a cada 1 cm/s de redução na velocidade; p <0,05).⁶⁶

Novas tecnologias agregadas ao ecocardiograma permitem a detecção de disfunção sistólica incipiente e/ou subclínica, como o *strain* global longitudinal (GLS, em inglês). Em coorte de amostra baseada na comunidade, a presença de disfunção ventricular esquerda detectada através de *strain* é quatro vezes maior que a encontrada através de redução na fração de ejeção. Neste trabalho, 16% dos indivíduos apresentavam redução do GLS mesmo com FE preservada. Após seguimento médio de 4,8 anos, *strain* reduzido aumentou o risco de eventos (AVC isquêmico, infarto e morte de causa vascular) com HR de 1,15 [1,03 – 1,28] para cada unidade reduzida. GLS incrementou valor prognóstico aos fatores de risco tradicionais e à fração de ejeção.⁶⁷

Estudo que comparou pacientes com ICFEP em relação a controles hipertensos com DD mas sem IC, mostrou associação de *strain* global longitudinal com parâmetros de função sistólica (fração de ejeção, volume de ejeção, onda S') e com peptídeos natriuréticos. Não foi encontrada diferença em parâmetros de função diastólica: onda e' septal (p=0,64), e' lateral (p=0,94), relação E/e' septal (p=0,84) e volume atrial esquerdo indexado (p=0,49). Pacientes com ICFEP apresentam *strain* longitudinal pior (-14,6±3,3%) do que controles normais (-20,0 ± 2,1%) e hipertensos (-17,07 ± 2,04%; p<0,001 para ambas comparações).⁶⁸

Geometria ventricular esquerda

As anormalidades da massa ventricular e geometria ventricular esquerda (remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica – figura 2)⁶⁹ estão entre os critérios morfológicos considerados em escore para diagnóstico de ICFEP.²³ Remodelamento concêntrico é associado a redução da função sistólica regional⁷⁰ e a redução de *strain* global longitudinal.⁷¹ Na diferenciação de pacientes com ICFEP de controles com dispneia por outras causas, a presença de hipertrofia resulta em sensibilidade de 26% e especificidade de 88%.⁷²

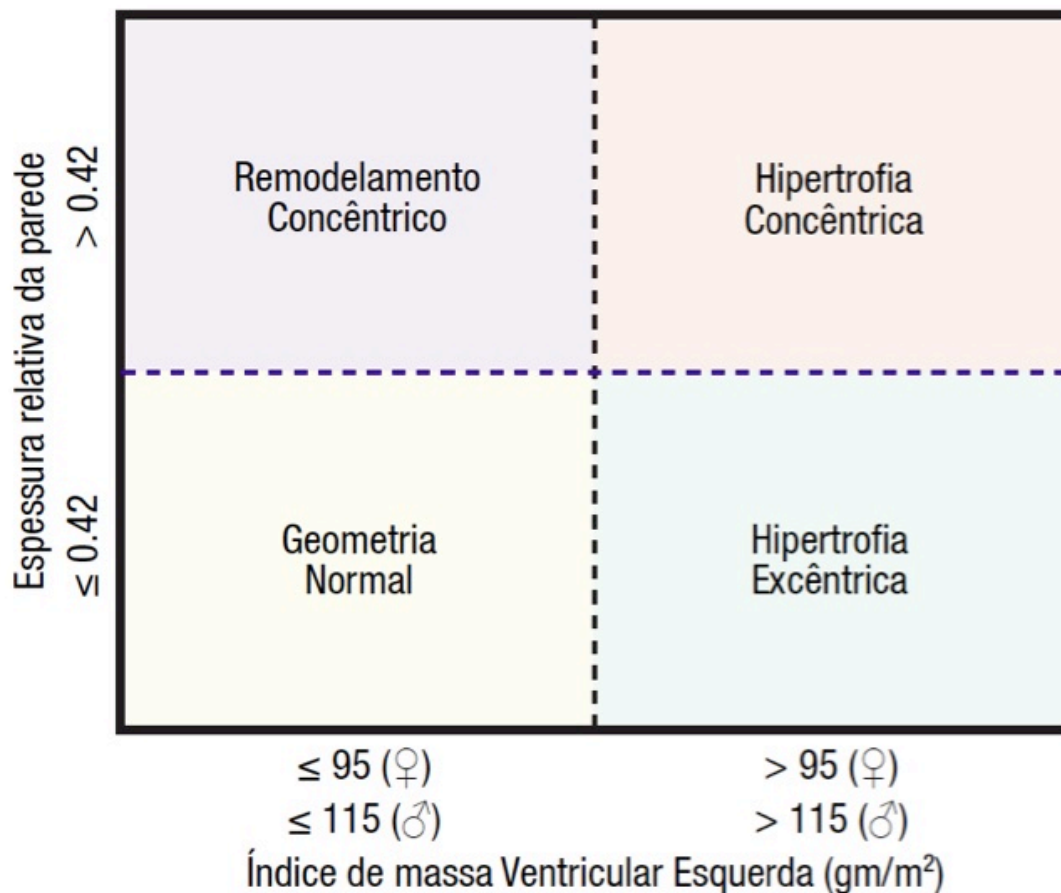


Figura 2: Padrões Geométricos do VE, conforme massa e espessura relativa da parede (Adaptado de Lang, 2015;⁶⁹).

Em pacientes com sintomas de IC e fração de ejeção preservada, a distribuição das prevalências foi de 12% para geometria normal, 28% remodelamento concêntrico, 48% hipertrofia concêntrica e 12% hipertrofia excêntrica. Ao se avaliar desfecho composto (hospitalização cardiovascular ou por IC e mortalidade), em relação à geometria normal, o remodelamento concêntrico (HR 1,54 [0,62 – 3,82]) e a hipertrofia excêntrica (HR 2,02 [0,86 - 4,77]) não apresentaram diferença significativa, mas ocorreu aumento de risco com a hipertrofia concêntrica (HR 2,54 [1,2 – 5,4]).⁷³ Especificamente em relação a remodelamento concêntrico e hipertrofia excêntrica, por apresentarem reduzido número de casos e conseqüente amplo intervalo de confiança, a falta de significância estatística obtida pode estar relacionada apenas à falta de poder estatístico desse estudo.

Os valores de GLS foram analisados conforme as diferentes geometrias do VE em estudo de caso-controle de pacientes com ICFEP. Não houve diferença nos valores de *strain* associados com hipertrofia concêntrica (p=0,24), hipertrofia excêntrica (p=0,51) ou remodelamento concêntrico (p=0,92).⁶⁸

A presença de hipertrofia se associa a elevação de pressões de enchimento e redução da fração de ejeção. Em amostra com pacientes com disfunção diastólica graus I e II, aqueles com hipertrofia apresentam maiores pressões de enchimento (15,68 mmHg vs 14,07 mmHg; p<0,001).⁷⁴ Estudo prospectivo de base populacional constatou que hipertrofia vista pelo ecocardiograma é associada à redução da fração de ejeção após seguimento médio de 4,9 anos (p<0,001).⁷⁵

Hipertrofia é o maior determinante de rigidez miocárdica.⁷⁶ O aumento da espessura das paredes, reduz o estresse parietal, o qual é o maior estímulo para liberação de peptídeos natriuréticos. Desta forma a geometria com dilatação do ventrículo (hipertrofia excêntrica, ICFER) ocasiona maiores níveis de peptídeos natriuréticos que pacientes com hipertrofia concêntrica – ICFEP.²³ Pacientes com hipertrofia concêntrica apresentam níveis de BNP maiores que controles hipertensos.⁷⁷ Da mesma forma, pacientes com hipertrofia (concêntrica ou excêntrica) apresentam níveis maiores que aqueles com remodelamento concêntrico ou geometria normal.⁷⁸

Em pacientes com insuficiência renal, a presença de hipertrofia ao ecocardiograma determina maior incidência de desfechos cardiovasculares (morte cardiovascular e hospitalização por causa cardiovascular), desfechos renais (dobrar o valor de creatinina ou atingir doença renal terminal) e de desfechos de IC (primeira hospitalização por IC ou morte por IC). Os pacientes com hipertrofia apresentavam diferença em parâmetros de função diastólica (menores velocidades de onda e, maiores velocidade de onda E e maior relação E/e'; $p < 0,001$ para todas as comparações).⁷⁹ Em pacientes com hipertensão, ela aumenta o risco de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e morte súbita.⁸⁰ Revisão sistemática com 20 estudos (48.454 participantes) mostrou que, na combinação de todos os estudos, a presença de hipertrofia aumenta o risco de mortalidade por todas as causas em 2,5 vezes.⁸¹

5. Fatores de risco cardiovascular associados à disfunção diastólica.

Entre os fatores de risco previamente associados ao diagnóstico de disfunção diastólica encontram-se idade > 65 anos, fração de ejeção inferior a 50%, hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e obesidade.^{8,82,83} A elevada prevalência de comorbidades em associação com DD já foi bem descrita em ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes com fração de ejeção preservada (CHARM-Preserved⁸⁴, SENIORS⁸⁵, PEP-CHF⁸⁶, I-PRESERVE⁸⁷) e em estudos epidemiológicos (CHS⁸⁸, Framingham⁸⁹, Olmsted⁹⁰). Os fatores de risco para DD apresentam semelhança com os relacionados a insuficiência cardíaca. Entre pacientes idosos, IC está mais fortemente associada com história prévia de IAM, fibrilação atrial, diabetes, hipertensão e insuficiência renal.⁸⁸

Coorte com 9.442 pacientes com insuficiência cardíaca avaliou o papel de 15 comorbidades não cardíacas nas taxas de hospitalização e mortalidade entre os pacientes com ICFER e ICFEP. Os pacientes com ICFEP apresentavam maior idade, maior prevalência de DPOC, de diabetes, de hipertensão, de doenças psiquiátricas, de anemia, de obesidade, de úlcera péptica e de câncer e menor prevalência de insuficiência renal crônica. Houve hospitalização global semelhante entre os grupos, mas o grupo de ICFEP apresentava menos hospitalizações por IC do que hospitalizações por outras causas ($p < 0,001$). Quanto maior o número de comorbidades, maior a proporção de pacientes com ICFEP em relação a ICFER e

maior o risco de hospitalização por qualquer causa.⁹¹

A importância que as comorbidades apresentam no contexto de ICFEP é tamanha, que recentemente, foi desenvolvido escore com variáveis clínicas e ecocardiográficas para o diagnóstico de ICFEP, auxiliando na diferenciação de casos com apresentação clínica semelhante. Este escore com 6 parâmetros (obesidade, hipertensão, fibrilação atrial, hipertensão pulmonar, idade e pressões de enchimento) foi comparado com estudo invasivo através de cateterismo cardíaco com exercício (ICFEP presente com pressão capilar pulmonar > 15 mmHg em repouso ou > 25 mmHg ao exercício). Escores mais elevados aumentam a chance de tratar-se de ICFEP com elevada acurácia (área abaixo da curva = 0,84 – $p < 0,001$).⁷²

Ao se avaliar diversos correlatos clínicos de disfunção diastólica (idade, gênero feminino, pressão arterial, IMC, colesterol, diabetes) encontrou-se associação de todos com a presença de disfunção diastólica por critério ajustado para idade e gênero. Ao se realizar análise multivariada dos graus de disfunção diastólica, ajustada para idade, gênero, pressão arterial, diabetes, IMC, colesterol e tabagismo, não foi encontrada associação de disfunção diastólica (independente de sua gravidade) com incidência de doença cardiovascular. Desta forma, pode-se considerar que o aumento de risco cardiovascular encontrado nos pacientes com disfunção diastólica pode ser atribuído a carga imposta pelos outros fatores de risco cardiovascular presentes⁹².

Desta forma, é incerto o papel independente da disfunção diastólica na estratificação de risco. A modificação da nomenclatura antiga de insuficiência cardíaca diastólica por ICFEP, já implica em uma redução da contribuição da DD. Além disso, as novas definições de ICFEP apoiam-se na presença de comorbidades como critérios diagnósticos, aumentando a superposição entre as entidades, e o reduzido benefício do tratamento farmacológico específico para os casos de ICFEP, sendo mais direcionado para o controle dos fatores de risco cardiovascular, também apontam para uma relevância maior das comorbidades e fatores de risco cardiovascular neste cenário.

Considerando que as comorbidades clínicas impactam em alterações estruturais do ventrículo esquerdo e em conseqüente surgimento de disfunção diastólica, recentemente está sendo discutido que fatores já poderiam ser considerados como condição já definidora da presença de DD. As recomendações

mais recentes de DD indicam que a presença de fração de ejeção reduzida já implica no seu diagnóstico e que o quadro clínico deve ser considerado na avaliação da função diastólica.⁹³ Entretanto, não há clareza tanto de qual o ponto de corte utilizar para fração de ejeção, bem como de que forma valorizar de forma padronizada a história clínica pregressa. Em estudo de Sorrentino et al., foram consideradas como doenças miocárdicas definidoras de DD a presença de hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronariana na presença de alterações segmentares de contração, estenose e regurgitação aórtica moderada, regurgitação mitral secundária ou regurgitação primária na presença de GLS reduzido.⁹⁴ Outra interpretação é a descrita por Nagueh et. al⁹⁵, o qual é o primeiro autor das principais diretrizes de DD, que considera como diagnósticos clínicos associados com DD, em pacientes com FE preservada, a presença de doença cardíaca hipertensiva, diabetes mellitus, doença renal crônica e doença arterial coronariana com alteração segmentar.⁹⁵ Esta interpretação pode ter grande impacto, pois se a simples presença destas comorbidades, mesmo sem qualquer alteração ecocardiográfica consequente, passar a ser considerada como indicativa de DD haverá ainda maior heterogeneidade nos resultados. A título de comparação, os estudos que incluíram em sua totalidade pacientes com diabetes e com insuficiência renal crônica e que obtiveram prevalência de 7,2%⁹⁶ e 31%⁹⁷ pela nova diretriz de DD teriam o aval para uma prevalência de 100% dos casos.

