

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
– PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM CARDIOLOGIA -

PAULO VICTOR GUIMARAES PORTO

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESCORE DE RISCO HFPEF
E STRAIN ATRIAL ESQUERDO. UMA AVALIAÇÃO
OBSERVACIONAL E PROSPECTIVA.**

VITÓRIA - ES

2020

PAULO VICTOR GUIMARAES PORTO

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESCORE DE RISCO HFPEF
E STRAIN ATRIAL ESQUERDO. UMA AVALIAÇÃO
OBSERVACIONAL E PROSPECTIVA.**

Monografia apresentada ao Hospital Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Cardiologia.

Orientador: Dr. Patrick Ventrorm Costa

VITÓRIA
2020

**A ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESCORE DE RISCO HFPEF E STRAIN ATRIAL
ESQUERDO. UMA AVALIAÇÃO OBSERVACIONAL E PROSPECTIVA**

PAULO VICTOR GUIMARÃES PORTO

Monografia submetida ao Programa de Residência Médica de **CARDIOLOGIA** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo - como requisito para a conclusão do Programa de Residência Médica em **CARDIOLOGIA**.

Aprovado em 19 de fevereiro de 2020.

Dr. Patrick Ventorim Costa
Orientador

Dr. Fabricio Thebit Bortolon
Membro Da Banca

Dr. Fernando Luiz Torres Gomes
Membro da banca

DEDICATÓRIA

Dedico a minha família fonte de incentivo nesta caminhada, e a todos os meus amigos professores e hoje colegas, que me orientaram no meu caminho profissional. Essa conjuntura de fatores me fez seguir e conseguir meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela sua ação insidiosa e presente em minha vida. A meus pais, irmãos e esposa, para quem sempre me volto, em meus atos. Aos meus amigos e colegas profissionais pelo conhecimento repassado, experiências vividas e gentileza no acolhimento nos momentos difíceis.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença de progressivo impacto que de forma crescente aumenta a sua incidência na população mundial atingindo cerca de 23 milhões de pessoas. No Brasil em 10 anos (1996 – 2016) houveram 593.546 óbitos e 2,4% dos pacientes IC que internam, evoluem para óbito. Dentre as apresentações a insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) alcança cerca de 50% de sua prevalência e estimado crescimento de 10% na próxima década. Parâmetros mais objetivos de avaliação de risco de tal condição são necessários. O escore HFPEF condiciona fatores clínicos ao risco de ICFEP. Paralelamente a avaliação do Strain atrial tem demonstrado associação a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE).

OBJETIVO: Associar os valores de Strain Atrial, pelo método *Speckle Tracking*, com os do escore HFPEF e a avaliação diastólica segundo a associação americana de ecocardiografia (ASE), naqueles pacientes que mantinham dispnéia sem outros motivos conhecidos para possuí-la. **METODOLOGIA:**

Estudo analítico observacional e prospectivo, composta de uma análise descritiva. Foram selecionados 259 pacientes, já agendados eletivamente no serviço de ecocardiografia do hospital das clínicas (HUCAM), com queixa de dispnéia. Foram definidos previamente critérios de exclusão baseando – se em possível associação ao sintoma em questão. Deste modo 156 pacientes foram excluídos e 103 incluídos.

RESULTADOS: A dispnéia foi mensurada em moderados esforços, em 88,3% dos casos. A média do valor absoluto de pontuação no escore HFPEF foi de 2,49 pontos, e do strain de 36%. Foi encontrada correlação estatística entre estas variáveis. Este coeficiente tem fraca correlação e é negativo, ou seja, à medida que o Strain aumenta, o escore dos pontos de ICFEP diminui e os pacientes com função diastólica normal apresentavam maior valor médio do strain. **DISCUSSÃO:** A avaliação do strain atrial para complementação diagnóstica na suspeita de insuficiência cardíaca já é uma realidade. Prever que novos consensos o indicarão neste contexto é de bom senso. Além de que utilizar o escore HFPEF é prático, confiável e relevante em demonstrar quais variáveis são mais importantes em um universo de fatores de risco para ICFEP.

CONCLUSÃO: A associação do strain atrial, disfunção diastólica e pontuação no escore HFPEF existe e pode ser aplicável.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure (HF) is a progressive impact disease that increasingly increases its incidence in the world population reaching about 23 million people. In Brazil in 10 years (1996 – 2016) there were 593,546 deaths and 2.4% of the HF patients who are hospitalized, progress to death. Among the presentations, preserved ejection fraction heart failure (ICFEP) reaches about 50% of its prevalence and estimated growth of 10% in the next decade. More objective parameters of risk assessment of such condition are necessary. The HFPEF score predicts clinical factors for the development of HFPEF. In parallel, the evaluation of atrial Strain has shown an association with diastolic dysfunction of the left ventricle (LV). **OBJECTIVE:** To associate the values of Strain Atrial, by speckle tracking method, with those of the HFPEF score and diastolic evaluation according to the American association of echocardiography (ASE), in those patients who maintained dyspnea without other known reasons for own it. **METHODOLOGY:** Observational and prospective analytical study, composed of a descriptive analysis. One hundred fifty nine patients was selected, already scheduled electively in the echocardiography service at the university (HUCAM), complaining of dyspnea. Exclusion criteria based were previously defined – whether in possible association with the symptom in question. Thus, 156 patients were excluded and 103 included. **RESULTS:** Dyspnea was measured in moderate efforts in 88.3% of the cases. The average score mean in the HFPEF score was 2.49 points, and the strain was 36%. A statistically significant correlation was found between these variables. This coefficient has a weak correlation and is negative, that is, as the Strain increases, the score of the ICFEP points decreases. In addition to associating the normal diastolic function, with a higher average strain value. **DISCUSSION:** Evaluation of atrial strain for diagnostic complementation in suspected heart failure is already a reality. Predicting what new consensus will indicate in this context is common sense. In addition to using the HFPEF score it is practical, reliable and important in demonstrating which variables are most important in a universe of risk factors for ICFEP. **CONCLUSION:** The association of atrial strain, diastolic dysfunction and punctuation in the HFPEF score exists and may be applicable.

LISTA DE GRÁFICOS/TABELAS

Gráfico 1	Descrição percentual dos pacientes excluídos
Tabela 1	Caracterização da amostra: estatísticas descritivas das variáveis métricas.
Tabela 2	Caracterização da amostra: Números absolutos e percentuais.
Tabela 3	Caracterização da amostra: Números absolutos e percentuais.
Tabela 4	Resultados da correlação entre “Strain” e “Pontos de ICFeP”.
Tabela 5	Resultados da correlação entre “Strain” com Idade, IMC e Volume Atrial Esquerdo.
Tabela 6	Estatísticas descritivas do Strain segundo as variáveis testadas e resultados dos testes de comparação.
Tabela 7	Resultados do teste de normalidade (p-valores) para o Strain.
Tabela 8	Estatísticas descritivas da pontuação segundo o HFPEF e as variáveis testadas e resultados dos testes de comparação.
Tabela 9	Resultados do teste de normalidade (p-valores) para a pontuação HFPEF.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Ficha de avaliação inicial do protocolo de pesquisa
- Figura 2** Escore HFPEF
- Figura 3** Gráfico de dispersão entre as variáveis HFPEF e Strain.