Desta forma, quais alterações estruturais ou mesmo variáveis clínicas devem ser consideradas para o diagnóstico de DD tem potencial de trazer grande heterogeneidade nos estudos acerca deste tema. Variabilidade como o ponto de corte para considerar disfunção contrátil do VE, ou mesmo se alteração segmentar ou redução de GLS já qualificariam, são questões ainda incertas. Da mesma forma que, caso a simples presença de comorbidade clínica seja considerada como indicativa de DD, haverá maior margem ainda para subjetividade na implementação dos critérios.

6. Disfunção diastólica nos estágios de insuficiência cardíaca

A IC pode ser classificada em estágios evolutivos, desde a presença de fatores de risco para IC (estágio A), passando por doença estrutural sem sintomas de IC (estágio B), seguido por IC sintomática (estágio C) e refratária ao tratamento (estágio D).⁹⁸ Estudo de coorte com 6118 pacientes idosos da comunidade avaliou a

prevalência dos estágios de IC. Somente 5% dos indivíduos não apresentavam fatores de risco ou doença cardíaca estrutural, 52% estavam no estágio A, 30% estágio B e os demais em estágio C. Entre os pacientes com estágio C, pelo menos dois terços apresentavam função sistólica preservada.⁹⁹

A disfunção diastólica tem relevância na gênese de sintomas de grande parte dos casos em estágio C (ICFEP e ICFER), atua em conjunto com alterações estruturais (como hipertrofia, disfunção contrátil ou doença valvar) no risco de progressão para IC sintomática (estágio B) e tem o seu surgimento e evolução baseados em fatores de risco semelhantes aos de IC (estágio A). Desta forma, autores sugerem que a disfunção diastólica seja considerada como um fator definidor de IC estágio B.¹⁰⁰ A DD está entre os fatores que se modificam antes e após o surgimento agudo de sintomas de IC.¹⁰¹

Apesar de já apresentarem valor prognóstico estabelecido, parâmetros de disfunção diastólica (e' , relação E/e' , volume atrial esquerdo) e sistólica (*strain*) ainda não estão incorporados na definição de estágio B. Entre idosos da comunidade em risco de desenvolver IC (estágios A e B) a presença de fração de ejeção reduzida encontrada foi de 9%, GLS reduzido 10% e disfunção diastólica 30%. O acréscimo destes parâmetros aumenta a informação prognóstica além da definição convencional no risco de morte ou hospitalização por IC (NRI 12,1%; [1,8-20,4]). Os novos parâmetros propostos modificaram o estágio de A para B em 14% da amostra e aumentaram a prevalência de disfunção cardíaca identificável em pacientes no estágio C. Entre os pacientes em estágio B, 58% apresentavam disfunção estrutural (hipertrofia, dilatação ou doença valvar significativa), 30% apresentavam disfunção sistólica e 57% disfunção diastólica. A alteração isolada de um destes três domínios não apresentou valor prognóstico para morte ou hospitalização por IC (HR 1,41 [0,93-2,15]), alteração em 2 domínios dobrou o risco de eventos (HR 2,34; [1,49-3,67]), aumentando ainda mais com os 3 domínios alterados (HR 6,30; [3,83-10,35]).⁹⁹

Entre indivíduos idosos com IC estágio B, os critérios de disfunção diastólica da diretriz ASE/EACVI não foram preditivos de evolução para IC sintomática (estágio C) ($p=0,31$), mas sim por critérios ajustados para a idade do estudo ARIC (HR 3,47 [1,94-6,21]).¹⁰²

Os critérios ecocardiográficos para definição de Estágio B (alteração estrutural) não estão objetivamente definidos. Idosos voluntários, com pelo menos

um fator de risco cardiovascular e fração de ejeção preservada, apresentavam alteração cardíacas estruturais assim distribuídas: hipertrofia ventricular esquerda em 13%, relação E/e' anormal 12%, anormalidade sistólica subclínica pelo GLS em 33% e 31% por aumento em átrio esquerdo. Após seguimento médio de 14 meses (492 pessoas-ano), ocorreram desfechos (morte ou surgimento de IC) em 12,4% dos casos, resultando em taxa de 104 eventos por pessoa-ano. Os 4 parâmetros foram capazes de prever eventos, mas em combinação, somente hipertrofia e GLS foram preditores independentes. O GLS foi capaz de reclassificar indivíduos com maior risco (NRI [*net reclassification improvement*] 26%; p=0,002), o que não ocorreu para os demais parâmetros (p=0,08-0,09).¹⁰³

7. Graus de disfunção diastólica e prognóstico

A presença de DD é associada com aumento significativo na mortalidade mesmo na ausência de manifestações clínicas de IC. Indivíduos com função diastólica normal apresentam risco de morte 8,3 vezes menor [3,0 – 23,1] que pacientes com disfunção diastólica leve e 10,2 vezes menor [3,3 – 31,0], que disfunção moderada a grave independentemente de fração de ejeção, idade e gênero. Entretanto esses resultados não foram ajustados para a presença de comorbidades (HAS, DM, DAC), as quais eram mais prevalentes nos pacientes com DD⁸. Acompanhamento de pacientes com função sistólica preservada, evidenciou que qualquer piora no grau de DD é associado com aumento de mortalidade.¹⁰⁴

Em pacientes ambulatoriais sem comorbidades ou fatores de risco cardiovascular, foi avaliado o valor incremental da função diastólica sobre o escore de Framingham na predição de mortalidade. Após seguimento médio de 7 anos, 6,8% dos pacientes morreram. Ajustando para idade, gênero e raça, DD foi preditor independente de mortalidade por todas as causas (HR 2,03; p =0,029), com resultado positivo mesmo após ajuste para o escore de Framingham (HR 2,73; p=0,002) resultando em NRI de 15% (p=0,029).¹⁰⁵ O impacto da disfunção diastólica pode ser comparável ao da presença de disfunção sistólica. Entre pacientes que são hospitalizados por IC, não houve diferença em termos de sintomas clínicos, qualidade de vida, taxa de rehospitalização e mortalidade em 6 meses entre os que apresentam disfunção diastólica isolada (fração de ejeção normal) e os que apresentam disfunção sistólica.¹⁰⁶

Em estudo aninhado a coorte com mais de 36 mil pacientes comparando um

grupo de pacientes com DD com indivíduos com função diastólica normal, pareados conforme idade, gênero e comorbidades, observou-se uma maior chance de ocorrência de morte nos casos com disfunção diastólica moderada (HR = 1,58; [1,2 – 2,08]) e grave (HR = 1,84 [1,29 – 2,62]) sem diferença em relação à disfunção diastólica leve (HR 1,11; [0,85 – 1,47]) nos modelos ajustados.¹⁰⁷ No estudo CHARMEs, após seguimento médio de 18,7 meses, os pacientes com disfunção diastólica leve apresentaram taxas de eventos (morte cardiovascular e hospitalização por IC) semelhantes aos com função diastólica normal, enquanto aqueles com disfunção moderada ou grave, o risco de evento foi 3,27 vezes maior (IC95% 1,14-7,56).¹⁰⁸

Em pacientes idosos, a presença de DD está associada ao desenvolvimento de primeiro episódio de fibrilação atrial não-valvar. A chance de desenvolver fibrilação atrial ao longo de 5 anos de seguimento é de 1% em função diastólica normal e de 12%, 14% e 21% em disfunção diastólica nos graus I, II e III respectivamente.¹⁰⁹ Em pacientes com IC, os graus de DD apresentaram melhor correlação com níveis de BNP ($r=0,65$) e mortalidade ($P=0,008$) do que a fração de ejeção ($r=0,44$ e $P= 0,19$, respectivamente).¹¹⁰

Dados brasileiros de pacientes hospitalizados por IC mostram que, ao se comparar os pacientes que sobreviveram com os que não sobreviveram, havia prevalência significativamente maior de disfunção diastólica grau III, presente em 69% dos casos que não sobreviveram ($p < 0,001$), sem diferença entre os grupos ocasionada pela disfunção diastólica graus I ou II.¹¹¹

Em que pese as diferenças nas populações estudadas, desfechos em interesse e heterogeneidade nos critérios para classificação, o conjunto dos resultados permite inferir um pior prognóstico nos indivíduos com os graus mais avançados de disfunção diastólica.

8. Utilização de algoritmos para categorização de disfunção diastólica

8.1 Comparação entre as diretrizes de 2009 e 2016

A identificação de DD pode ser considerada a partir da presença, isolada ou em combinação, dos diversos parâmetros ecocardiográficos associados com a função diastólica. Considerando a heterogeneidade dos critérios utilizados, em 2009 foi publicada diretriz conjunta das sociedades europeia e americana de

ecocardiografia, com o objetivo de padronizar esta classificação, implementando o uso sistemáticos dos critérios, com fluxogramas para identificação e graduação da DD.^{112,113}

Esta diretriz estabeleceu recomendações de como classificar a disfunção diastólica e como estimar as pressões de enchimento. A identificação da presença de disfunção diastólica é baseada em 3 variáveis (e' septal, e' lateral e volume atrial esquerdo) e a graduação entre os grau I, II ou III considera 5 parâmetros (E/A basal e após Valsalva, DT, E/e' média, Ar-A), conforme mostrado na figura 3. A estimativa das pressões de enchimento segue 2 fluxogramas, baseando-se inicialmente em relação E/e' para FE preservada e em relação E/A para FE reduzida. Se encontrados valores intermediários de E/e' ou de E/A , são utilizados outros parâmetros na análise (Figuras 4 e 5).¹¹²

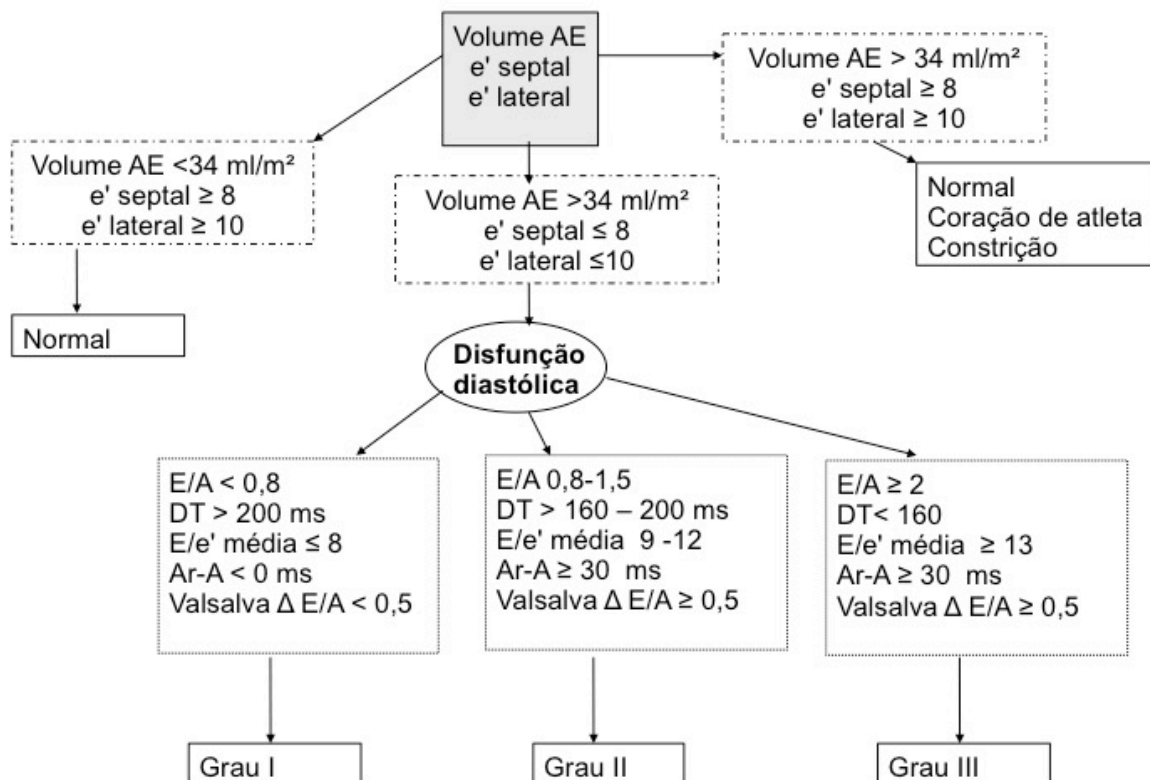


Figura 1: Fluxograma para o diagnóstico de disfunção diastólica de acordo com a diretriz de 2009.¹¹³