LISTA DE ABREVIATURAS

MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
ICFEP	Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada
IC	Insuficiência Cardíaca
ECOTT	Ecocardiograma
ECOTE	Ecocardiograma Transesofágico.
AE	Atrio esquerdo
VE	Ventrículo Esquerdo
HFPEF	Escore mneumônico: H ipertension; F ibrilation atrial; P ulmonar hipertension; agE ; F illing pressure.
ASE	American Society of Ecocardiography (Sociedade americana de ecocardiografia)
ERP	Espessura Relativa da parede
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
CATE	Cateterismo Cardíaco
BNP	Peptídeo natriurético Atrial

SUMÁRIO

Introdução	12
STRAIN DO ÁTRIO ESQUERDO/MÉTODO SPECKLE TRACKING.....	15
ESCORE DE RISCO HFPEF	16
Objetivo	17
Metodologia	19
Metodologia Estatística	23
Resultados	25
Discussão	35
Conclusão	39
Referências	40

1- INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma doença de progressivo impacto que de forma crescente aumenta a sua incidência na população mundial. No mundo a síndrome, mantém – se como grave condição afetando cerca de 23 milhões de pessoas¹⁰. Ao se considerar sobrevida, em 5 anos pode chegar a 35%, variando entre as faixas etárias, condição atual da doença e terapêutica oferecida. Cada vez mais se identifica esse perfil de pacientes que é o de possuir outras comorbidades associadas¹⁰. No Brasil em 10 anos (1996 – 2016) houve 593.546 óbitos associados a condição de insuficiência cardíaca e 12,4% dos pacientes IC que internam, evoluem para óbito¹. Projetar o prognóstico destes pacientes é desafiador. A prevalência da doença cardiovascular na população brasileira e mundial, além do envelhecimento populacional se confluem em incrementar o número da estatística supracitada. Dados do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) já encontram associação direta entre hipertensão arterial e diabetes na incidência da IC, a macroalbuminúria como preditor independente de morte, além do aumento do uso de quimioterápicos (QT) para neoplasias malignas e consequente risco de cardiomiopatia induzida por alguns destes fármacos².

Na insuficiência cardíaca há a possibilidade de apresentação aguda e crônica. A primeira se associa normalmente a condições de urgência, principalmente isquêmicas³. A segunda a diversas condições patológicas entre elas: cardiomiopatias restritivas, infiltrativas, hipertróficas, dilatadas, isquêmicas, entre outras³. Em ambas as situações são necessárias controle clínico, laboratorial e ecocardiográfico ambulatorial ou hospitalar, rigoroso. Esta condição é motivo de impacto em uma macrovisão econômica e social, além no âmbito individual na diminuição da qualidade de vida.

As apresentações variam. Podem cursar com três apresentações ecocardiográficas de acordo a mensuração da fração de ejeção do

ventrículo esquerdo. Reduzida quando $< 40\%$; Intermediária, quando se encontra entre $\geq 40\%$ e $< 50\%$ e preservada quando $\geq 50\%$ ³.

A condição de fração de ejeção reduzida possui cerca de 20 anos de estudos em cima de novas drogas, condutas não farmacológicas e reabilitação cardíaca com resultados que mudaram a evolução do curso natural da doença, favoravelmente. Diferentemente da insuficiência cardíaca de FEVE preservada (ICFEP), que ainda se mantém como condição de maior complexidade diagnóstica e manejo terapêutico^{3,7,8}.

A ICFEP é uma condição patológica que se apresenta normalmente como uma síndrome edemigênica e critérios clínicos para IC. Possui fração de ejeção acima de 50%, características de disfunção diastólica no ecocardiograma, cateterismo de câmaras direitas evidenciando aumento de pressões em tempo diastólico (PD2) aliado a elevação de BNP e NT-pro BNP, como parâmetros laboratoriais^{3,7}. Do ponto de vista epidemiológico tem importante impacto cotidiano nas apresentações da insuficiência cardíaca, alcançando cerca de 50% de sua prevalência e estimado crescimento de 10% de crescimento na próxima década⁸. A incidência aumenta com a idade existindo a relação 20/1.000 pessoas na faixa de 60 a 65 anos e 80/1.000 pessoas nos acima de 85 anos³. Mantém importante morbidade e mortalidade em 6,3% ao ano naqueles com apresentação crônica³. Esses números podem ser maiores ao associarmos o cenário latino americano quanto a características sociais e econômicas, baixo investimento no setor da saúde e grau de escolaridade populacional. A fragilidade se apresenta na desproporcional relação entre o acesso à serviços de saúde, condição terapêutica e seu sucesso³.

A dispnéia se apresenta como prevalente sintoma daqueles que possuem ICFEP⁷. A dificuldade diagnóstica gira em cima do desafio de associa-los, já que existe muitas outras etiologias para esta condição. Apresentações pulmonares, metabólicas, neurológicas e até mesmo cardiogênicas em outro contexto, devem ser investigadas⁷. Se sabe que há um grupo de pacientes que epidemiologicamente se associam mais a ICFEP. Os

últimos registros epidemiológicos se apresentam com média de idade de 70 anos. A hipertensão em cerca de 70% dos casos, diabéticos em 30% destes, doença arterial coronária em 44%, fibrilação atrial em cerca de 30% assim como elevação do índice de massa corpórea em $> 30\text{kg/m}^2$.^{2,5}

O diagnóstico de ICFEP ainda se mantém desafiador no cotidiano do clínico portanto, necessita de auxílio de exames de imagem. O ecocardiograma é importante nesta propedêutica inicial: Exame inócuo, fácil acesso e traz impacto no diagnóstico e propedêutica. Permanece dentre os critérios diagnósticos a informação de fração de ejeção maior ou igual a 50%, porém a ausência de disfunção de VE não permite o diagnóstico de ICFEP, somente afasta naquele momento ICFER. Portanto na prática, entender a possibilidade da ICFEP é considerá-la uma condição de exclusão.

No ecocardiograma transtorácico (ECOTT), a função diastólica se resulta da interação do relaxamento ventricular, complacência atrial e ventricular, condições de pré e pós carga, pressões atriais e ventriculares, interdependência ventricular, morfologia e função pericárdica, além de ritmo e frequência cardíaca. A curva bifásica do fluxo diastólico mitral é analisado e dividido entre onda A (contração atrial) e E (fase de enchimento rápido). Quando identificadas são correlacionadas aos parâmetros acima citados, para a interpretação de diferentes graus de disfunção, além da integração com parâmetros do Doppler tecidual para cálculo da relação E/e' , do volume atrial esquerdo e do pico de velocidade do refluxo tricúspide.⁷

1.2 STRAIN DO ÁTRIO ESQUERDO/MÉTODO SPECKLE TRACKING

O padrão ouro para definição de disfunção diastólica pelo ECOTT não existe. Há uma associação de resultados. Esta propedêutica não é simples, necessitando tempo, repetição e boa técnica do examinador para um correto resultado. Este cenário se apresenta como desafiador na medida que nem a percepção clínica tão quanto a da imagem, é sempre clara. Nesta lacuna surge a técnica de speckle tracking como boa ferramenta de incremento de avaliação da tensão da fibra miocárdica⁶.

O método Speckle Tracking é uma ferramenta ecocardiográfica, com software específico que demonstra maior sensibilidade as alterações presentes na fibra miocárdica. A fibra miocárdica, na sua contração, possui movimentos radiais, circunferenciais e longitudinais. Tradicionalmente a avaliação é radial. A fração de ejeção (FE) é a forma mais usual que na prática ilustra estes valores. Se divide em maneira de avaliação pela relação do DDVE - DSVE/DDVE X 100, avaliação pelo método de Teicholz que avalia uma só região do VE e condiciona tais valores para os demais segmentos ou o Método de Simpson que individualiza os valores de segmentos, respeitando toda geometria do VE já que contorna toda cavidade ventricular em mais de uma incidência acústica. O speckle tracking promove avaliação longitudinal da fibra sendo dessa forma mais sensível, quando comparada aos radiais⁶.

O átrio esquerdo, é um importante variável no mecanismo fisiológico da função diastólica. Não por acaso, a sua disfunção, como na fibrilação atrial (alteração funcional) ou o seu aumento (alteração anatômica) está associado a preditores de ICFEP. A avaliação da fibra atrial pelo speckle tracking, semelhante a ventricular, traz de maneira mais sensível possíveis alterações que repercutam no seu mecanismo fisiológico. A relação direta de disfunção já é descrita, com dados que sugerem segurança nesse método no diagnóstico e no seguimento da doença⁶. Desta forma se apresenta como um método aplicável a prática com poucas limitações ao examinador treinado e pequeno incremento no tempo do exame.

1.3 ESCORE DE RISCO HFPEF

Os pacientes portadores de dispnéia de etiologia a esclarecer, fazem parte do cenário sindrômico de insuficiência cardíaca. Reddy Y.N.V (2018) e colaboradores descreveram um simples e aplicável registro clínico baseado no conjunto mnemônico, HFPEF. Este se baseia em fatores de risco mais prevalentes na ICPEF encontrando com base em uma regressão logística, aquelas condições que mais prevaleceram. São eles: **Hipertensão arterial** com uso de pelo menos duas drogas anti – hipertensivas, **peso com IMC > 30kg/m²**, presença de **fibrilação atrial, hipertensão pulmonar, idade pelo menos acima de 60 anos e pressões de enchimento diastólico, alterados**^{9,2}. O autor conseguiu encontrar uma adequada discriminação destes pacientes com ICPEF (AUC, 0.841 95% CI, 0.802–0.881), associando de maneira direta a probabilidade de doença à pontuação no seu registro. Uma ferramenta de simples entendimento e fácil aplicação onde que se associa no fim da pontuação uma relação direta em percentual, da chance de ICPEF.⁹

2- OBJETIVO

Associar os valores de Strain Atrial, pelo método Speckle Tracking, com os resultados do escore HFPEF e da avaliação diastólica segundo os novos parâmetros da associação americana de ecocardiografia (ASE), naqueles pacientes que mantêm dispnéia sem outros motivos conhecidos para possuí-la.

Demonstrar a aplicabilidade do método ecocardiográfico de strain miocárdio na prática clínica.

3- METODOLOGIA

Estudo analítico observacional e prospectivo, baseado na avaliação de pacientes com atendimento eletivo, já agendados no serviço de ecocardiografia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM). A idealização do projeto iniciou em outubro de 2019 e em janeiro de 2020 foi concluído todo o protocolo. Neste intervalo foram destinados 100 dias para recrutamento de pacientes. A ação de coleta de dados foi precedida de realização do projeto de pesquisa e submissão a avaliação do comitê de ética do setor, com exposto em www.plataformabrasil.saude.gov.com.br. Não houve patrocinador para este projeto. O financiamento foi próprio.

O protocolo de aquisição foi da seguinte forma: O paciente foi admitido no setor de ecocardiografia, pela secretaria do setor e questionado sobre sua sintomatologia atual que levou a realização do exame. Há o cruzamento entre o relato e a descrição da solicitação do exame aferida na própria pedido emitido pelo médico assistente. A presença ou não da dispnéia é conferida por tal pergunta chave: Existe falta de ar ou fôlego nas suas atividades cotidianas? (Atividades básicas, grandes esforços tal como subir um terreno íngreme ou lances de escada ou ao ato mínimo do decúbito dorsal ou pentear o cabelo). Ao confirmar a sua presença é apresentado a proposta de pesquisa, orientação do que se trata e o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Após sua assinatura, prossegue-se com a coleta de dados.

A presença de dispnéia valida a inserção na amostra. O que a limita é a presença de critérios de exclusão, ou seja, outros motivos para possuir este sintoma. Estes foram: presença de prótese valvares, insuficiência mitral moderada ou grave, insuficiência aórtica moderada ou grave, presença de estenose aórtica, calcificação acentuada de anel mitral, ausência de dispnéia ou presença de comorbidade pulmonar comprovada ou conhecida, janela acústica inadequada, fração de ejeção menor que 50% ou suspeita de cardiomiopatia primária (hipertrófica,

restritivas, dilatada idiopática) conhecida ou identificada em exame de imagem anterior. O paciente com presença de critérios de exclusão, será registrado nesta categoria e descrito qual o critério foi o responsável e desta forma encerrado a coleta de suas variáveis

Na ausência dos últimos critérios acima citados, o paciente incluído terá mais dados a serem em formulário que nele será adicionado: peso, altura, superfície corpórea, idade e sexo. Serão coletados pressão arterial, frequência cardíaca basal e saturação de oxigênio por oxímetro. Haverá a subdivisão de informações quanto a sintomatologia e a mensuração da dispnéia segundo os critérios do New York Heart Association (NYHA), aos grandes esforços, moderados e pequenos esforços e em repouso (tipo II, III, IV respectivamente).

Na subdivisão antecedentes, estarão presentes a hipertensão arterial, se sim, número de medicamentos utilizados. Presença de fibrilação atrial, diabetes, doença coronária prévia com descrição do método de revascularização se presente (angioplastia ou cirúrgica). Os parâmetros ecocardiográficos se dividirão na descrição do índice de massa do VE, espessura relativa da parede ventricular esquerda (ERP), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volume atrial esquerdo (na janela quatro câmaras e duas câmaras), presença ou não de refluxo tricúspide com sinal adequado, pressão sistólica de artéria pulmonar (PSAP), pressão de átrio direito considerada (3,8,12 mmHg).

Será realizado o cálculo da função diastólica, segundo os critérios descritos em última diretriz da ASE entre: normal, grau 1, grau 2, restritivo ou indeterminado, Além de relação E/e' medial e lateral e o cálculo do strain de átrio esquerdo na fase reservóir – peak em janela apical 4 câmaras, basal e lateral mitral. Por último, em um segundo momento, será calculado a pontuação no escore HFPEF e registrado neste mesmo formulário. Todos os dados armazenados em uma planilha digital com restrito acesso a somente uma pessoa do grupo de pesquisa.

O exame ecocardiográfico foi realizado de maneira padrão, como originalmente seria realizado em condições cotidianas. Nesta pesquisa o método Speckle Tracking (ST) do átrio esquerdo foi o adicional, aos elegíveis. Para sua realização o paciente se manteve em mesma posição decúbita que se apresenta ao longo do exame. A avaliação ocorreu em uma equipamento Philips Affiniti 50G, utilizando o software aCMQ (automated Cardiac Motion Quantification). Ao total foram 2 ecocardiografistas que se alternaram nos dias da semana para realização dos exames (não houve alteração na carga horária já vigente). Ambos tinham acesso aos pacientes incluídos. Quando iniciado foi necessária adequada janela acústica para realizar a leitura dos contornos atriais. Identificados, curvas de contração são geradas e dessa forma há a avaliação a distensão longitudinal destas fibras. Os valores são obtidos e aqueles abaixo de + 40, estão alterados⁴. Não há necessidade de medicação adicional, sonda invasiva e sim de monitorização do ritmo cardíaco com leitura do próprio aparelho de ecocardiograma. Tal método já é realizado pelos profissionais do serviço, com adequada curva de aprendizado e possuidores de todos os materiais necessários para o uso adequado. Após coleta de todos os dados, foram enviados para avaliação de resultados em objeto remoto. Considerando o nível de confiança de 95%, poder do teste de 80%, o tamanho mínimo calculado foi de 93 pacientes. Dados obtidos através de avaliação de estudos anteriores de mesma natureza. Estes resultados foram obtidos através do programa de análise epidemiológica de dados tabulados – EPIDAT.