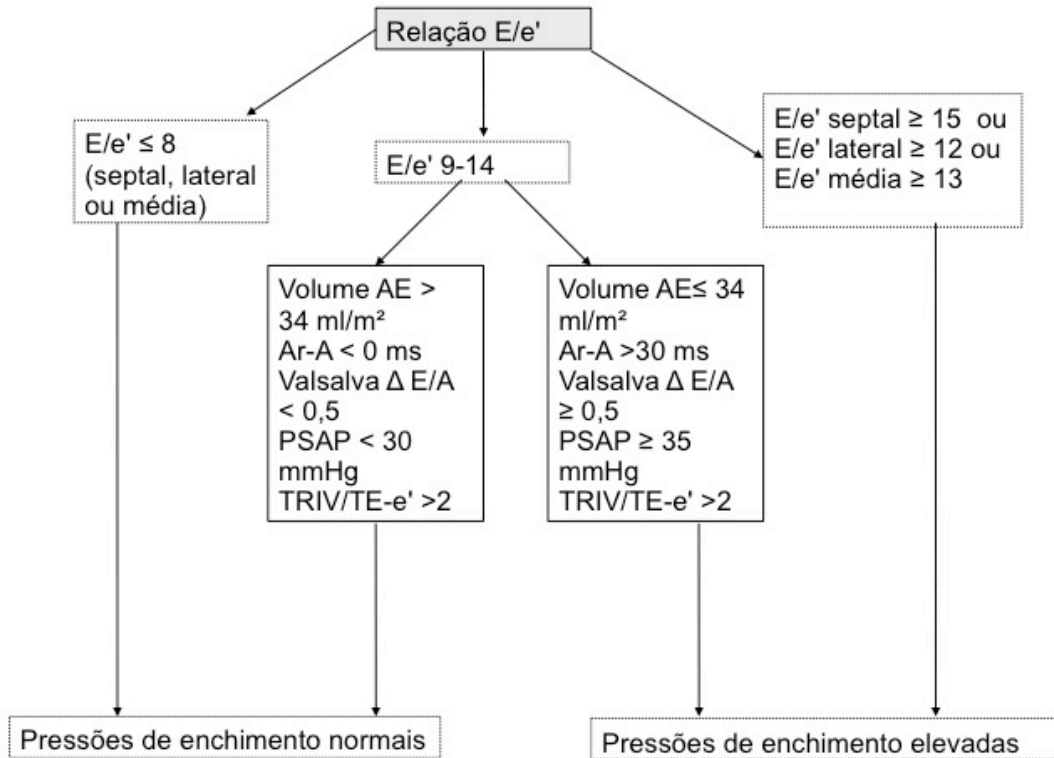


Figura 4: Fluxograma de acordo com a diretriz de 2009 para avaliação de pressões de enchimento em indivíduos com fração de ejeção preservada.¹¹³

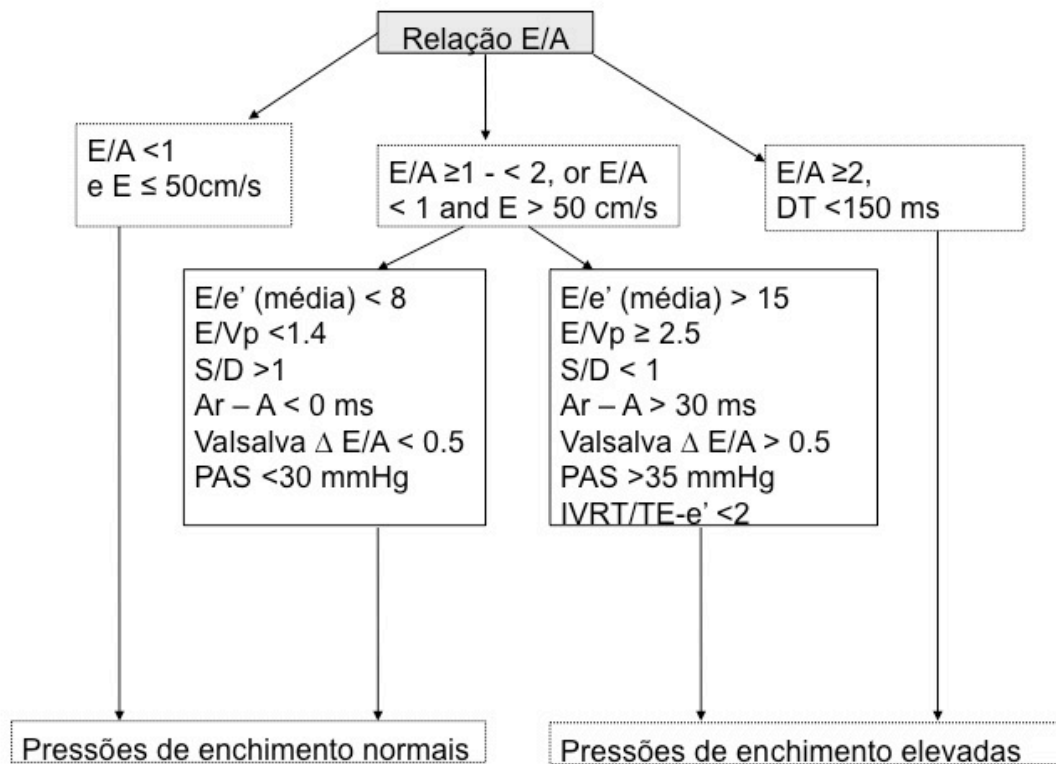


Figura 5: Fluxograma de acordo com a diretriz de 2009 para avaliação de pressões de enchimento em indivíduos com fração de ejeção reduzida.¹¹³

Desta forma, a avaliação da função diastólica pela diretriz de 2009 pode se tornar trabalhosa e complexa, já que muitos interpretaram como sendo fundamental a aferição de todos os parâmetros mencionados. Para tornar a avaliação da função diastólica mais simples e útil, em 2016 foi elaborada nova diretriz conjunta das associações americana de ecocardiografia⁹³ e europeia de imagem cardiovascular.¹¹⁴

Para identificação da presença de disfunção diastólica por esta diretriz, em pacientes com função sistólica normal, leva-se em consideração 4 parâmetros (velocidade de onda e', relação E/e' média, volume atrial esquerdo e velocidade do jato regurgitante tricuspídeo - figura 6).

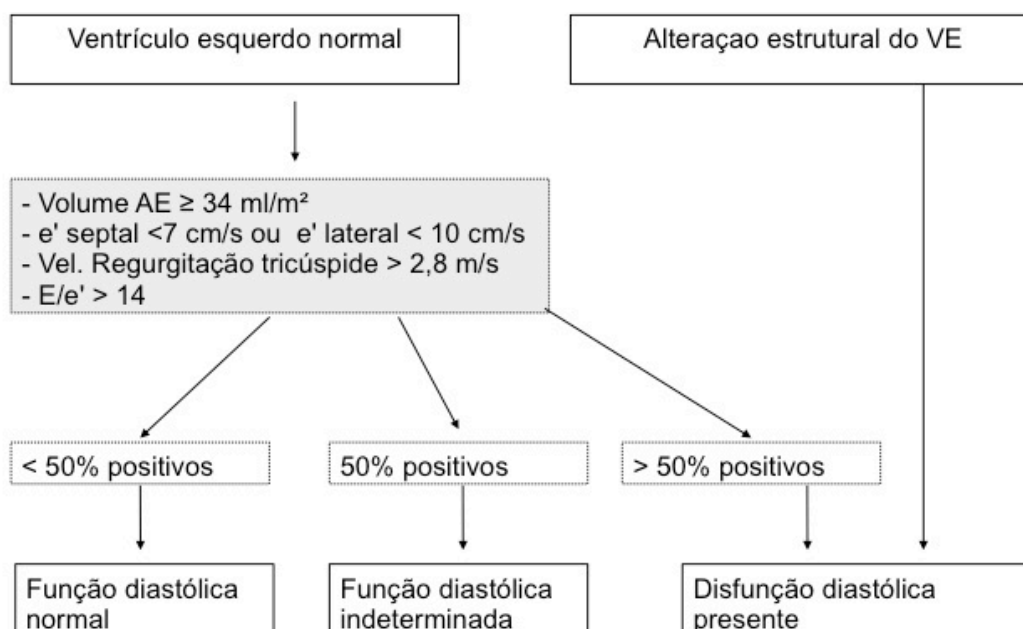


Figura 6: Fluxograma para diagnóstico de disfunção diastólica conforme a diretriz de 2016.

Pacientes com disfunção sistólica ou com doença miocárdica (alteração estrutural, mesmo sem disfunção sistólica) são considerados com disfunção diastólica, já passando para a etapa seguinte da classificação. A graduação da disfunção diastólica e a estimativa de pressões de enchimento são realizadas através de um único fluxograma que inclui relação E/A e os 3 últimos parâmetros avaliados inicialmente (figura 7).⁹³

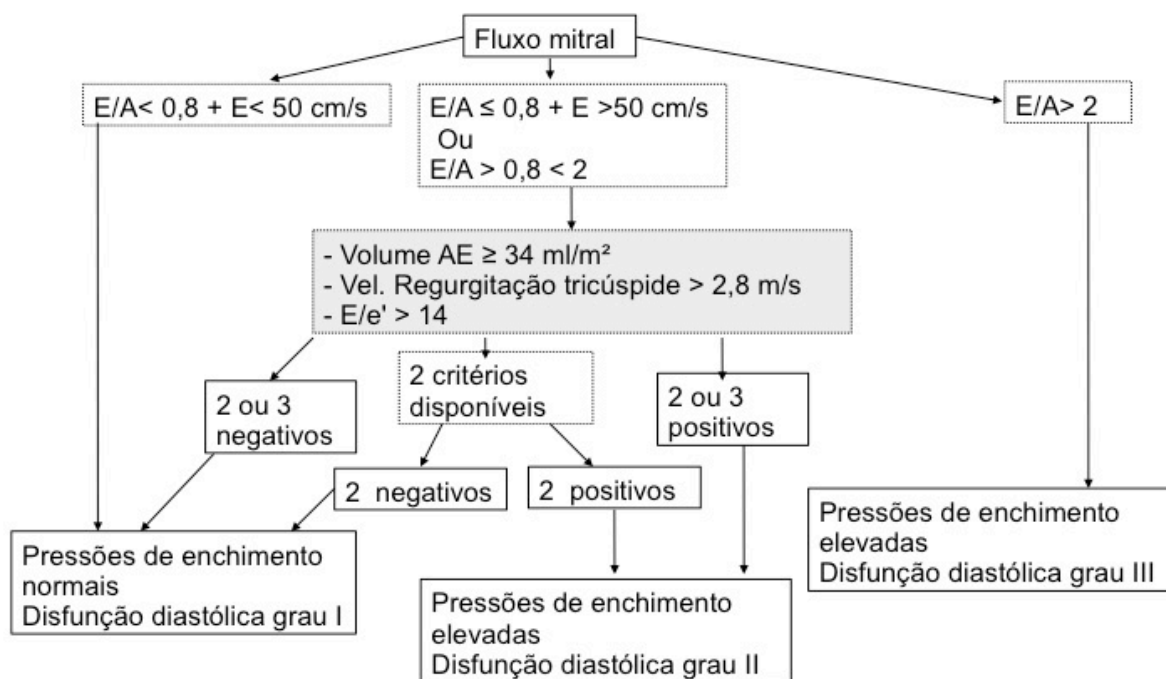


Figura 7: Fluxograma para classificação de disfunção diastólica e para estimativa de pressões de enchimento conforme diretriz de 2016.⁹³

As diferenças entre as diretrizes ocorrem desde o diagnóstico de DD, passando por sua estratificação, indo até a estimativa de pressões de enchimento. A nova diretriz além de incorporar outros parâmetros no fluxograma diagnóstico inicial (relação E/e' e velocidade de regurgitação tricúspide), deixa as velocidades de onda e' septal e lateral dentro de um único parâmetro e reduz o ponto de corte para anormalidade de e' septal de 8 cm/s para 7 cm/s. Também na abordagem inicial incorpora o conceito que alteração estrutural (doença miocárdica) implica o diagnóstico de DD. Na graduação de DD, elimina o intervalo do valor de relação E/A (entre 1,5 e 2,0) que não era atribuído a nenhum grau de disfunção (grau II entre 0,8 e 1,5 e grau III superior a 2,0) e os parâmetros ecocardiográficos que são mais difíceis de reproduzir no dia-dia do ecocardiografista (ondas do fluxo de veias pulmonares e variação de relação E/A com manobra de Valsalva). Por fim, na estimativa de pressões de enchimento, unifica a classificação em um único fluxograma (independente de fração de ejeção) também reduzindo o número de variáveis consideradas. Outra diferença marcante é que a nova diretriz, quando da ocorrência de discordância entre critérios, traz o conceito de função diastólica

indeterminada e também de disfunção diastólica presente mas em grau não classificável.

8.2 Métodos alternativos para classificação de disfunção diastólica

Considerando a complexidade das associações entre os diferentes parâmetros ecocardiográficos, recentemente testaram-se métodos analíticos baseados em análise computacional (*machine learning*) de modelos não-supervisionados, ou seja, sem a seleção de critérios a priori¹¹⁵ com o objetivo de identificar grupos homogêneos (*cluster*).