SERVIÇO DE ECOCARDIOGRAFIA UFES



#AtrialStrain

NOME: _____

Nº Prontuário: _____

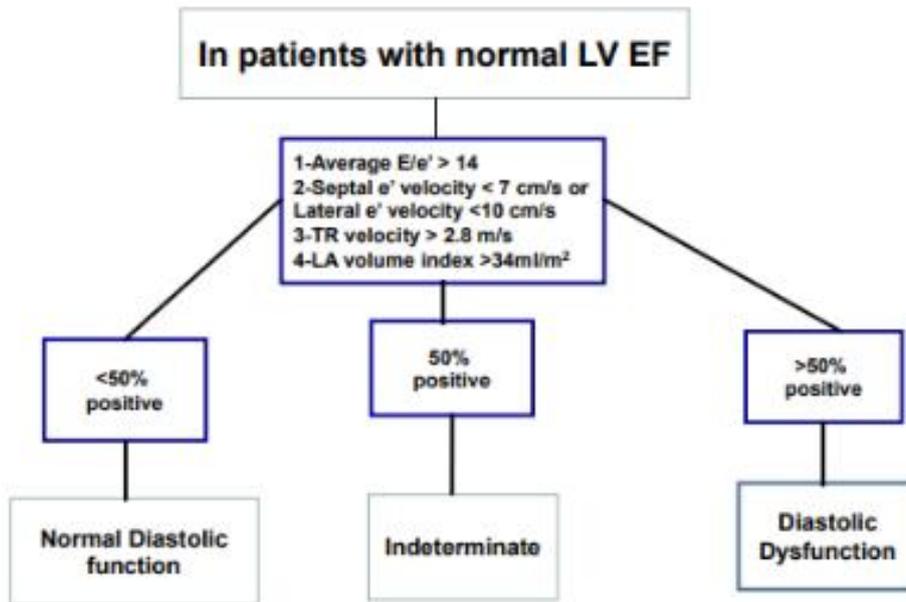
Data do Exame: _____

Critérios de Exclusão

- () Não. Segue investigação, em próximo formulário.
- () Prótese Valvares
- () Insuficiência Mitral Moderada ou Grave
- () Insuficiência Aórtica Moderada ou Grave
- () Estenose Aórtica Leve
- () Calcificação Acentuada de Anel Mitral e/ou Medial
- () Janela acústica inadequada
- () Fração de Ejeção <50% ou outras cardiopatias primárias (hipertrófica, restritiva, dilatada e idiopática)
- () Ausência de critérios de dispnéia ou dispnéia comprovadamente de causa PULMONAR.

Figura 1: Ficha de avaliação inicial do protocolo de pesquisa

A



B

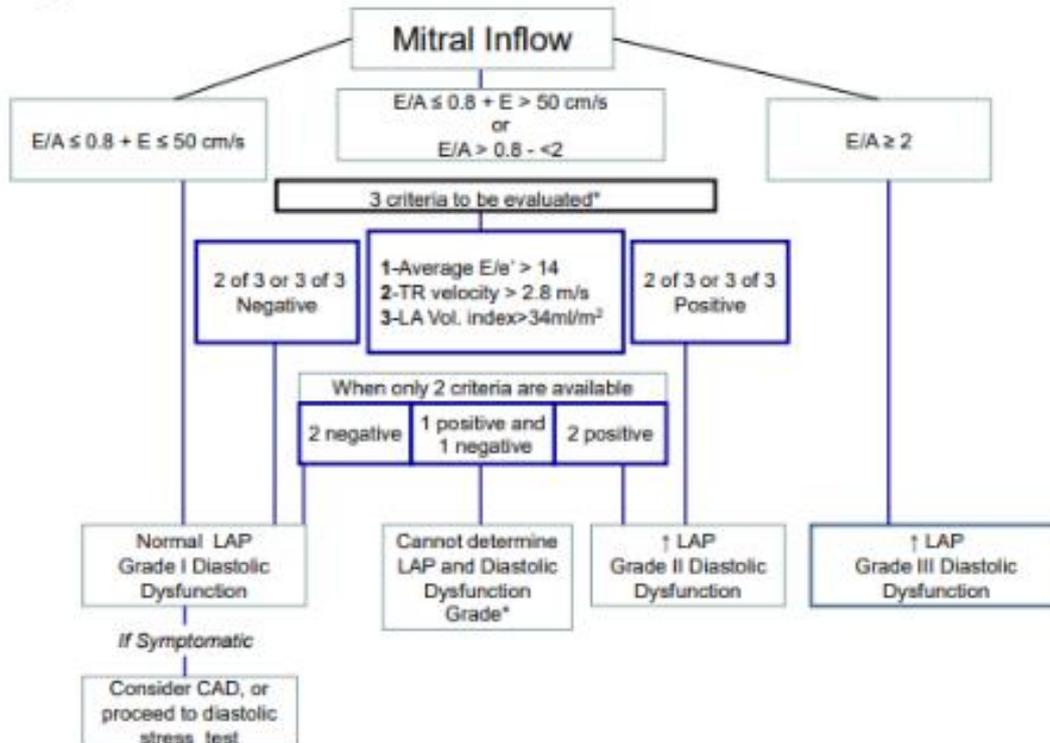


Figura 1: Organograma da ASE de avaliação de disfunção diastólica. Fonte: Nagueh et al Journal of the American Society of Echocardiography April 2016;29:277-314; 290.

4- Metodologia Estatística

A análise dos dados foi composta de uma análise descritiva, onde as variáveis categóricas foram expressas pelas suas frequências absolutas e relativas. A distribuição das variáveis métricas foi avaliada mediante a determinação de suas medidas de posição central e variabilidade (mediana, média e desvio padrão).

Para os cruzamentos dos dados do Strain e Pontos de ICFEP com variáveis categóricas foram utilizados os testes t para médias, quando os dados tinham distribuição normal, ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney quando a normalidade dos dados era rejeitada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

A análise entre dados métricos foi feita pela correlação de Spearman, pois os dados não são distribuídos de acordo com a Curva Normal (GAUSS).

O método que permitiu estudar as relações ou associações entre variáveis quantitativas (métricas) foi a análise de Correlação (ρ). Esta análise demonstrou o grau de relacionamento entre as variáveis, fornecendo um número, indicando como as variáveis variam conjuntamente. Não houve a necessidade de definir as relações de causa e efeito, ou seja, qual foi a variável dependente e a independente. O coeficiente variou de -1 (associação totalmente negativa) a +1 (associação totalmente positiva). Quanto mais próximo dos extremos (-1 ou 1), maior o grau de correlação entre as variáveis. Quando igual a zero não existe correlação entre as variáveis.

Para se testar a diferença entre uma variável métrica (Strain e Pontos de ICFEP) entre grupos ou categorias, não foram utilizados testes paramétricos visto a ausência de distribuição normal (GAUSS) dos dados, após submissão ao teste de Kolmogorov-Smirnov.

Diante da normalidade for rejeitada, foram utilizados testes não paramétricos para as comparações, no caso os testes de Mann-Whitney (no caso de

variáveis em duas categorias) ou o de Kruskal-Wallis , quando variáveis com mais de duas categorias.

As técnicas não-paramétricas têm diversas vantagens sobre os métodos paramétricos, uma delas é que não exigem todos os pressupostos restritivos dos testes paramétricos, muito menos exigem que as variáveis venham de uma distribuição Normal. Pela necessidade organizacional as variáveis foram ordenadas , para aplicarmos os postos ou ordem. Os testes foram feitos em cima destes postos baseados nos valores reais de observação.