Pacientes diabéticos com FE preservada foram agrupados conforme semelhança em parâmetros ecocardiográficos (massa e diâmetros do VE indexados, *strain*, FE, relação E/A, e' septal e lateral, relação E/e'), resultando em 3 grupos: grupo 1, constituído predominantemente por homens com função sistólica e diastólica preservadas, apresentando menores índices de massa e de relação E/e' e maiores frações de ejeção; grupo 2 (mulheres idosas, hipertensas e obesas com disfunção diastólica), apresentando maiores valores de *strain* e de relação E/e' e menores valores de e'; grupo 3 (homens com hipertrofia e disfunção sistólica), apresentando maiores massas e volumes e menores valores de *strain* e FE. Em relação ao grupo 1, os grupos 2 e 3 apresentaram maior risco de morte ou hospitalização cardiovascular (p=0,049).¹¹⁶

Outro estudo obteve concordância moderada ($kappa = 0,41$; $p < 0,001$) ao comparar os casos diagnosticados com DD de maneira convencional com aqueles identificados por fenótipo ecocardiográfico semelhante (*cluster*). Para a avaliação da gravidade da disfunção diastólica, o *cluster* de alto risco foi comparado com os casos de graus II e III pela classificação convencional e o de baixo risco com os de grau I, resultando na elevada concordância de 0,619 ($p < 0,001$). A classificação por *cluster* conseguiu prever mortalidade (HR = 3,14 [1,04 – 9,46]). Já a classificação convencional não foi capaz de prever mortalidade, tanto entre os graus I e II (HR = 1,38 [0,37 – 5,20]) como entre os graus I e III (HR 0,86 [0,09-8,34]).¹¹⁵ De forma semelhante, o agrupamento baseado em valores de GLS apresenta boa correlação com alteração em parâmetros de função diastólica, evidenciando alta sobreposição.

Apesar de promissoras, essas novas abordagens ainda não estão consolidadas, não tem aplicação clínica definida, além de serem de difícil compreensão clínica, especialmente as baseadas em modelos não-supervisionados.

9. Escopo do problema: inconsistências nas definições de disfunção diastólica

A avaliação da função diastólica é item fundamental na avaliação ecocardiográfica e deve constar em todos os laudos.¹¹⁸ A prevalência de disfunção diastólica na população geral é influenciada pelas características da população, variabilidade das medidas e pelos critérios utilizados para diagnosticá-la.^{119,120}

A forma como os diferentes parâmetros são agregados influencia no diagnóstico de disfunção diastólica. Em uma mesma amostra, foi estudada a prevalência de DD utilizando 4 diferentes definições, obtendo prevalências que variaram entre 2% e 32%, com somente 8% da amostra apresentando classificação igual por todos os critérios.¹²¹ Os achados de uma revisão sistemática, que incluiu 60 estudos avaliando a presença de disfunção diastólica baseados na mesma diretriz clínica, foram interessantes. Em 17 estudos, a identificação dos casos com DD se baseou na presença de alteração em onda e' e/ou volume atrial esquerdo. Em 8 destes estudos, somente um parâmetro alterado já era considerado suficiente para o diagnóstico, em 1 eram requeridos os 3 parâmetros alterados e nos demais requeriam diferentes combinações entre eles. A título de comparação, estas diferentes interpretações foram aplicadas em uma amostra de base populacional, resultando em prevalências que variaram de 12% a 84%, conforme a definição utilizada.¹²²

Em pacientes encaminhados por suspeita de IC e que apresentavam função sistólica preservada, sem doença valvar ou fibrilação atrial, foram aplicados os diferentes critérios estabelecidos por estudos prévios para o diagnóstico de DD. Houve heterogeneidade nas prevalências encontradas conforme foram utilizados diferentes parâmetros de DD de um mesmo estudo, assim como se utilizados diferentes pontos de corte dos diferentes estudos para uma mesma variável.¹²⁰ Por exemplo, ao utilizar os pontos de corte estabelecidos por Mantero¹²³, a prevalência de DD na faixa de 70 a 79 anos variou de 4% ao ser considerado a relação E/A como critério, até 39% ao ser considerado o TRIV. Ao se comparar a prevalência de

DD somente por alteração em relação E/A na faixa de 60 a 69 anos, foi encontrada prevalência de DD de 5,3% pelo critério adotado por Mantero e de 21% com o adotado pelo estudo de Framingham.¹²⁴

O diagnóstico de DD também sofre variabilidade às custas de heterogeneidade em como os pontos de corte para anormalidade são levados em consideração. Os valores de referência podem ser considerados únicos para toda a população ou serem ajustados por faixa etária e gênero. Com pontos de corte únicos, a prevalência de DD é rara abaixo dos 50 anos, apresentando após uma elevação abrupta, resultando em anormalidade em metade dos casos entre 70 e 80 anos e em dois terços dos acima de 80 anos. Com pontos de corte ajustados, o padrão de distribuição das anormalidades se mantém estável ao longo de todas as faixas etárias, com função diastólica normal entre 60 e 70% dos casos e disfunção leve entre 10 e 20%.⁹²

Critérios baseados em pontos de corte ajustados para gênero e idade reclassificam como normais quase metade dos idosos em relação a ponto de corte único estabelecido por diretriz. Esta mudança melhora a capacidade de discriminar risco de mortalidade ou hospitalização por IC (NRI 17%, $p < 0,001$). Estes critérios ajustados foram replicados em outra população e foi encontrada função diastólica normal em 46% da amostra (3 parâmetros normais), com baixo risco de eventos (1% por ano); anormalidade em 1 ou 2 parâmetros em 49% dos casos (2,4% eventos por ano) e nos 3 parâmetros em 5% dos casos (7,5% eventos por ano).³⁷

A nova diretriz de disfunção diastólica de 2016 uniformiza e simplifica a avaliação da função diastólica. Entretanto, foi baseada em opinião de especialistas, não havendo sido estudada em termos de concordância, reprodutibilidade, acurácia e prognóstico quando publicada. Desta forma, estudos que avaliem a concordância entre as diretrizes, de que forma elas atuam na caracterização da população e que identifiquem quais fatores as diferenciam são fundamentais, tanto para sua aplicação clínica, como para o estabelecimento de quais fatores são efetivamente preditores de eventos.

IV. JUSTIFICATIVA:

Considerando a prevalência de DD na população, a relevância que ela adquire na avaliação ecocardiográfica no dia-dia e a inconsistência entre as diferentes abordagens para o diagnóstico de DD, é necessário se estudar se as diretrizes mais importantes acerca do tema são equivalentes e entender quais fatores mais impactam nos diagnósticos por cada critério.

V. OBJETIVOS:

Primário: Avaliar a concordância na prevalência de disfunção diastólica e de sua graduação conforme os critérios estabelecidos pelas diretrizes publicadas pela ASE/EACVI de 2009 e de 2016.

Secundário: Avaliar separadamente o impacto dos critérios de classificação relacionados ao Doppler e a presença de alterações estruturais no ventrículo esquerdo na distribuição das categorias de função diastólica entre as duas classificações,

VI. HIPÓTESES

HIPÓTESES OPERACIONAIS

- 1) A prevalência de disfunção diastólica em pacientes acima de 60 anos é semelhante utilizando-se os critérios da recomendação clínica de 2016 e os critérios de 2009, ambos publicados pela ASE/EACVI.
- 2) A distribuição dos graus de disfunção diastólica na população estudada é semelhante entre as recomendações de 2016 e as de 2009.
- 3) A proporção de pacientes classificados em cada categoria de função diastólica por critérios relacionados ao Doppler ou pela presença de alterações estruturais no ventrículo esquerdo é semelhante empregando os dois documentos.

VII. REFERENCIAS:

1. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA e, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949–61.
2. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA de, Almeida DR de, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1):3–70.
3. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul;111(1):29–36.
4. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct 1;22(4, Supplement 1):A6–13.
5. Jorge AL, Rosa MLG, Martins WA, Correia DMS, Fernandes LCM, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016 Feb;22(2):153–7.
6. Albuquerque DC de, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jun;104(6):433–42.
7. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008 Feb 1;29(3):339–47.
8. Redfield MM, Jacobsen SJ, John C. Burnett J, 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 Jan 8;289(2):194–202.
9. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*. 2003 Feb 1;24(4):320–8.
10. Riet EES van, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten

FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242–52.

11. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA.* 2011 Aug 24;306(8):856–63.

12. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373–94.

13. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1543–9.

14. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 21;69(11):1451–64.

15. Aziz F, TK L-A, Enweluzo C, Dutta S, Zaeem M. Diastolic Heart Failure: A Concise Review. *J Clin Med Res.* 2013 Oct;5(5):327–34.

16. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005 Apr;47(5):320–32.

17. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000 May 2;101(17):2118–21.

18. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007 Oct;28(20):2539–50.

19. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006 Apr 25;113(16):1966–73.

20. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007 Oct 1;28(20):2539–50.

21. LeWinter MM, Meyer M. Mechanisms of Diastolic Dysfunction in HFpEF: If It's

Not One Thing It's Another. *Circ Heart Fail*. 2013 Nov;6(6):1112–5.

22. O'Connor CM. HFpEF: From Early Observations to Worldwide Awareness. *JACC Heart Fail*. 2018 Aug;6(8):718–9.

23. 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 Oct 21;40(40):3297–317.

24. Panesar DK, Burch M. Assessment of Diastolic Function in Congenital Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:5.

25. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr*. 2018;16(2):55–64.

26. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):278–85.

27. Thomas JD, Choong CYP, Flachskampf FA, Weyman AE. Analysis of the early transmitral doppler velocity curve: Effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Sep 1;16(3):644–55.

28. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 15;37(4):1042–8.

29. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Calculation of atrioventricular compliance from the mitral flow profile: analytic and in vitro study. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Apr;19(5):998–1004.

30. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1933–9.

31. Akkan D, Kjaergaard J, Møller JE, Hassager C, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Prognostic importance of a short deceleration time in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008 Jul;10(7):689–95.

32. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):228–44.

33. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral Ratio of Peak Early to Late Diastolic Filling Velocity as a Predictor of Mortality in Middle-Aged and Elderly Adults: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2002 Apr 23;105(16):1928–33.
34. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JWH, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart Br Card Soc*. 2002 Feb;87(2):121–5.
35. Popović ZB, Desai MY, Buakhamsri A, Puntawagkoon C, Borowski A, Levine BD, et al. Predictors of mitral annulus early diastolic velocity: impact of long-axis function, ventricular filling pattern, and relaxation. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Nov;12(11):818–25.
36. Fukuta H, Ohte N, Wakami K, Goto T, Tani T, Kimura G. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:243735.
37. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S, Matsushita K, Konety S, Folsom AR, Mosley TH, Wright JD, Heiss G, Solomon SD. Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017 Jan 31;135(5):426–139.
38. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 15;30(6):1527–33.
39. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1788–94.
40. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 25;5(1).
41. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2357–63.
42. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: A population-based study. *J Am Coll*

Cardiol. 2005 Jan 4;45(1):87–92.

43. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients \geq 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 15;96(6):832–6.

44. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003 May 6;107(17):2207–12.

45. Almeida P, Rodrigues J, Lourenço P, Maciel MJ, Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md.* 2018 Jun;19(6):304–9.

46. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002 Dec 15;90(12):1284–9.

47. Campbell P, Drazner MH, Kato M, Lakdawala N, Palardy M, Nohria A, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011 Jul;17(7):561–8.

48. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 1999 Nov;18(11):1126–32.

49. Drazner MH, Prasad A, Ayers C, Markham DW, Hastings J, Bhella PS, et al. The relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010 Mar;3(2):202–6.

50. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography—A comprehensive review. *IJC Heart Vasc.* 2016 Sep 1;12:45–51.

51. Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, Borlaug BA, Gheorghide M, Butler J. Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: Part 1: epidemiology, pathophysiology, and definitions. *Circ Heart Fail.* 2013 Mar;6(2):344–54.

52. Dokainish H. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2015;2015:3.

53. Lam CSP, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general

population. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2663–70.

54. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119–26.

55. Mascherbauer J, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Duca F, Dalos D, et al. Presence of 'isolated' tricuspid regurgitation should prompt the suspicion of heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171542.

56. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18;69(15):1937–48.

57. Tschöpe C, Kašner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005 Nov 1;26(21):2277–84.

58. Rafique AM, Phan A, Tehrani F, Biner S, Siegel RJ. Transthoracic Echocardiographic Parameters in the Estimation of Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Patients With Present or Previous Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 1;110(5):689–94.

59. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2432–9.

60. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation*. 2007 Aug 7;116(6):637–47.

61. Frikha Z, Girerd N, Huttin O, Courand PY, Bozec E, Olivier A, et al. Reproducibility in echocardiographic assessment of diastolic function in a population based study (the STANISLAS Cohort study). *PLoS One*. 2015;10(4):e0122336.

62. Thorstensen A, Dalen H, Amundsen BH, Aase SA, Stoylen A. Reproducibility in echocardiographic assessment of the left ventricular global and regional function, the HUNT study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2010 Mar;11(2):149–56.

63. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH. Effect of Recommendations on Interobserver Consistency of Diastolic Function Evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 May 1;4(5):460–7.
64. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*. 1987 Mar 9;59(7):23C-30C.
65. Dini FL, Galderisi M, Nistri S, Buralli S, Ballo P, Mele D, et al. Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue Doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: the SPHERE study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3351–8.
66. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac Dysfunction Assessed by Echocardiographic Tissue Doppler Imaging Is an Independent Predictor of Mortality in the General Population. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2679–85.
67. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014 Dec;16(12):1301–9.
68. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):447–56.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan 1;28(1):1-39.e14.
70. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):984–91.
71. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D’hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J*. 2008 Aug;29(16):2014–23.
72. 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 Aug 28;138(9):861–70.

73. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, Freed BH, Burke MA, Shah SJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 15;112(8):1158–64.
74. Kattel S, Memon S, Saito K, Narula J, Saito Y. An effect of left ventricular hypertrophy on mild-to-moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese*. 2016 Apr;57(2):92–8.
75. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):2207–15.
76. Störk T, Möckel M, Danne O, Völler H, Eichstädt H, Frei U. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: their relation to coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995 Aug;9 Suppl 3:533–7.
77. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1996 Jul;28(1):22–30.
78. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M, Suda M. Relationship between left ventricular geometry and brain natriuretic peptide levels in elderly subjects. *Gerontology*. 2000 Apr;46(2):71–7.
79. Peterson Gail E., de Backer Tine, Contreras Gabriel, Wang Xuelei, Kendrick Cynthia, Greene Tom, et al. Relationship of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function With Cardiovascular and Renal Outcomes in African Americans With Hypertensive Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2013 Sep 1;62(3):518–25.
80. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens*. 2011;2011:495349.
81. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):334–41.
82. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006 Sep 1;92(9):1259–64.
83. Mesquita ET, Jorge AJL. Entendendo a disfunção diastólica assintomática na prática clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Jan;100(1):94–101.

84. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):777–81.
85. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215–25.
86. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338–45.
87. 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 Dec 4;359(23):2456–67.
88. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol*. 2001 Feb 15;87(4):413–9.
89. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3070–7.
90. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in Heart Failure: a Community Perspective. *Circ Heart Fail*. 2008 Jul 1;1(2):91–7.
91. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 13;59(11):998–1005.
92. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 1;7(11).
93. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 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 Off*

Publ Am Soc Echocardiogr. 2016 Apr;29(4):277–314.

94. Sorrentino R, Esposito R, Santoro C, Vaccaro A, Coccozza S, Scalamogna M, et al. Practical Impact of New Diastolic Recommendations on Noninvasive Estimation of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressures. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2019 Oct 13;

95. Nagueh SF, Abraham TP, Aurigemma GP, Bax JJ, Beladan C, Browning A, et al. Interobserver Variability in Applying American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging 2016 Guidelines for Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e008122.

96. Wan S-H, Pumerantz AS, Dong F, Ochoa C, Chen HH. Comparing the influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI diastolic function guidelines on the prevalence and echocardiographic characteristics of preclinical diastolic dysfunction (stage B heart failure) in a Hispanic population with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019 Aug;33(8):579–84.

97. Toida T, Toida R, Yamashita R, Komiya N, Uezono S, Komatsu H, et al. Grading of Left Ventricular Diastolic Dysfunction with Preserved Systolic Function by the 2016 American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations Contributes to Predicting Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med*. 2019;9(3):190–200.

98. Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Preclinical Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 11;63(5):407–16.

99. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017 Jan 17;135(3):224–40.

100. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):215–27.

101. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):17–22.

102. Coller JM, Gong FF, McGrady M, Jelinek MV, Castro JM, Boffa U, et al. Age-specific diastolic dysfunction improves prediction of symptomatic heart failure by Stage B heart failure. *ESC Heart Fail*. 2019 Aug;6(4):747–57.

103. Yang H, Negishi K, Wang Y, Nolan M, Saito M, Marwick TH.

Echocardiographic screening for non-ischaemic stage B heart failure in the community: Community detection of stage B heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Nov;18(11):1331–9.

104. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation.* 2012 Feb 14;125(6):782–8.

105. AlJaroudi WA, Alraies MC, Halley C, Menon V, Rodriguez LL, Grimm RA, et al. Incremental prognostic value of diastolic dysfunction in low risk patients undergoing echocardiography: beyond Framingham score. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013 Oct;29(7):1441–50.

106. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2004 Mar;17(3):253–61.

107. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 27;171(12):1082–7.

108. Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Systolic Function: Need for Objective Evidence: Results From the CHARM Echocardiographic Substudy–CHARMES. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 13;49(6):687–94.

109. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1636–44.

110. Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 1;95(5):603–6.

111. Poffo MR, Assis AV de, Fracasso M, Londero Filho OM, Alves SM de M, Bald AP, et al. Profile of Patients Hospitalized for Heart Failure in Tertiary Care Hospital. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017 Jun;30(3):189–98.

112. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2009 Feb;22(2):107–33.

113. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar 1;10(2):165–93.
114. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 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. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 1;17(12):1321–60.
115. Lancaster MC, Salem Omar AM, Narula S, Kulkarni H, Narula J, Sengupta PP. Phenotypic Clustering of Left Ventricular Diastolic Function Parameters: Patterns and Prognostic Relevance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;12(7 Pt 1):1149–61.
116. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 3;70(14):1704–16.
117. Omar AMS, Narula S, Abdel Rahman MA, Pedrizzetti G, Raslan H, Rifaie O, et al. Precision Phenotyping in Heart Failure and Pattern Clustering of Ultrasound Data for the Assessment of Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1291–303.
118. Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, et al. American Society of Echocardiography recommendations for quality echocardiography laboratory operations. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jan;24(1):1–10.
119. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population / CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Heart Fail*. 2009 Mar 1;2(2):105–12.
120. Petrie MC, Hogg K, Caruana L, McMurray JJV. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart Br Card Soc*. 2004 May;90(5):511–7.
121. Rasmussen-Torvik LJ, Colangelo LA, Lima JAC, Jacobs DR, Rodriguez CJ, Gidding SS, et al. Prevalence and Predictors of Diastolic Dysfunction According to Different Classification Criteria: The Coronary Artery Risk Development in Young in Adults Study. *Am J Epidemiol*. 2017 Jun 15;185(12):1221–7.
122. Selmerud J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of

definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;17(8):892–9.

123. Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C, Azzollini M, Barbier P, Beretta L, et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur Heart J*. 1995 Jan;16(1):94–105.

124. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, D'Agostino RB, Fuller DL, Lehman B, et al. Intra- and interobserver reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992 Nov 15;70(15):1341–6.

125. Bursi F, Persampieri S, Sabatelli L, Bencini C, Santangelo G, Bosotti L, et al. Diastolic dysfunction grade in acute coronary syndromes: Application of 2016 American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Int J Cardiol*. 2020 Jan 23;

126. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Dec 11;

127. Gottbrecht MF, Salerno M, Aurigemma GP. Evolution of diastolic function algorithms: Implications for clinical practice. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2018;35(1):39–46.

128. Oyvind S. Andersen, Otto A. Smiseth, Hisham Dokainish, Muaz M. Abudiab, Robert C. Schutt, Arnav Kumar, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18;69(15):1937–48.

129. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 Sep 1;18(9):961–8.

130. Sato K, Grant ADM, Negishi K, Cremer PC, Negishi T, Kumar A, et al. Reliability of updated left ventricular diastolic function recommendations in predicting elevated left ventricular filling pressure and prognosis. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:28–39.

131. Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, Singh A, Ciszek B, Kruse E, et al. Invasive Validation of the Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Filling Pressures Using the 2016 Diastolic Guidelines: Head-to-Head Comparison with the 2009 Guidelines. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):79–88.

132. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017 Feb 28;135(9):825–38.
133. 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.
134. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B, Sitges M. Differential Clinical Implications of Current Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(11):1203–8.
135. Lin T-T, Wang Y-C, Juang J-MJ, Hwang J-J, Wu C-K. Application of the newest European Association of Cardiovascular Imaging Recommendation regarding the long-term prognostic relevance of left ventricular diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):630–9.
136. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Coles KB, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley GA, et al. Diastolic Dysfunction Assessed Using Contemporary Guidelines and Prognosis Following Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(10):1127–36.
137. Oh JK, Miranda WR, Bird JG, Kane GC, Nagueh SF. The 2016 Diastolic Function Guideline: Is it Already Time to Revisit or Revise Them? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):327–35.

VIII. ARTIGO

TITLE:

The role of left ventricular structural abnormalities in the assessment of diastolic function in the elderly: large discrepancies between the 2009 and 2016 recommendations criteria

Vinícius Leite Gonzalez¹, Angela Barreto Santiago Santos^{1, 2}, Luis Eduardo Paim Rohde^{1, 2}, Murilo Foppa^{1, 2}

¹Postgraduate Program in Cardiology. School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS Brazil.

² Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brazil.

Corresponding author:

Murilo Foppa

Hospital de Clinicas de Porto Alegre - Serviço de Cardiologia

Rua Ramiro Barcelos, 2350 Office 2061

Porto Alegre – RS - Brazil

Email address: mfoppa@gmail.com

ABSTRACT:

Introduction: Diastolic dysfunction (DD) is routinely evaluated in echocardiography to support diagnosis, prognostication and management of heart failure, a condition highly prevalent in elderly patients. Clinical guidelines published in 2009, and updated in 2016, aimed to simplify and improve DD categorization, however led to heterogeneous findings.

Material and methods: In order to assess, on a high-risk population, the concordance of DD and the impact of left ventricular structural abnormalities (LVSA) in the reclassification, we evaluated consecutive elderly patients who undergone transthoracic echocardiogram in a tertiary hospital.

Results: Among 1438 echocardiograms performed in a tertiary center, 308 fulfilled inclusion criteria in patients older than 60 years (70.4 ± 7.7 years-old, 59% women). Prevalence of DD was lower according 2016 criteria (64% vs. 91%; $p < 0.001$), with 207 (67.2%) of patients changing category, indicating poor agreement between the guidelines ($\kappa = 0.21$). There were 188 (61%) patients with LVSA, which drove most of the reclassifications in 2016 Grade I DD cases. The prevalence of elevated filling pressures halved in this elderly population using the updated recommendations (20.9% vs. 39.2%; $p < 0.001$).

Conclusions: The prevalence of DD was lower applying the 2016 guidelines, with a poor agreement with 2009 guidelines in all DD grades. The role of LVSA in reclassifications was particularly evident in Grade I DD, while Doppler parameters drove reclassifications among the more severe grades. If not properly addressed,

these discrepancies may undermine the reliance on DD as a diagnostic and prognostic tool, particularly in an elderly population at higher risk of heart failure.

Keywords: Practice Guideline, Diastolic Function, Doppler Echocardiography, Left Ventricular Structural Abnormalities.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations of interest: None.

Abbreviations

AHA – American Heart Association

DD – Diastolic Dysfunction

DF – Diastolic Function

DOP – Doppler Abnormalities

EACVI – European Association of Cardiovascular Image

EF – Ejection Fraction

HF – Heart Failure

HFPEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

LA – Left Atrial

LV – Left Ventricular

LVSA – Left Ventricular Structural Abnormalities

TR – Tricuspid Regurgitation

INTRODUCTION

Echocardiography is widely used to evaluate cardiac structure and function, and the non-invasive evaluation of diastolic dysfunction (DD) has always been a cornerstone in Doppler echocardiography. The progressive understanding of the echocardiographic expression of DD pathophysiology has expanded its application not only for the elucidation of the etiology of cardiac symptoms and its repercussion, but also as a biomarker to prognosticate the risk of heart failure (HF) and cardiovascular events.

Standardization of DD criteria is paramount, as its prevalence may vary from 12% to 84% in the same sample, depending on how echocardiographic parameters are weighted.^{1,2} This led to the elaboration, in 2009 and 2016, of recommendations for assessing diastolic function, published jointly by the ASE/EACVI.^{3,4} The 2009 recommendation was considered laborious and complex by many, and led to a large proportion of patients diagnosed with mild diastolic dysfunction, particularly among the elderly.⁵⁻⁷ This is a matter of concern, as the independent prognostic value of mild DD is less consistent compared to more advanced grades.^{8,9} The 2016 guidelines assume abnormal diastolic function in the presence of depressed systolic dysfunction, myocardial disease, and left ventricular (LV) structural abnormalities, and also reorganize Doppler parameters, giving more importance to LV filling pressure estimates.

There is a large proportion of patients with pre-clinical heart failure (AHA Stage B HF)¹⁰ identified by the presence of cardiac structural abnormalities that largely overlap with DD algorithms. On the other hand, approximately half of symptomatic HF patients have preserved ejection fraction (HFPEF),^{11,12} with their

symptoms attributed to diastolic dysfunction (DD) with elevated LV filling pressures.¹³ The balance between structural and functional abnormalities is particularly noteworthy in the elderly, where HFPEF and DD are more prevalent, reaching 4.9% and 36%, respectively.⁷

The purpose of our study was to compare the concordance of diastolic dysfunction between the 2009 and 2016 ASE/EACVI guidelines classifications in an elderly population, and to investigate the impact of the inclusion of left ventricular structural abnormalities in the reclassification.

METHODS

Study population

We consecutively included the first clinically indicated transthoracic echocardiogram performed between January and February of 2017, in individuals older than 60 years-old in a tertiary general teaching hospital, that also provides ancillary exams to outpatients referred from community clinics. We excluded patients with conditions that could interfere with DD assessment (arrhythmia, mitral valve prosthesis, mitral stenosis, pacemaker, E and A wave fusion), or with incomplete echocardiographic image datasets.

Demographic and clinical data were retrospectively extracted from medical and echocardiographic reports. The presence of obesity, hypertension, diabetes and coronary artery disease was based on clinical history, medication use and physician reported diagnosis. Patients with these conditions were classified as at risk of developing heart failure (AHA Stage A HF).¹⁰

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki standards and was approved by the Institutional Review Board. Written informed consent was waived due to the retrospective nature of the data, respecting patient data privacy.