5- RESULTADOS

Esse foi um estudo observacional onde foram registrados 259 pacientes que já possuíam indicação de realização de ECOTT mediante pedido ambulatorial de seus respectivos médicos assistentes. Estes foram incluídos mediante consulta já agenda contexto diário do serviço de ecocardiografia do HUCAM. Desse modo foram instituídos critérios de exclusão para melhora análise de nossa hipótese. No total 156 pacientes foram excluídos (Gráfico 1) onde 60% deles apresentaram ausência de critérios de dispnéia ou dispnéia comprovadamente de causa pulmonar; 12% com próteses valvares; 5% com Insuficiência mitral moderada ou grave; 5% Insuficiência aórtica moderada ou grave; 6% por janela acústica inadequada; 11% de Fração de ejeção <50% ou outras cardiopatias primárias (hipertrófica, restritiva, dilatada e idiopática) e menos de 1% por calcificação acentuada de anel mitral e/ou medial.

Os pacientes inseridos somaram 103. A partir da seleção da nossa amostra as novas variáveis foram obtidas mediante anamnese, exame físico e parâmetros ecocardiográficos.

A caracterização descritiva destas variáveis métricas, demonstraram um média de idade de 62 anos aliado a um IMC próximo a 29kg/m² e pressão arterial de 130/60 mmHg. Dos avaliados 67% eram mulheres e 34% homens onde que 85% destes eram hipertensos com 78,4% destes com uso de dois ou mais anti-hipertensivos. A fibrilação atrial esteve conjuntamente associada em menos de 3% dos casos e ausência de coronariopatia conhecida em 80.6% dos entrevistados. Tal dispnéia foi mensurada em classe II ou seja, moderados esforços, em 88,3% dos casos. (Tabela 1 e 2).

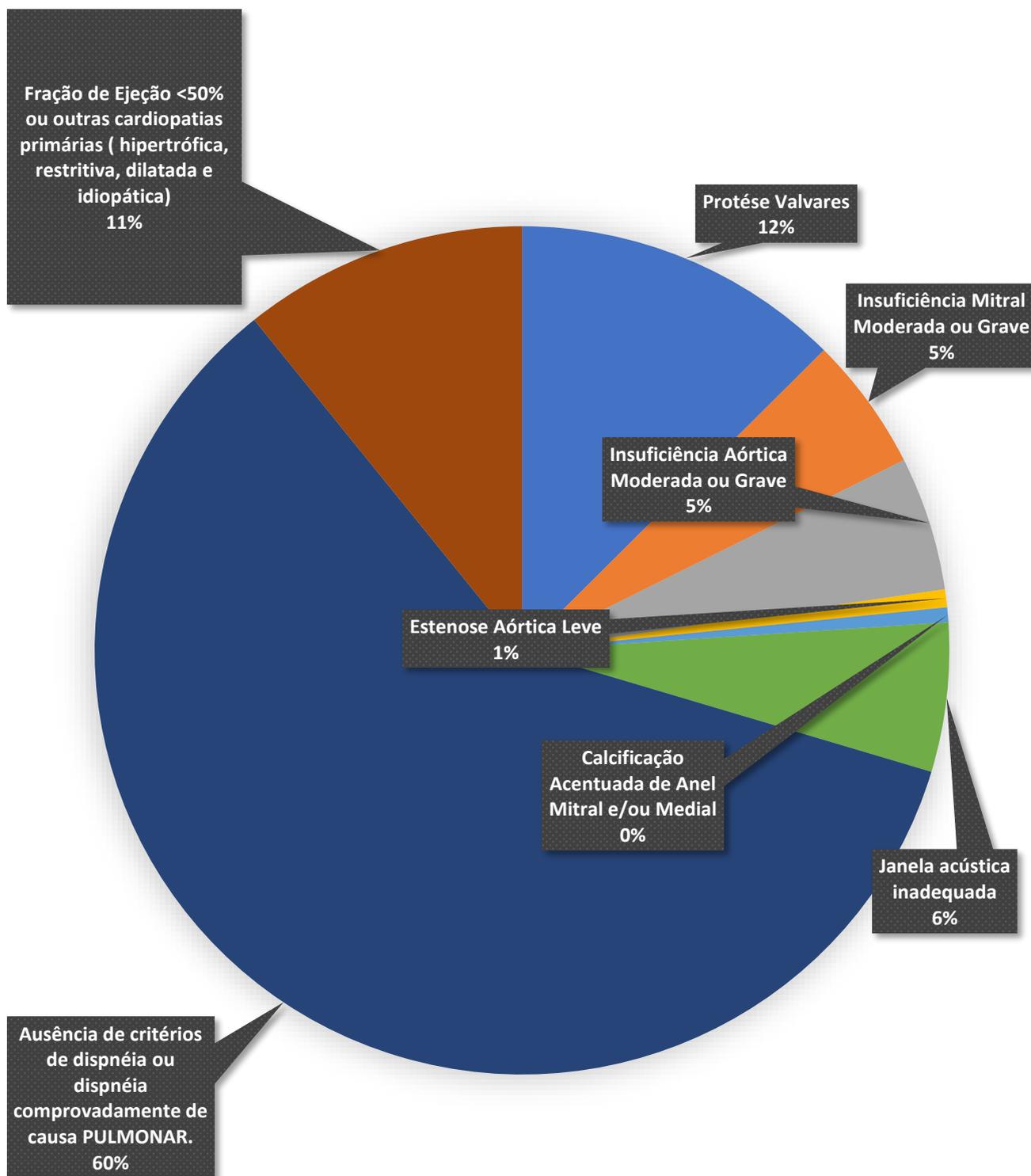


Gráfico 1: Descrição percentual dos pacientes excluídos

Tabela 1 – Caracterização da amostra: estatísticas descritivas das variáveis métricas.

Variáveis	n	Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio-Padrão
Idade	103	23	87	62,00	61,52	13,61
Peso (kg)	103	23,00	119,00	73,00	73,77	15,47
Altura (cm)	103	141,00	185,00	160,00	160,22	9,12
IMC (kg/m ²)	103	18,70	44,40	27,70	28,87	5,56
Superfície Corpórea (m ²)	103	1,36	2,35	1,76	1,79	0,19
PAS	103	83,00	199,00	131,00	132,18	25,18
PAD	103	34,00	99,00	68,00	66,98	14,47
FC	103	45,00	117,00	69,00	69,46	12,69
SAT02	103	87,00	100,00	96,00	95,80	2,04
Índice de Massa (g/m ²)	103	36,00	126,00	66,00	70,63	20,89
ERP	103	0,27	0,57	0,37	0,38	0,06
FEVE (%)	103	51,00	80,00	67,00	66,17	5,48
Volume Atrial Esquerdo (ml)	103	12,00	57,10	27,80	29,34	7,44
Pressão Sistólica de Artéria Pulmonar	86	12,00	48,00	20,00	19,38	9,43
Média de Relação E/e'	103	3,70	18,70	8,50	9,14	2,93
Strain de Átrio Esquerdo (%)	103	3,80	65,00	37,00	36,41	11,71
Pontos de HFPEF	103	0	7	3,00	2,49	1,47

Tabela 2 – Caracterização da amostra: Números absolutos e percentuais.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	34	33,0
Feminino	69	67,0
Faixa etária		
20 a 29 anos	3	2,9
30 a 39 anos	4	3,9
40 a 49 anos	8	7,8
50 a 59 anos	24	23,3
60 a 69 anos	37	35,9
70 a 79 anos	15	14,6
80 anos ou mais	11	10,7
Não informada	1	1,0
Hipertensão		
Sim	88	85,4
Não	15	14,6
Número de Anti-Hipertensivos		
Um	17	19,3
Dois ou mais	69	78,4
Sem informação	2	2,3
Fibrilação Atrial		
Sim	3	2,9
Não	100	97,1
Diabetes		
Sim	40	38,8
Não	63	61,2
Coronariopatia prévia		
Não	83	80,6
Sim - IAM prévio + Angioplastia	1	1,0
Sim - IAM prévio ou Angioplastia	19	18,4
Dispnéia		
NYHA I	4	3,9
NYHA II	91	88,3
NYHA III	8	7,8
Refluxo Tricúspide com Sinal Adequado		
Sim	40	38,8
Não	63	61,2
Total	103	100,0