Echocardiographic analysis

Echocardiographic static and cine images were acquired with commercially available equipment (EPIQ7 and IE33, Philips Healthcare; Vivid7, GE Healthcare; and Aplio XG, Canon Medical Systems) and digitally archived in the hospital imaging system (IMPAX, AGFA HealthCare). A single investigator (VLG) reviewed all archived images of patients fulfilling enrollment criteria in a dedicated workstation (QLab3.3.2; Philips Healthcare, USA). Measurements necessary for diastolic function evaluation were performed and extracted by the investigator, blinded to the original echocardiographic clinical report. These measurements were tabulated and later classified using the 2009 and 2016 guidelines algorithms, detailed below. We defined the presence of LV structural abnormalities (LVSA) by the presence of reduced LV ejection fraction (LVEF < 52% for men and < 54% for women),¹⁴ regional wall motion abnormalities, left ventricular hypertrophy (indexed left ventricular mass < 115 g/m² for men and < 95g/m² for women)¹⁴, or concentric remodeling (relative wall thickness > 0.42).¹⁴ These are the same criteria we used to classify patients as AHA Stage B heart failure.¹⁰

Figure 1 describes the criteria used for the detection of DD. According the 2009 guidelines classification, DD was present if any of the following abnormal parameter was found (septal e' velocity < 8 cm/s, OR lateral e' velocity < 10 cm/s, OR left atrial volume index \geq 34 ml/m²). The remaining cases were classified as

normal diastolic function. According the 2016 recommendation, DD was present if the patient had any LVSA or at least 3 abnormal parameters of the flowchart. If only septal or lateral E/e' ratio was available, cut points of E/e' 15 cm/s and 13 cm/s were considered, respectively. Patients without LVSA and with only one abnormal parameter were classified as normal diastolic function. Those cases without LVSA and with 2 abnormal parameters were considered as indeterminate diastolic function.

The grading of DD severity is shown on Figure 2. According the 2009 guideline, grading was ascertained if at least 2 out of 3 parameters (E/A ratio, mitral flow deceleration time (DT) and E/e' ratio) were concordant, otherwise they were classified as DD that could not be graded. The 2016 guideline was applied with the following criteria: E/A ratio greater than 2 was defined as grade III DD; E/A ratio lower than 0.8 and E wave velocity less than 50 cm/s was defined as grade I DD. For classification of the remaining cases we considered E/e' ratio, left atrial volume and tricuspid regurgitation velocity: DD grade I if at least two were normal, DD grade II if at least two were abnormal. If only two were available and divergent, it was considered as indetermined DD. For this study purposes, we aggregated the DD classification individual criteria in two separate components: the presence of LV structural abnormalities (LVSA) and Doppler/LV filling (DOP) criteria, according to the 2016 flowchart shown in Figure 1.

The estimation of left ventricular filling pressures according to 2009 recommendations follows two separate flowcharts, based initially on E/e' ratio for preserved EF and on E/A ratio for reduced EF, considering left atrial volume or E/e' ratio for intermediate values of E/e' or E/A, respectively. By the 2016 definition, patients with grade II or III DD were considered to have elevated filling pressures.

Statistical analysis:

Demographic and echocardiographic data were described as prevalence (%) or mean and standard deviation (SD) where appropriate. Proportions of individuals within each group were compared with McNemar's test. Concordance between each guideline on the prevalence of DD (globally and among its strata) and of elevated filling pressures was compared through Cohen's Kappa coefficients. Venn-Euler diagrams were used to compare the overlapping of DD components.¹⁵ The analyses were performed using SPSS V18 (SPSS Inc. Chicago, IL.).

The sample size was estimated from a study with 100 patients that found prevalence DD of 27% and 13% according 2009 and 2016 guidelines, respectively.¹⁶ A sample of 300 patients (276 exams plus a margin of 10%), which corresponded to a two month period, was estimated to detect a similar reduction of 50% in DD prevalence with a $p = 0.05$ and a Beta = 0.8.

RESULTS

Of the 1438 consecutive echocardiograms performed during the study period, 470 were transthoracic studies in elderly patients, and 308 of these studies fulfilled the inclusion criteria (Figure 3). The studied population was 70.4 ± 7.7 years old, consisting mostly of outpatients, females, with hypertension (Table 1). Echocardiographic characteristics are detailed in Table 2. The prevalence of echocardiographic abnormalities considered for diastolic dysfunction classification is shown in Table 3. LVSA were observed in 188 (61%) patients, mostly driven by left ventricular hypertrophy.

The prevalence of DD according to the 2009 guidelines was 91% and was reduced to 64% according to the 2016 guidelines ($p < 0.001$), with a poor concordance between them ($\text{Kappa} = 0.21$; $p < 0.001$). There was an increase in the proportion of echocardiographic studies with normal diastolic function and a respective reduction in all grades of DD when applying the 2016 criteria, with 7.5% being classified as indeterminate diastolic function. Only 101 (32.8%) patients remained in the same category in both recommendations, and the distribution along each grade of diastolic function is shown in Figure 4. Differences in prevalence were due to disagreements in all individual grades, not only a downgrade of DD severity, which led to even less agreement when the grade of DD was also considered ($\text{Kappa} = 0.118$, $p < 0.001$).

The Venn-Euler diagrams in Figure 5 depict the role of LV structural abnormalities (LVSA) and Doppler/LV filling (DOP) components in DD classification, according to the flowchart shown in Figure 1. Firstly, we can notice that the prevalence of DD (black circles) is higher by the 2009 guidelines in the whole sample (grey circles). As expected by the 2009 definition, all cases were considered to have DD by the presence of DOP component (blue filling). The 2016 DOP component is less prevalent due to more restrictive cutoff for septal e' (7cm/s instead of 8 cm/s) and the inclusion of E/e' ratio and TR jet velocity. In addition, a large proportion of 2016 DD cases is defined solely by the presence of LVSA (salmon filling). If LVSA were not considered a component of DD evaluation in the 2016 guidelines, the prevalence of any grade of DD would be 32% instead of 64%. According to previous recommendations, DOP was the only and less restrictive criterion, resulting in a high proportion of DD (black circle). The recent recommendations, on the other hand, had

more restrictive DOP criterion (blue filling), resulting in a lower prevalence of DD, which were driven mostly due to LVSA (salmon filling).

Differences in component distribution are more noticeable across DD grades, as shown on Figure 6. Across 2009 criteria categories, LVSA is more frequent in the most advanced degrees of DD. Conversely, across the 2016 criteria categories, the presence of LVSA was enough to classify 97.4% of grade I DD (yellow circles), with an increasing importance of DOP in DD grades II and III (orange and red circles).

The prevalence of DOP abnormalities was lower in the 2016 document due to the stricter definition criteria. Elevated LV filling pressure prevalence was halved by the 2016 guideline criteria compared to the 2009 guidelines (20.9% vs. 39.2%, respectively; $p < 0.001$), with a greater concordance between the guidelines for this measurement (Kappa = 0.56, $p < 0.001$). Among all cases with elevated filling pressures established by the 2016 guideline ($n = 64$), only one had not been considered as such by the 2009 guideline.

DISCUSSION

In this study we demonstrated large discrepancies between the 2009 and 2016 diastolic function classifications in a sample of elderly patients. We found that DD was almost universal in the elderly using the 2009 criteria, and this prevalence reduced to 64% using the updated recommendations. Interestingly, disagreements between guidelines were scattered among all grades of DD. Roughly, the 2016 guidelines classified the less severe DD cases by the presence of LV structural abnormalities, while grades II e III DD were based on elevated filling pressures.

The reduction in DD prevalence using the 2016 guidelines was described in other studies, across a wide range of DD prevalences.^{16–19} The higher prevalence of DD found in our study is likely explained by the older age, a known determinant of diastolic dysfunction,⁵ and the high proportion of clinical comorbidities.

A strength of our study was to separately evaluate the contribution of LV structural abnormalities and of the Doppler/LV filling components in each degree of DD classification. In our study, 95% of those classified with DD by 2016 criteria would be so by the presence of LV structural abnormalities. Both LV hypertrophy and systolic dysfunction are well known independent risk factors for cardiovascular events,^{20,21} and criteria to classify patients with pre-clinical heart failure (AHA Stage B HF). This intrinsic risk could represent a misconception in the DD construct for outcome prediction, where the burden attributable to the LV structural component may not be mediated by diastolic mechanisms, thus, eventually overestimating the risk attributable to the presence of DD in an individual patient. This could be reinforced by the fact that few reports showed an increased cardiovascular risk in subjects with mild DD. The Olmsted County cohort²² showed worse cardiovascular prognosis in all degrees of DD, including abnormal relaxation/mild DD. However, it is unclear the impact of residual confounding due to other clinical comorbidities, as patients with DD had higher prevalence of obesity, hypertension, diabetes, cardiovascular disease and LV dysfunction.²² In other studies, a worse prognosis was found only for grade II and III DD, but not for grade I.^{8,9} It is noteworthy that most of this data is based on older DD classification criteria, likely impairing the generalization of these results to contemporary DD categories. However, there is growing evidence favoring the prognostic prediction properties of the 2016 updated document.^{19,23}

Our findings in DD classification are of special interest in older populations. Elderly patients have a higher risk of symptomatic HF,²² particularly HFPEF²⁴ and a high prevalence of LVSA. As such, most elderly patients would be classified both as AHA Stage B HF and Grade I DD, demonstrating how these different classifications overlaps in this population. Moreover, Doppler criteria used for the identification of elevated filling pressures in HF patients are more prevalent in older people²⁵ and sensitive to aging.²⁶ Age-adjusted Doppler criterion, instead of a single cutoff, produces a more stable distribution of DD across age groups.⁵ Under this perspective, we found that the 2016 guidelines halved the prevalence of elevated filling pressures compared to the 2009 criteria. Similar results were described in a multicenter study, which found a reduction from 35% to 15%.²⁷ In this report, the 2016 guideline criteria was more accurate compared to invasive measurements (ROC area below the curve 0.78 vs. 0.68),²⁷ a finding replicated in other studies.²⁸ This improvement in accuracy was largely due to a reduction in false-positives, as appear to be the case in our study. Moreover, the 2016 guidelines demonstrated progressive increases in LV filling pressures (10, 18 and 24 mmHg) with worsening grades of DD (I, II and III, respectively),²⁹ and a systematic review of studies with HFPEF patients found the E/e' ratio as the best predictor of filling pressures and outcomes.²⁸

It should be noted that the application of different parameters and supportive criteria are still a concern and might affect DD distribution and concordance in both guidelines. This low concordance in DD diagnosis that we found between the guidelines ($k = 0.21$) have already been identified by different investigators ($k = 0.18$ ¹⁸ and $k = 0.43$ ¹⁷).

We acknowledge that the single center nature limits the external validity of our findings, and that the cross-sectional design impaired the assessment of incident outcomes associated with the classifications. Moreover, the elevated proportion of comorbidities and structural abnormalities could limit its generalization to lower cardiovascular risk populations, however, it corresponds to the population more likely to benefit from echocardiographic information. It should be noted that all clinically requested echocardiograms were executed, recorded and interpreted by different echocardiographers, which may explain the failure to systematically include other DD measures in our analysis, as pulmonary veins' Doppler findings and mitral inflow parameters under Valsalva maneuver. On the other hand, all images were reviewed and all relevant parameters for the current analysis were measured by the investigators, blinded for the echocardiography report. This is a considerable strength of the study, as it avoided most of the variability that could be attributed to inter-reader issues and subjective judgment.

CONCLUSIONS

Our study demonstrates that DD is highly prevalent in elderly subjects irrespective of the diagnostic criteria used. However, a lower rate of diastolic dysfunction was observed applying the 2016 updated criteria compared to the 2009 recommendations, with poor agreement in all individual DD grades. Elevated filling pressure is less prevalent by the 2016 criteria but seems to be a more consistent parameter evaluated in both guidelines. Our results show the impact of incorporating LV structural abnormalities on discrepancies in DD categorization, specially at classifying grade I DD. Longitudinal studies are necessary to investigate the

independent role of the individual components, for diagnostic and prognostic purposes. If not properly addressed, these differences may undermine the scientific background supporting the widely spread use of DD as a cardiovascular prognostic tool.

Data availability: The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

REFERENCES

1. Petrie MC, Hogg K, Caruana L, McMurray JJV. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart*. 2004 May;90(5):511–7.
2. Selmerud J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;17(8):892–9.
3. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107–33.

4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 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 Apr;29(4):277–314.
5. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 1;7(11).
6. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. *Circulation: Heart Failure.* 2009 Feb 10;CIRCHEARTFAILURE.108.822627.
7. Riet EES van, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(3):242–52.
8. Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Systolic Function: Need for Objective Evidence: Results From the CHARM Echocardiographic Substudy–CHARMES. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007 Feb 13;49(6):687–94.

9. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27;171(12):1082–7.
10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
11. Jorge AL, Rosa MLG, Martins WA, Correia DMS, Fernandes LCM, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016 Feb;22(2):153–7.
12. Albuquerque DC de, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jun;104(6):433–42.
13. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539–50.

14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan 1;28(1):1-39.e14.
15. Micallef L, Rodgers P. eulerAPE: Drawing Area-Proportional 3-Venn Diagrams Using Ellipses. *PLOS ONE*. 2014 Jul 17;9(7):e101717.
16. Alekhin M, Grishin A, Petrova O. The Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography in Patients With Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiia*. 2017 Feb;57(2):40–5.
17. Sorrentino R, Esposito R, Santoro C, Vaccaro A, Cocozza S, Scalamogna M, et al. Practical Impact of New Diastolic Recommendations on Noninvasive Estimation of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Oct 13;
18. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 01;19(4):380–6.
19. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Poyatos S, Vidal B, Sitges M. Differential Clinical Implications of Current Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(11):1203–8.