Nas descrições ecocardiográficas avaliadas, a média de fração de ejeção foi de 66%. A pressão de átrio direito considerada, mediante avaliação do jato tricúspide foi de 3mmHg e 12mmHg em 74% e 1% dos casos, respectivamente. Em 12% destes não se considerou factível esta mensuração e considerado ausência de hipertensão pulmonar. A função diastólica foi considerada grau 1 em 19,4% dos casos, grau 2 em cerca de 5%, indeterminada em 14% e normal em 61,2% do total. A média da pressão sistólica de artéria pulmonar foi de 19 mmHg. A relação E/e' teve uma média de 9,14 e os valores percentuais do Strain de átrio esquerdo em 36,41%. (Tabela 1 e 3)

O escore HFPEF foi descrito quanto a média da pontuação e valores absolutos. Dentre os que pontuaram 8,7% destes obtiveram, segundo a predição deste escore, menos de 20% de probabilidade de ICFEP. Neste sentido 19,4% entre 20 a 30% de probabilidade; 21,4% obtiveram 30 a 40%; 27,2% obtiveram 50 a 60%; 13,6 entre 70 a 80% e 1% do total acima de 95%. A média do valor absoluto de pontuação foi de 2,49 pontos. Esta pontuação na probabilidade de ICFEP segundo o HFPEF, seria de 40 a 50%. (Figura 1)

Figura 2: Escore HFPEF descrito de maneira mneumônica, em inglês. Ao se traduzir, a inicial **H** se remete a IMC acima de 30 kg/m² e hipertensão com uso de pelo menos dois anti-hipertensivos. **F** para fibrilação atrial

	Clinical Variable	Values	Points
H₂	H heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	H ypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial F ibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	P ulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	E lder	Age > 60 years	1
F	F illing Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)
Total Points		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	
Probability of HFpEF		0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 0.95	

paroxística ou persistente. **P** para hipertensão pulmonar mediante valores de PSAP >35mmHg. **E** de idade >60 anos e **F** para pressões de enchimento, avaliado no ecocardiograma, com relação E/e' >9. *Fonte: Reddy et al/Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 28/08/2018;138:861–870.*

Tabela 3 – Caracterização da amostra: Números absolutos e percentuais

Variáveis	n	%
Pressão de Átrio Direito considerada		
3mmHg	77	74,8
12mmHg	1	1,0
Não há hipertensão pulmonar	25	24,3
Função Diastólica		
Grau 1	20	19,4
Grau 2	5	4,9
Indeterminada	15	14,6
Normal	63	61,2
Probabilidade de ICFEP (%)		
Menor que 20%	9	8,7
20-30%	20	19,4
30-40%	22	21,4
50-60%	28	27,2
70-80%	14	13,6
80-90%	9	8,7
Maior que 95%	1	1,0
Total	103	100,0

A avaliação de variáveis métricas e sua correlação envolveu fatores descritos nos desfechos secundários e primários deste trabalho. O desfecho primário proposto encontrou correlação entre strain atrial e pontuação no HFPEF. Foi encontrada correlação estatisticamente entre estas variáveis. Este coeficiente tem fraca correlação e é negativo, ou seja, à medida que o Strain de atrio esquerdo aumenta, o escore dos pontos de ICFEP diminui. (Tabela 4). Ao se avaliar relação do strain com idade, IMC e volume atrial esquerdo é encontrado relação estatística. Na idade há fraca correlação e é negativo, ou seja, à medida que a idade aumenta, o Strain diminui. Este padrão se repete no volume atrial esquerdo. (Tabela 5).

O cruzamento entre strain, sexo, hipertensão, diabetes, coronariopatia prévia, função diastólica foi realizado. Desta forma é encontrada estes resultados significantes. Nos coronariopatas prévios pode-se dizer que o grupo de indivíduos com esta condição tem menor valor médio do strain do que o grupo que não a possui. Quanto a função diastólica pode-se dizer que o grupo de indivíduos sem disfunção tem maior valor médio do strain do que o grupo com disfunção de grau 1 / 2. (Tabela 6).

Tabela 4 – Resultados da correlação entre “Strain” e “Pontos de ICFeP”.

Cruzamentos do Strain com Pontos de ICFeP	Correlação	
	Coeficiente	p-valor
Amostra Geral	-0,255*	0,009

* Coeficiente de correlação estatisticamente significativo.

Tabela 5 – Resultados da correlação entre “Strain” com Idade, IMC e Volume Atrial Esquerdo

Cruzamentos do Strain com:	Correlação	
	Coeficiente	p-valor
Idade	-0,227*	0,022
IMC	-0,155	0,117
Volume Atrial Esquerdo	-0,300*	0,002

* Coeficiente de correlação estatisticamente significativo

Tabela 6 – Estatísticas descritivas do Strain segundo as variáveis testadas e resultados dos testes de comparação.

Variáveis	Estatísticas descritivas do Strain				p-valor
	n	Mediana	Média	Desvio-padrão	
Sexo					0,587*
Masculino	34	37,15	37,31	13,13	
Feminino	69	37,00	35,97	11,02	
Hipertensão					0,266**
Sim	88	37,00	36,13	11,73	
Não	15	39,00	38,07	11,84	
Diabetes					0,222*
Sim	40	34,55	34,64	13,12	
Não	63	39,00	37,54	10,67	
Coronariopatia prévia					0,016*
Sim	20	32,60	30,77	13,32	
Não	83	38,00	37,77	10,94	
Função Diastólica					0,000*
Grau 1 / Grau 2	25	27,70	29,19	11,05	
Normal	63	39,50	40,22	9,59	

* Teste t para médias

** Teste de Mann-Whitney

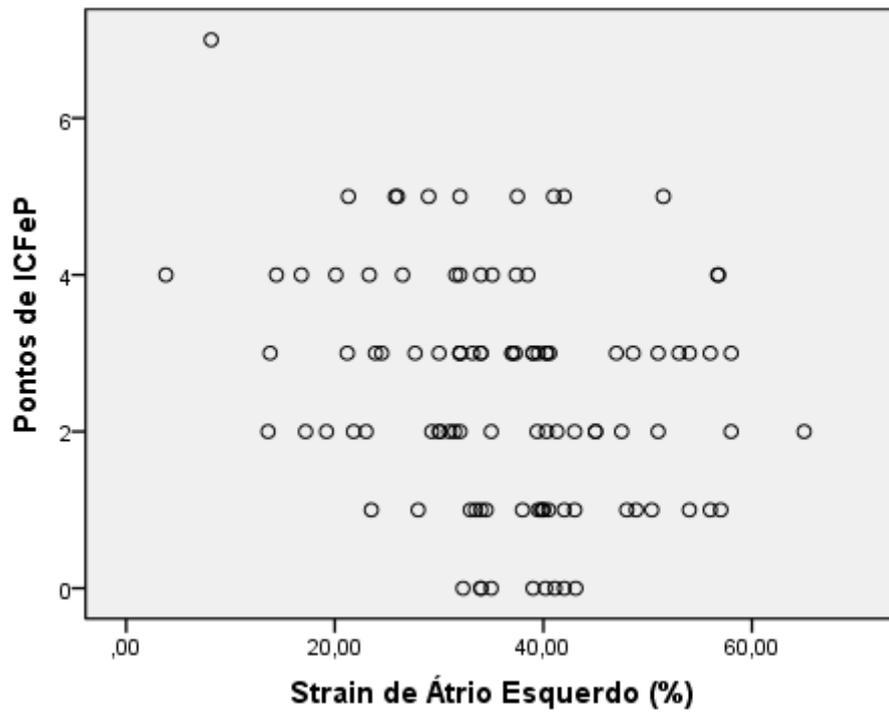
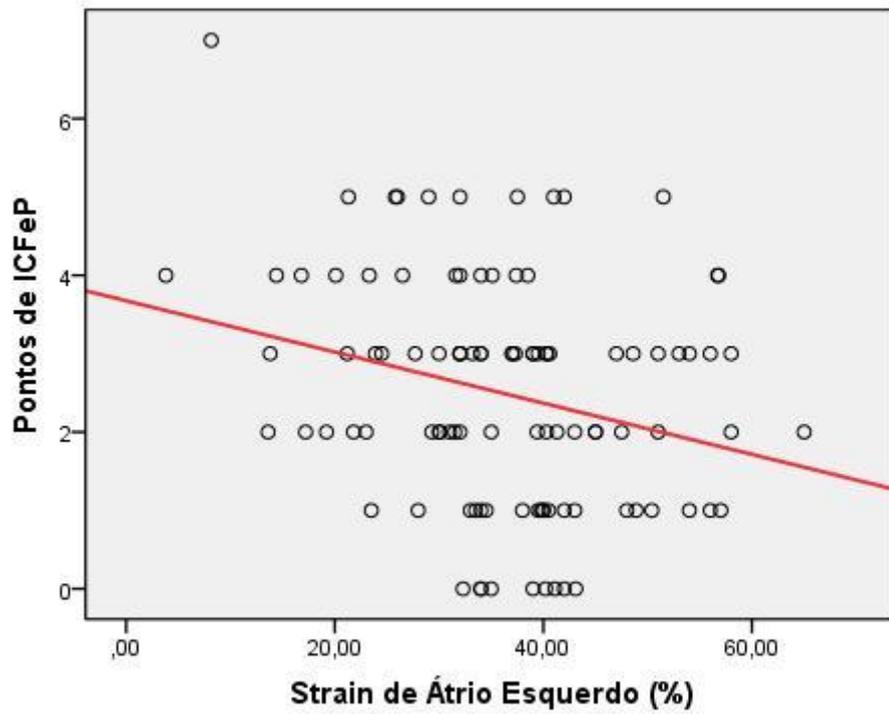


Figura 3– Gráfico de dispersão entre as variáveis ICFeP e Strain.

Tabela 7 – Resultados do teste de normalidade (p-valores) para o Strain.

Variáveis	p-valor
Sexo	
Masculino	0,184
Feminino	0,200
Hipertensão	
Sim	0,200
Não	0,005*
Diabetes	
Sim	0,118
Não	0,200
Coronariopatia prévia	
Sim	0,200
Não	0,083
Função Diastólica	
Grau 1 / Grau 2	0,200
Normal	0,061

* p-valor < 0,050, rejeita-se a hipótese de normalidade.

Só houve quebra da hipótese de normalidade nos dados do Strain com a hipertensão, então neste caso será aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as demais variáveis, onde a hipótese de normalidade não foi rejeitada, será aplicado o teste t para médias.

Neste mesmo sentido a associação do número da pontuação do escore HFPEF com outras variáveis foram realizadas. São eles: sexo, hipertensão, diabetes, coronariopatia prévia, função diastólica. Foi encontrado relação estatística dos pontos de HFPEF com hipertensão, coronariopatia e função diastólica. No primeiro pode-se dizer que o grupo de indivíduos com hipertensão tem maior pontuação do que o grupo que não a possui. Quanto ao segundo pode-se dizer que o grupo de indivíduos com coronariopatia tem maior pontuação do que o contrário. Esse padrão se mantém ao último onde que indivíduos com função diastólica grau 1 / 2 tem maior pontuação do que o grupo de indivíduos com função normal. (Tabela 8).

Tabela 8 – Estatísticas descritivas da pontuação segundo o HFPEF e as variáveis testadas e resultados dos testes de comparação.

Variáveis	Estatísticas descritivas dos Pontos de ICFeP				P-valor
	N	Mediana	Média	Desvio-Padrão	
Sexo					
Masculino	34	2,00	2,21	1,67	0,107**
Feminino	69	3,00	2,62	1,36	
Hipertensão					
Sim	88	3,00	2,70	1,38	0,000**
Não	15	1,00	1,20	1,37	
Diabetes					
Sim	40	3,00	2,75	1,10	0,088**
Não	63	2,00	2,32	1,65	
Coronariopatia prévia					
Sim	20	3,00	3,15	1,39	0,041**
Não	83	2,00	2,33	1,46	
Função Diastólica					
Grau 1 / Grau 2	25	3,00	3,00	1,15	0,002**
Normal	63	2,00	2,00	1,39	

** Teste de Mann-Whitney

Tabela 9 – Resultados do teste de normalidade (p-valores) para a pontuação HFPEF

Variáveis	p-valor
Sexo	
Masculino	0,017*
Feminino	0,000*
Hipertensão	
Sim	0,000*
Não	0,040*
Diabetes	
Sim	0,001*
Não	0,001*
Coronariopatia prévia	
Sim	0,003*
Não	0,003*
Função Diastólica	
Grau 1 / Grau 2	0,036*
Normal	0,000*

* p-valor < 0,050, rejeita-se a hipótese de normalidade.

Houve quebra da hipótese de normalidade nos dados dos Pontos de ICFeP em todas as variáveis, então neste caso será aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney

6- DISCUSSÃO

As informações contidas em na literatura relacionando disfunção atrial, disfunção diastólica e consequente insuficiência cardíaca, corroboram aos resultados obtidos nesse estudo. O escore descrito para a síndrome em questão foi demonstrado anteriormente com robustez a associação independente de cada fator de risco nele descrito e sua relação negativa com o Strain⁹. Na revisão realizada para essa descrição, a associação entre o escore HFPEF e strain de atrio esquerdo até então, não havia sido descrita.

Os parâmetros de avaliação da função atrial já são descritos. Entre eles são descritos o cálculo da velocidade transmitral da onda A, doppler tecidual derivado da velocidade da onda A' e correlação com mensuração do seu volume¹¹.

A avaliação do átrio passa por entender que existe três componentes que agem de forma simultânea e dinâmica. A primeira definida como função de reserva (período de enchimento da câmara), a segunda como fase de condução onde que de forma passiva na diástole precoce, há o enchimento do ventrículo esquerdo. A terceira a fase a de contração atrial, no período tardio da diástole.^{6:11}

O método de avaliação de função miocárdica pela técnica de speckle tracking com o strain, ganha cada ano mais espaço como uma opção muito útil, sensível e específico na identificação de lesões e/ou alterações estruturais por vezes subclínicas. Esta avaliação da deformação da fibra miocárdica já é rotineiramente utilizada para avaliação do ventrículo esquerdo em várias condições de possível lesão: isquêmica, cardiotoxicidade quimioterápica, cardiopatia infiltrativa, entre outras. Este mesmo raciocínio se adapta ao átrio esquerdo. Este é um importante modulador das pressões do ventrículo esquerdo e um já conhecido biomarcador de doença cardiovascular e dos seus desfechos.⁶

O uso do método de strain se mostra superior aos métodos anteriores e supracitados de avaliação de função atrial. Primeiramente não há dependência tão grande da posição do transdutor para a correta avaliação. Além dos seus parâmetros se mostrarem independentes quanto ao ciclo cardíaco. Apesar do benefício, protocolos para validação do seu uso ainda precisam ser formulados de forma exclusiva. Pathan et al., em 2016, em sua metanálise demonstra a

heterogeneidade presente em parâmetro de normalidade frente as formas de avaliação (fase de reserva, condução e contratilidade) em pacientes com comorbidades semelhantes as que possuímos na nossa amostra. Nesta ele conclui que essa variação se explica pela variação da frequência cardíaca e superfície corpórea, demonstrando o desafio ainda presente em normatizar tal avaliação¹².