20. Peterson Gail E., de Backer Tine, Contreras Gabriel, Wang Xuelei, Kendrick Cynthia, Greene Tom, et al. Relationship of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function With Cardiovascular and Renal Outcomes in African Americans With Hypertensive Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2013 Sep 1;62(3):518–25.
21. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014 Dec;16(12):1301–9.
22. Redfield MM, Jacobsen SJ, John C. Burnett J, 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 Jan 8;289(2):194–202.
23. Lin T-T, Wang Y-C, Juang J-MJ, Hwang J-J, Wu C-K. Application of the newest European Association of Cardiovascular Imaging Recommendation regarding the long-term prognostic relevance of left ventricular diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):630–9.
24. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008 Feb 1;29(3):339–47.
25. Lam CSP, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2663–70.

26. 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 Aug 28;138(9):861–70.
27. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017 Sep 1;18(9):961–8.
28. 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.
29. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Apr 18;69(15):1937–48.

FIGURES AND TABLES

Table 1. Clinical characteristics of the studied population

	N = 308
Age (years)	70.4 ± 7.7
Women	182 (58.9)
Body mass index (kg/m ²)	28.1 ± 9.8
Obesity	89 (28.8)
Hypertension	236 (77.6)
Diabetes	101 (33.2)
Coronary artery disease	77 (25.3)
AHA Stage A Heart Failure	85 (27.6)
AHA Stage B Heart Failure	188 (61.0)
Inpatients	111 (35.9)

*Data are presented as N (%) or mean ± SD.

Table 2. Echocardiographic characteristics of the studied population

	N = 308
Left ventricular diastolic diameter (mm)	49.6 ± 5.9
Left ventricular systolic diameter (mm)	32.7 ± 7.0
Interventricular septal thickness (mm)	10.0 ± 1.7
Posterior wall thickness (mm)	9.5 ± 1.6
Left ventricular mass index (g/m ²)	101 ± 30
Relative wall thickness	0.38 ± 0.07
Left ventricular ejection fraction (%)	63.5 ± 10.3
Left atrial diameter (mm)	40 ± 5.3
Left atrial volume index (ml/m ²)	33.5 ± 10.8
E/A ratio	0.9 ± 0.4
Septal e' velocity (cm/s)	5.8 ± 1.8
Lateral e' velocity (cm/s)	7.8 ± 2.5
Average E/e' ratio	11.7 ± 4.8
Tricuspid regurgitation jet present	189 (61.3)
Tricuspid jet peak velocity (m/s)	2.5 ± 0.4

*Data are presented as N (%) or mean ± SD.

Table 3. Prevalence of echocardiographic abnormalities according to 2016 criteria.

	N (%)
Left ventricular structural abnormalities (LVSA)	188 (61.0)
- Regional wall motion abnormality	51 (16.6)
- Reduced LV ejection fraction	46 (14.9)
- LV hypertrophy	135 (43.8)
- LV concentric remodeling	32 (10.4)
Reduced septal or lateral e' *	251 (81.5)
Dilated left atrium *	130 (42.2)
Increased average E/e'*	81 (26.3)
Increased tricuspid regurgitation velocity*	41 (13.3)

* Septal e' < 7 cm/s or lateral e' < 10cm/s; LA Volume index > 34 ml/m²; E/e' ratio > 14; TR velocity > 2.8 m/s.

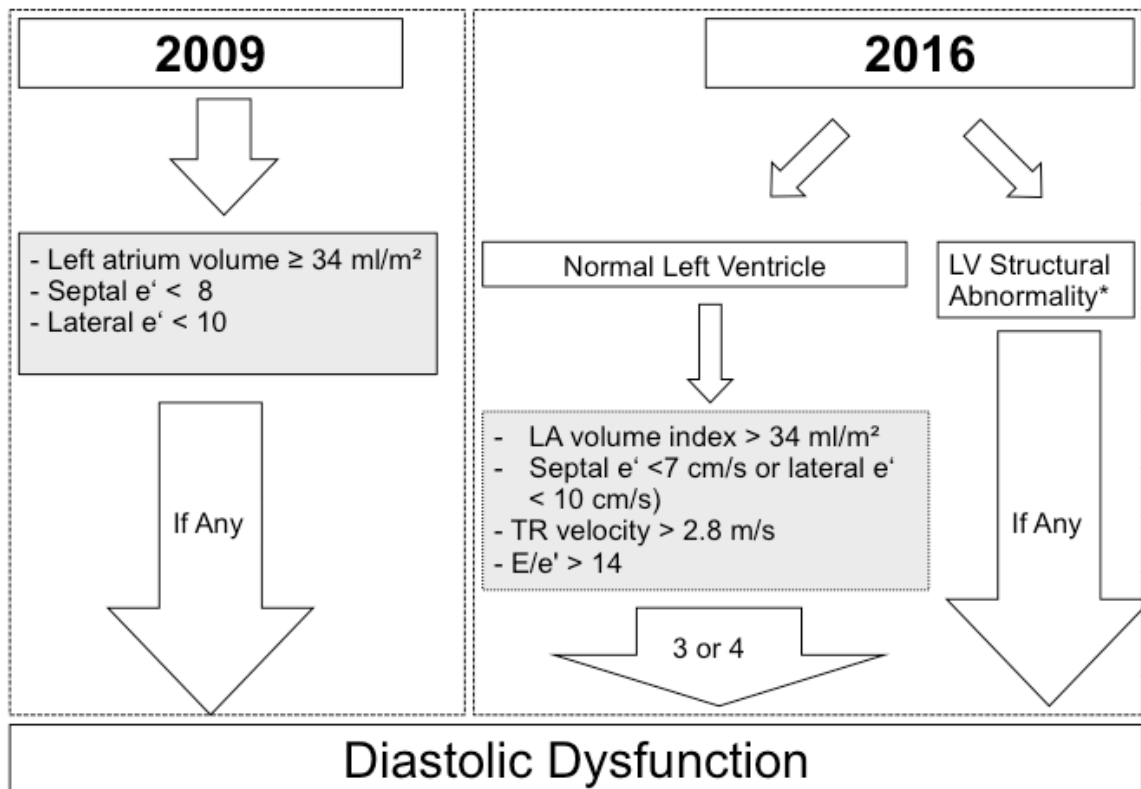


Figure 1. Criteria for diastolic dysfunction diagnosis according the 2009 and 2016 guidelines. LV, left ventricular; LA, left atrial; TR tricuspid regurgitation.* Left ventricular structural abnormalities (LVSA): Wall motion abnormalities, reduced ejection fraction ($EF < 52\%$ in men or $< 54\%$ in women), LV hypertrophy ($> 115\text{g/m}^2$ in men or $> 95\text{g/m}^2$ in women), or concentric remodeling ($RWT > 0.42$).

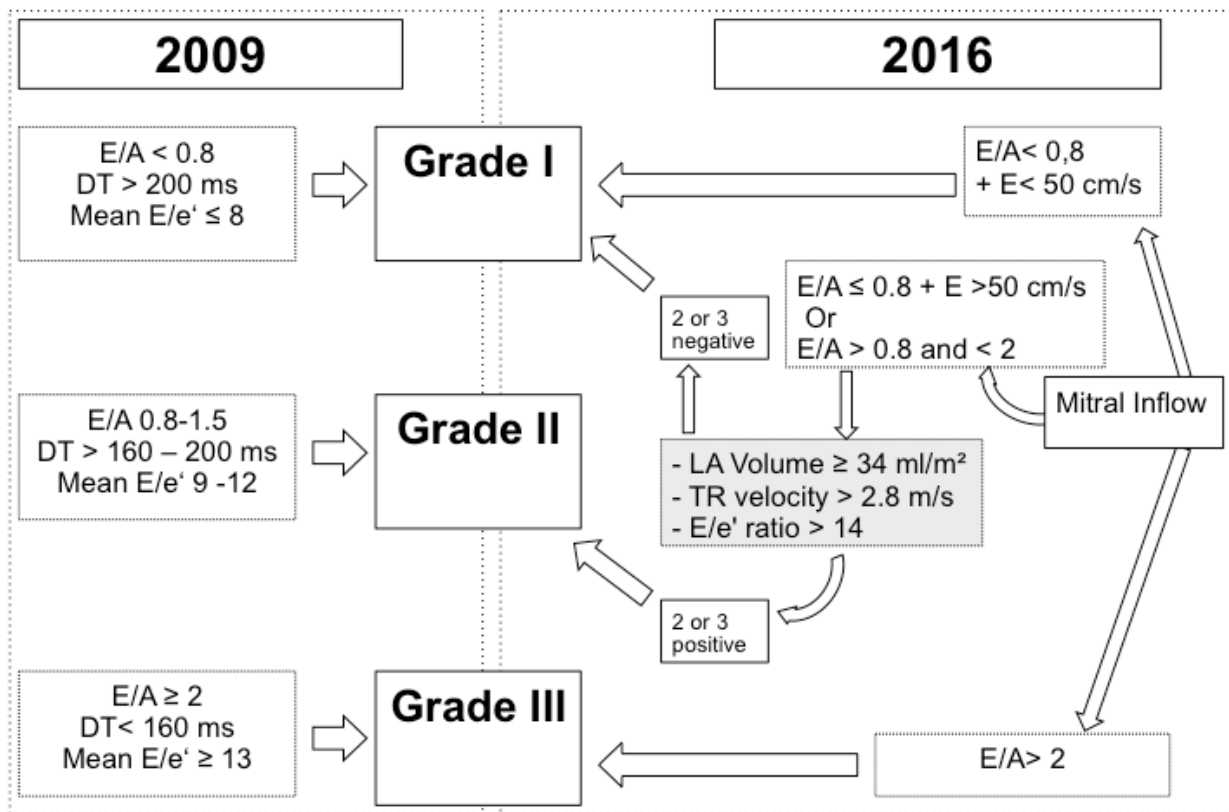


Figure 2. Grading of DD according to the 2009 and 2016 guidelines criteria.

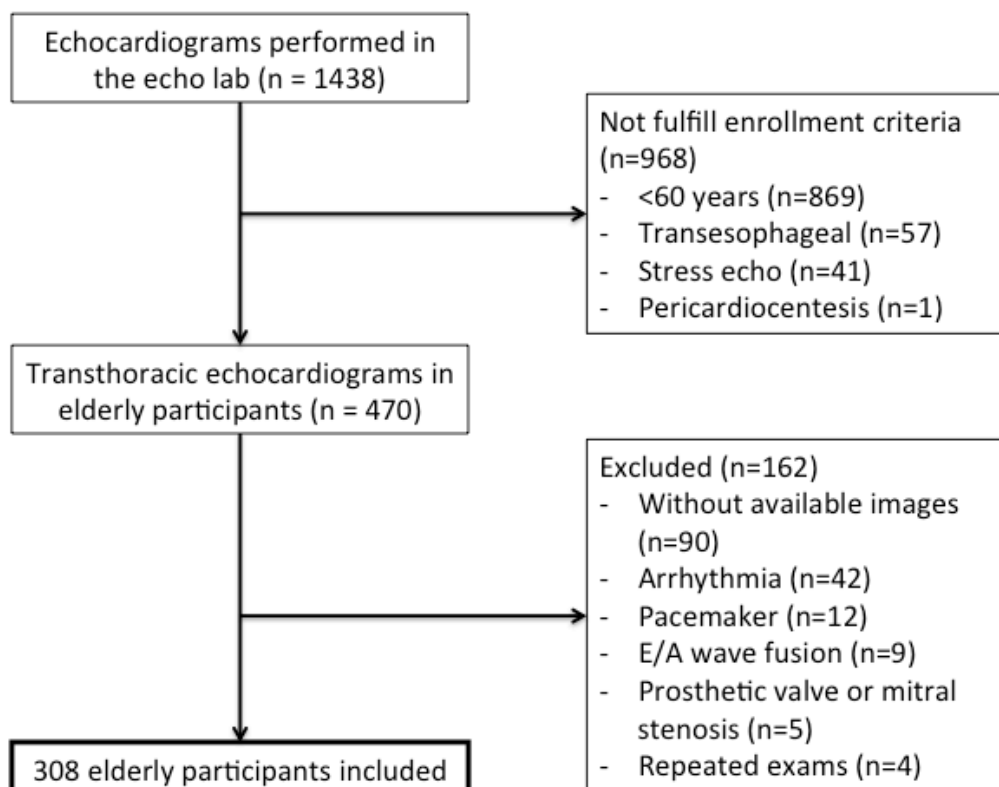


Figure 3. Flowchart of participants included in the study.