A associação da avaliação da função atrial por strain com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo foi proposta em 2017. Esse tipo de abordagem é importante em acrescentar na hipótese quanto ao aumento da sensibilidade diagnóstica, nesta condição de grande incidência e proporcional dificuldade terapêutica. Neste ele sugere que alteração de strain atrial por meio de análise retrospectiva, seria uma maneira de agregar no diagnóstico. Por fim foi demonstrado que aqueles dos quais apresentam piores padrões de disfunção são os que mais se beneficiam do método (disfunção grau 3): sensibilidade de 90%, especificidade de 95%, acurácia de 95% e área abaixo da curva ROC de 0.91. Morris *et al* com este mesmo intuito demonstrou que até 30% dos que apresentaram volumes atriais normais possuíam alteração de strain atrial. Adicionar esta avaliação de volume atrial aumentou em 9.9% o diagnóstico de disfunção diastólica do VE no ecocardiograma (aumento de 13.5% para 24.5%), além de associá-lo com piores classes funcionais na avaliação do NYHA e risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em 2 anos (odds ratio: 6.6 [95% intervalo de confiança: 2.6 a 16.6])¹³.

A descrição do escore HFPEF trouxe a tona fatores clínicos referentes a fatores independentes de probabilidade para insuficiência diastólica frente a dispnéia de causa não identificada. Nesta coorte é demonstrado que a pontuação nas variáveis propostas é diretamente associada ao risco percentual proposto para ICFEP¹². Na sua validação a área abaixo da curva ROC foi de 0.841 (AUC, 0.841;95% CI, 0.802–0.881) e considerado melhor ferramenta para auxílio terapêutico quando comparado a consenso de especialistas, até então prevalente. A obesidade e a fibrilação atrial em especial foram consideradas especiais comorbidades que independentemente, são preditores. A diabetes mellitus, condição prevalente na população e associada a mortalidade e

morbidade cardiovascular, não incrementou no valor diagnóstico apesar de confirmar sua prevalência no grupo de intervenção, em cerca de 30 a 40%⁹.

A proposta primária deste projeto em associar duas propostas diferentes em prever DDVE, se mostrou possível. Sua relação foi demonstrada, ainda que fraca, inversamente proporcional. Uma maior pontuação no escore proposto coloca uma condição atrial de pior percentual de strain. Além destes fatores volume atrial esquerdo, hipertensão e presença de disfunção diastólica, também demonstraram esse padrão.

A avaliação ecocardiográfica do strain atrial não demandou longo período na curva de aprendizado para a otimização na sua avaliação. Deliberá-la para complementação diagnóstica na suspeita de insuficiência cardíaca já é uma realidade. Prever que novos consensos o indicarão neste contexto é de bom senso. Além de que utilizar o escore é prático, confiável e importante em demonstrar quais variáveis são mais importantes em um universo de fatores de risco para ICPEF. Estes dois fatores vão encontro ao movimento de pragmatização das evidências.

Este estudo possui algumas limitações. Entre elas deve ser citado seu caráter unicêntrico e a heterogeneidade na pontuação HFPEF (maioria dos pacientes se encontraram entre 2 e 4 pontos). Além do fato de a queixa dispneia se basear na indicação do exame e/ou pela queixa do paciente no momento do exame, por vezes subjetivo. A avaliação ergoespirométrica auxiliaria nesta questão. Ainda corroborando ao dito, foi uma seleção aberta realizada pelos próprios examinadores e com resultados dependentes do seu executor, seja na anamnese ou nos parâmetros ecocardiográficos. O paciente questionado por vezes desconhecia ao certo seu próprio diagnóstico ou condições patológicas passadas. A seleção se baseou em avaliação daqueles que já possuíam eletivamente indicação de ecocardiografia. Considerar tal seleção naqueles que possuem na sua queixa principal de consulta médica a dispnéia, talvez acrescente robustez nas associações aqui propostas. Vale ressaltar a ausência da mensuração do BNP visto que não se dispunha tal exame neste hospital ou mesmo avaliação de CATE a direita de rotina. Estes fazem parte da construção

do conceito diagnóstico de ICFEP. Porém, esse contexto de limitação se estende a prática clínica seja pela indisponibilidade ou mesmo não utilização por parte dos cardiologistas. A ausência de BNP no estudo original ocorreu em 24% na validação do escore HFPEF⁹. Acrescento a estes o fato do Strain de atrio esquerdo não possuir software específico para sua avaliação. No nosso trabalho o software para avaliação do Strain de VE foi adaptado a leitura do átrio. Esta ação de adaptação é a mais utilizada na literatura uma vez que softwares específicos se encontra em fase de construção e ainda não estão disponíveis em larga escala.

6. CONCLUSÃO

As ferramentas no auxílio da propedêutica da ICFEP estão presentes e acessíveis. O primeiro passo para o seu correto uso é aventar o diagnóstico no cenário de dispneia. Por esta condição ainda não possuir fármacos que isoladamente mudam prognóstico, como presente na ICFER, ações como precocidade diagnóstica, controle das comorbidades e conscientização ao paciente, são as melhores opções de tratamento.

A conclusão deste trabalho é que a associação da avaliação do strain atrial, disfunção diastólica e pontuação no escore HFPEF existe. Ela se comporta de maneira inversa ou seja: na medida que há aumento na pontuação no escore, existe piora da avaliação dos demais parâmetros comparados. A sua realização não é complexa, aplicável na prática clínica como demonstrado na nossa metodologia.

7- REFERÊNCIAS

1. ALBUQUERQUE, Denilson Campos de et al . I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 104, n. 6, p. 433-442, June 2015
2. ALMEIDA, André Luiz Cerqueira de et al . Síndrome Metabólica, Strain e Redução da Função Miocárdica: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 102, n. 4, p. 327-335, Apr. 2014.
3. BOCCHI, EA et al . Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 98, n. 1, supl. 1, p. 1-33, 2012
4. DATA SUS
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>
Acesso em: 25/01/2019.
5. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A, et al. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Curr Heart Fail Rep 2014;11(4):354-65
6. Gan G. C. H. et al. Left atrial function: evaluation by strain analysis. Cardiovasc Diagnosis Therapy 2018;8(1):29-46
7. Magalhães C.C. Tratado de Cardiologia: SOCESP. 3ª edição. 2015. Barueri São Paulo. Métodos para avaliação diagnóstica para a doença cardiovascular; Ecocardiograma.
8. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015;131:34-42
9. Reddy Y.N.V, Carter R. E., Obokata M., Redfield M. M., Borlaug B.A. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 28/08/2018;138:861–870.

10. ROHDE, Luis Eduardo Paim et al . Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 111, n. 3, p. 436-539, Sept. 2018
11. Singh A. *et al.* LA Strain categorization of LV Diastolic Dysfunction. JAAC cardiovascular imaging, volume 10, 7ª edição, julho de 2017.
12. Pathan *et al.* Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis Am Soc Echocardiogr 2017;30:59-70.
13. Morris D. *et al.* Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018. Volume 11. Issue 10. 1405-1415.
14. Nagueh 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. Journal of the American Society of Echocardiography April 2016;29:277-314.