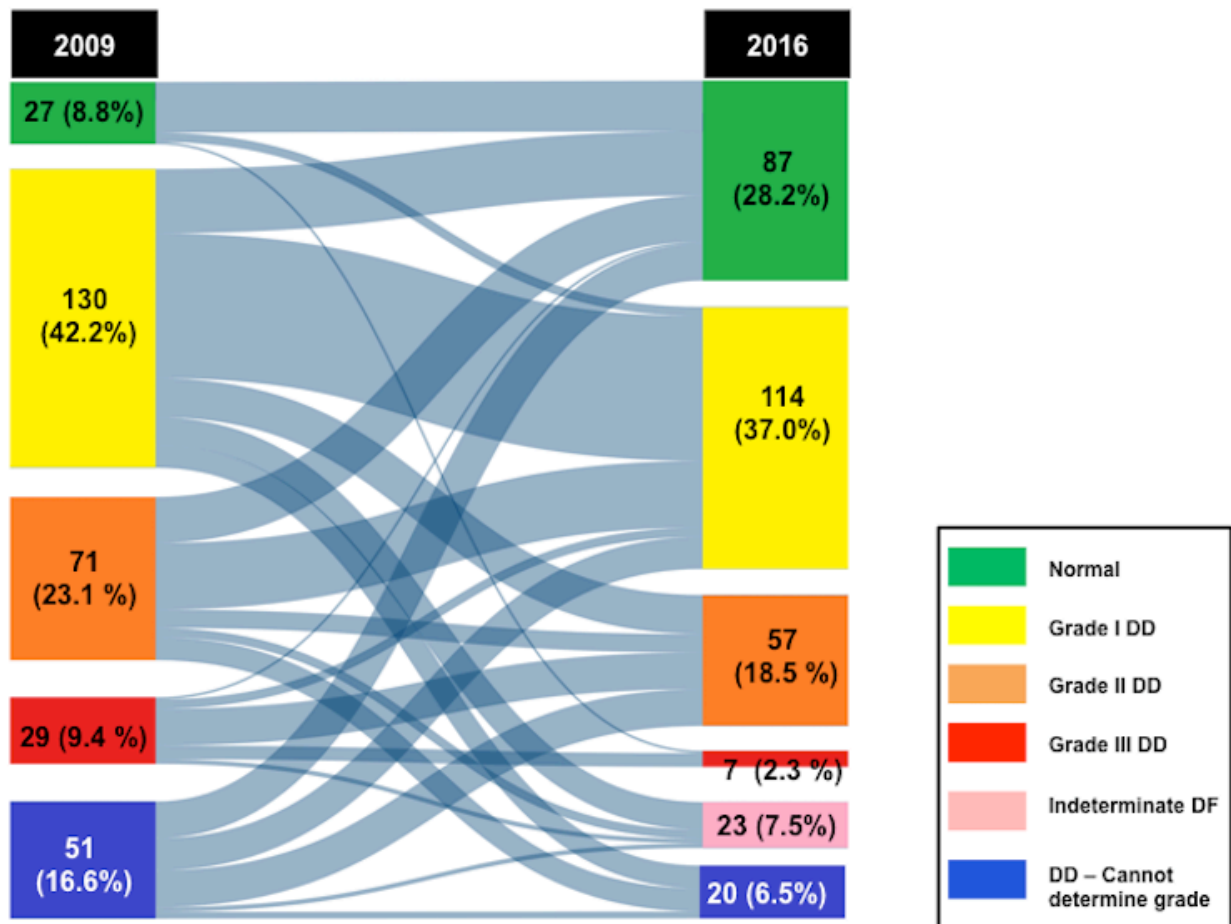


Figure 4. Prevalence N (%) of DD grades according to the 2009 guideline and its reclassification according to the 2016 recommendations. DD, diastolic dysfunction; DF, diastolic function.

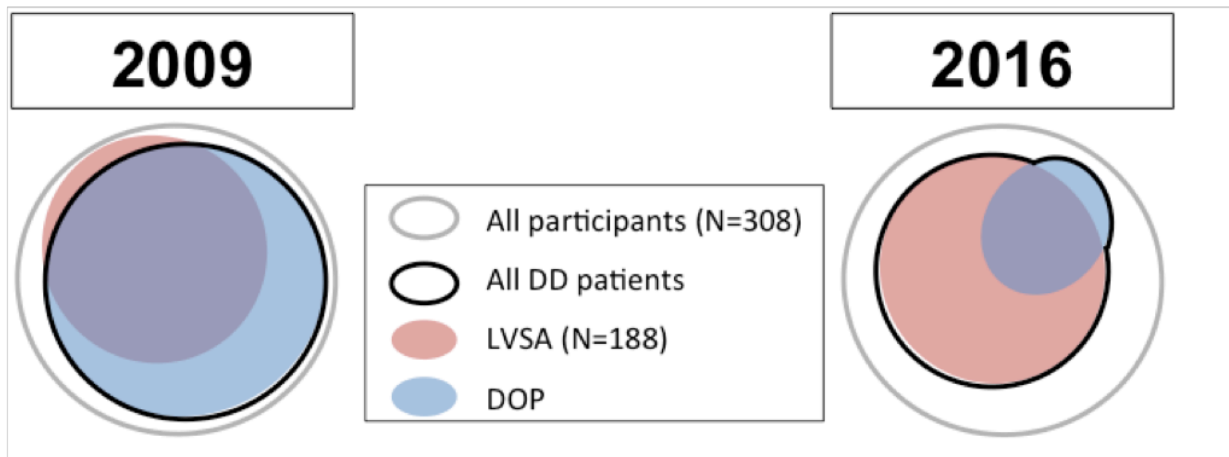


Figure 5. Prevalence of Doppler (DOP) and left ventricular structural abnormalities (LVSA) components on the diagnosis of diastolic dysfunction (DD) according to 2009 and 2016 criteria.

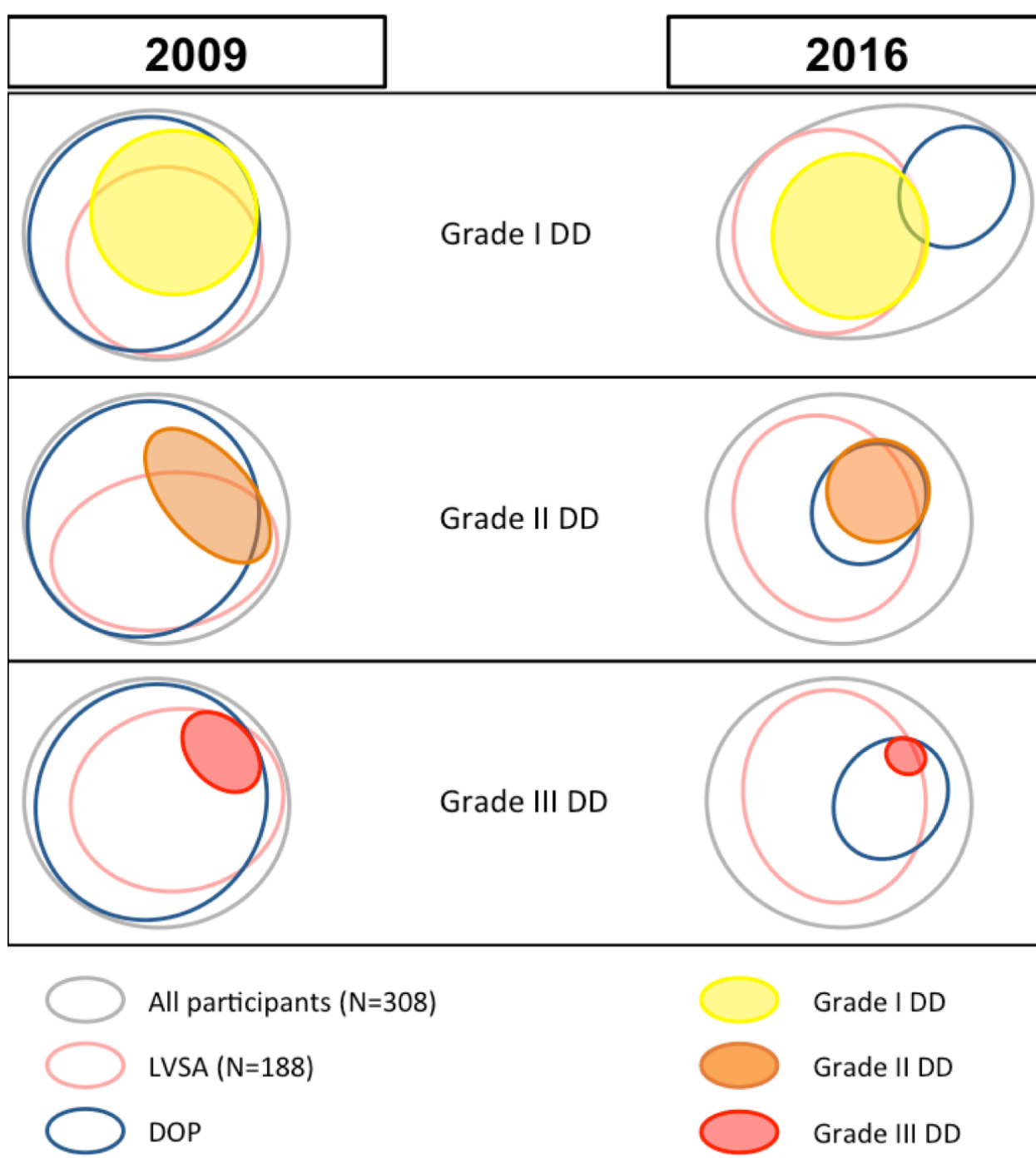


Figure 6. Contribution of left ventricular structural abnormalities (LVSA) and Doppler (DOP) along DD grades. DOP criteria of 2009 resulted in a larger number of patients in all degrees of DD. LVSA are constant between guidelines representations, and played a decisive role especially in grade I DD of the new recommendations, in which virtually all cases were diagnosed exclusively by these abnormalities, with

DOP impacting grades II and III. Doppler abnormalities cutoffs for 2009 or 2016 criteria are detailed on Figure 1.

IX. CONCLUSÃO:

As diretrizes de avaliação da função diastólica apresentam baixa concordância. A nova diretriz reduz a prevalência de pacientes com DD em todos os seus graus, porém há uma grande reclassificação de pacientes entre elas. A diretriz mais recente é mais específica na identificação de pacientes com elevadas pressões de enchimento. A presença de alterações estruturais traz grande impacto no diagnóstico de DD pela nova diretriz, especialmente no grau I e sua incorporação é responsável por grande parte da heterogeneidade entre as diretrizes.

X. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A nova diretriz de função diastólica surge com a intenção de simplificar a avaliação e consegue maior concordância inter-examinador do que a diretriz antiga,¹²⁵ independentemente do nível de experiência do examinador.⁹⁵ Contudo, ela não pode ser considerada uma mera simplificação do algoritmo prévio, visto que sua aplicação traz resultados diferentes entre elas, eliminando casos que seriam considerados com DD, por pontos de corte mais restritos e por incorporação de parâmetros ecocardiográficos adicionais ao fluxograma inicial, mas acrescentando casos por alterações estruturais do VE. Os resultados encontrados em nosso estudo corroboram os demonstrados em outras populações em que se constatou uma baixa concordância entre as diretrizes e uma redução nos casos de disfunção diastólica com a implementação dos novos critérios.^{94,96,126,127} Além disso mostramos que esta baixa concordância ocorre às custas da elevada reclassificação dos casos entre as diversas categorias de DD.

Mostramos melhor concordância na identificação dos casos com elevadas pressões de enchimento. Estudos comparativos com medidas invasivas evidenciaram melhor acurácia em identificar os casos com elevadas pressões de enchimento pelos novos critérios.¹²⁸⁻¹³³ Este achado está alinhado ao nosso resultado, que mostrou que os critérios de 2016 atuam restringindo os casos entre aqueles que já seriam assim considerados pela diretriz prévia, o que implica em uma maior especificidade. Nosso trabalho, pelo seu delineamento, não possui capacidade de avaliar valor prognóstico, entretanto, novos estudos já mostraram maior capacidade da nova diretriz na predição de eventos cardiovasculares maiores em diferentes cenários como insuficiência cardíaca^{134,135}, cardiopatia isquêmica^{125,136} e insuficiência renal em diálise.⁹⁷

A nova diretriz traz vantagem em relação à prévia ao deixar mais objetiva a interpretação dos parâmetros ecodopplercardiográficos. Entretanto, deixa incerta e abre margem para subjetividade a aplicação do critério de alterações estruturais como parte do diagnóstico de DD. Para minimizar esse viés, optamos por definir claramente quais alterações estruturais consideradas para diagnóstico, incluindo somente anormalidades diagnosticáveis ao próprio exame ecocardiográfico. Da mesma forma que o encontrado em nossa análise, a adoção deste critério pode fazer dobrar a prevalência de DD pela nova diretriz.⁹⁴ Por ser ainda controverso, publicação recente propõe retirar as alterações estruturais do fluxograma e iniciar com a avaliação das pressões de enchimento.¹³⁷ Nosso trabalho inova ao discutir o papel que as alterações estruturais do ventrículo esquerdo acarretam ao diagnóstico de DD pela diretriz mais recente, especialmente por mostrar o diferente impacto que elas trazem ao longo dos graus de disfunção diastólica. Mostramos em nosso trabalho que o conjunto de alterações ecodopplercardiográficas tem maior impacto nos graus mais avançados de DD. Assim, o grau I de DD parece ser o mais heterogêneo entre as diretrizes, atribuído especialmente às custas da presença isolada de alterações estruturais do VE. É necessário que estudos prognósticos identifiquem como as comorbidades e anormalidades do VE impactam isoladamente neste contexto.

As alterações estruturais apresentam elevada contribuição no diagnóstico de DD pela nova diretriz. Ainda é incerto se a melhora na predição prognóstica das novas recomendações é pela combinação dos novos parâmetros considerados ou se o risco se deve apenas a carga imposta pelas alterações estruturais e

comorbidades presentes, questionando a própria utilidade da disfunção diastólica neste cenário, se ela acrescenta risco independente ou se é um mero marcador de risco associado a outros fatores. O conjunto dos estudos neste tema é que poderá balizar o planejamento e implementação de futuras diretrizes. Novas tecnologias como inteligência artificial e o agrupamento de indivíduos a partir da detecção de padrões ecocardiográficos (“*cluster analysis*”) têm potencial para revolucionar a forma como o ecocardiograma pode diagnosticar e definir prognóstico no contexto de disfunção diastólica. Assim, sabendo como os parâmetros ecocardiográficos agregam informação prognóstica independente é que poderão ser pensadas novas diretrizes para utilização da função diastólica na prática clínica.