

Asociación entre Disnea y el Grado de Disfunción Diastólica al Ecocardiograma

Martha Beatriz de Souza Tavares Passos, Isabelle Sasso Teixeira, Paulo Henrique Botan Medeiros Bortolon, Carlos Eduardo Carniel Beltrami, Ana Cristina Camarozano

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná - Brazil

Resumen

Introducción: La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) puede llevar a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. El ecocardiograma, en especial el Doppler tisular, es el principal examen utilizado. La clínica generalmente cursa con disnea, evaluada por la escala modified Medical Research Council (mMRC). Entre tanto, existen pocos estudios que investiguen cual es la asociación entre el síntoma y la disfunción.

Objetivo: Evaluar si la queja de disnea se asocia con la progresión de la DDVI y si hay relación entre mMRC y los grados de DDVI.

Métodos: Estudio caso control y transversal, con 60 participantes, con evaluación clínica (mMRC) y ecocardiográfica (parámetros bidimensionales, Doppler espectral y tisular). Entre los participantes evaluados, 49 configuraron el grupo caso (DDVI con disnea) y 11 el grupo control (DDVI sin disnea). Fueron excluidos participantes con comorbilidades u otras alteraciones ecocardiográficas relacionadas a la disnea.

Resultados: La media de edad fue de 61,7 años (\pm 7,9), siendo 72% mujeres. Del total, 82% de los participantes presentaron disnea. De estos, 82% presentaron DDVI grado I. Todos presentaron función ventricular sistólica preservada. La presencia de disnea se asoció con el grado de DDVI ($p = 0,04$), relación que no se observó con la intensidad del síntoma ($p = 0,72$).

Conclusión: Hubo asociación entre la presencia de disnea y grado de DDVI, sin embargo no hubo relación entre la progresión de la disnea y la evolución de la DDVI. El aumento del atrio izquierdo y la presencia de enfermedad arterial coronaria fueron asociados con grados más avanzados de DDVI. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(2):82-89)

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca; Volumen Sistólico; Disnea/complicaciones; Disfunción Ventricular; Ecocardiografía Doppler.

Introducción

El corazón es una estructura formada por dos sistemas de bombeo en serie, que ejecutan dos fases en un mismo ciclo: la sístole y la diástole. Dichas fases, cuando ven su funcionamiento afectado por cualquier factor, determinan la aparición del cuadro de disfunción.¹

En el caso de la disfunción diastólica ventricular izquierda (DDVI), se sabe que factores como envejecimiento, sexo, obesidad, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), enfermedad arterial coronaria (EAC), hipertrofia ventricular izquierda y fibrilación atrial tienen un papel importante en su fisiopatología, determinando así, que ocurra el compromiso de la relajación y/o aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo (VI). De ese modo, puede ocurrir elevación en la presión de llenado cardíaco y en la dimensión

del atrio izquierdo (AI), con todo, sin afectar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) – características de la DDVI con FEVI preservada. Tal anomalía funcional puede resultar en el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), diagnosticada por la presencia simultánea de tres criterios: FEVI normal ($\geq 50\%$) o sutilmente reducida; señales o síntomas de insuficiencia cardíaca (IC); y anomalía en la relajación y/o llenado del VI (disfunción diastólica).²⁻⁴

Los síntomas asociados a IC son definidos por los criterios de Framingham, entre los cuales la disnea (experiencia subjetiva de molestia respiratoria) es un parámetro relevante. Para evaluar el síntoma, puede ser empleada la escala de disnea modificada MRC (*modified Medical Research Council* - mMRC), que es un cuestionario simple, de fácil aplicación y de gran empleabilidad en la rutina de la anamnesis de la clínica médica.^{5,6}

La evaluación cardiológica por imagen puede ser hecha con ecocardiograma con Doppler, que es considerado estándar oro para evaluación de DDVI, por tratarse de un examen no invasivo, sin radiación, rápido y portátil.⁷

Por medio del análisis de los parámetros ecocardiográficos, se puede dividir la disfunción diastólica en tres estadios –relajación

Correspondencia: Martha Beatriz de Souza Tavares Passos •
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
R. Gen. Carneiro, 181. CEP 80060-900, Alto da Glória, Curitiba, PR – Brasil
E-mail: marthabia@gmail.com
Artículo recibido en 18/12/2017; revisado en 14/1/2018; aceptado el 26/1/2018

DOI: 10.5935/2318-8219.20180011

lento (grado I), pseudonormal (grado II) y estándar restrictivo (grado III).⁸ En el grado I hay un déficit de relajación miocárdica del VI, determinando un menor gradiente de presión en la fase de llenado rápido, así como una aceleración del flujo transmitral hacia esa cámara, sin afectar la presión atrial izquierda (PAI). El grado II, antes considerado como estándar pseudonormal, es un estadio intermedio de la DDVI, en el cual el flujo transmitral es semejante a la curva de pacientes normales. Mientras tanto, hay anomalías tanto de relajación como de fuerzas restrictivas, pero las alteraciones están, de alguna manera, equilibradas – en relación al análisis flujo mitral, mientras que en el doppler tisular hay alteraciones detectables. El grado III, a su vez, es caracterizado por alteraciones más significativas en la complacencia ventricular que en su relajación, siendo así considerado un estándar restrictivo. Debido a ese conjunto de anomalías, hay un mayor gradiente presórico transmitral, así como la elevación de la PAI, manifestación del estándar restrictivo. Considerando esas alteraciones, el ecocardiograma permite evaluar la función diastólica y las presiones de llenado intracavitarias, que cuando son aumentadas – como resultado del aumento de la rigidez ventricular –, corresponden a la evolución de la DDVI.⁹

A pesar de que la disnea es parte de los criterios diagnósticos de Framingham, la relación entre el síntoma y la DDVI aun genera controversias, además del hecho de que pocos estudios evalúan específicamente la asociación entre la estratificación de la disnea y los grados de DDVI.

Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar si la queja de disnea se asocia con la presencia de DDVI al ecocardiograma, aclarando si hay o no una relación entre la clasificación de mMRC de la disnea y el grado de DDVI. Como desenlace secundario, se busca verificar si hay asociación entre grados más avanzados de DDVI con otros factores clínicos, así como parámetros ecocardiográficos afines.

Métodos

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos del Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Fue realizado un estudio transversal, caso control, con recolección de datos en el período de febrero a agosto de 2017. Fueron evaluados pacientes del Servicio de Ecocardiografía del HC- UFPR. El grupo caso fue compuesto por individuos con DDVI al ecocardiograma y con queja de disnea; y el grupo control, por individuos con DDVI al ecocardiograma, sin queja de disnea.

Los criterios de inclusión fueron: aceptar la participación en la investigación, mediante la firma del Término de Consentimiento Libre y Aclarado (TCLA); tener DDVI en el ecocardiograma; tener edad entre 18 y 75 años; tener FEVI preservada y ausencia de comorbilidades que cursan con disnea, tales como enfermedad pulmonar, valvular, neurológica, disfunción sistólica de ventrículo izquierdo y alteración de cámaras derechas o hipertensión pulmonar.

Fueron excluidos de la investigación 16 participantes: ocho por presentar FEVI disminuida; dos por negarse a firmar el TCLA; dos por presentar asma moderado a grave; uno por presentar arritmia cardíaca durante la realización del examen; uno por aumento de cámara derecha; uno por insuficiencia aórtica y tricúspide moderada; y uno por presentar examen ecocardiográfico sin datos definidos de alteración en la función diastólica.

Considerando tales criterios, fue realizada una búsqueda activa de los participantes por medio del sistema de agendamiento de examen de ecocardiografía del Hospital de Clínicas. Los datos clínicos recolectados fueron provistos por los participantes. Los informes analizados fueron elaborados por los médicos del servicio de ecocardiografía, de forma que los investigadores no tuvieron acceso a la ejecución del examen y la elaboración del informe - característica del servicio en cuestión.

Después del análisis de los informes ecocardiográficos, fue realizado el análisis de las historias clínicas de cada uno de los participantes, a fin de confirmar los datos clínicos informados por los pacientes en el momento de la aplicación del TCLA.

Disnea

Para evaluar la queja de disnea, fue empleada la escala mMRC durante el reclutamiento para la investigación. La escala evalúa la presencia de disnea en relación a los grandes, medios y pequeños esfuerzos,⁵ según el Cuadro 1.

A partir de los grados 1 a 4 fueron compuestos dos grupos: el grupo A, caracterizado por disnea a los grandes y medios esfuerzos, (mMRC 1 y 2); y el grupo B, con disnea a los pequeños esfuerzos y al reposo (mMRC 3 y 4).⁵ Esos grupos, así como el grupo control, fueron divididos según el grado de DDVI, como muestra la Figura 1.

Ecocardiograma

Todos los ecocardiogramas fueron realizados en el aparato de ultrasonografía Phillips Affiniti 50®. La realización del examen, clasificación de los grados de disfunción diastólica y elaboración de los informes fueron realizadas por los médicos del Servicio de Ecocardiografía del HC, que utilizaron el doppler tisular, así como otros parámetros ecocardiográficos recomendados en la directriz de 2016 para evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo, de la *American Society of Echocardiography* y de la *European Association of Echocardiography*,⁴ para determinar el grado de disfunción diastólica. La evaluación con Doppler (bidimensional, espectral y tisular) de las condiciones estructurales y funcionales del VI tuvo en consideración los parámetros de: presión de llenado del VI; análisis del flujo mitral; pico de velocidad de la onda E; pico de velocidad de la onda A; relación E/A; relación E/e'; velocidad de regurgitación tricúspide; volumen y presión del AI; y flujo de la vena pulmonar.^{4,7} A los investigadores, correspondió apenas la lectura y análisis de los datos presentes en el informe.

Estadística

El análisis estadístico descriptivo fue expresado en media, desviación estándar o porcentajes, según lo que

Cuadro 1 – Escala de disnea mMRC

Grado	Características Definidoras
0	Sin disnea, solamente al esfuerzo extenuante
1	Disnea al caminar rápido en el plano o subir ladera suave
2	Anda más despacio que personas de la misma edad en el plano por la disnea o necesita parar para respirar
3	Precisa parar para respirar después de caminar 100 metros o pocos minutos en el plano
4	Muy disneico para salir de casa o vestirse

Fuente: Adaptado de Yawn et al.,⁵ 2017.

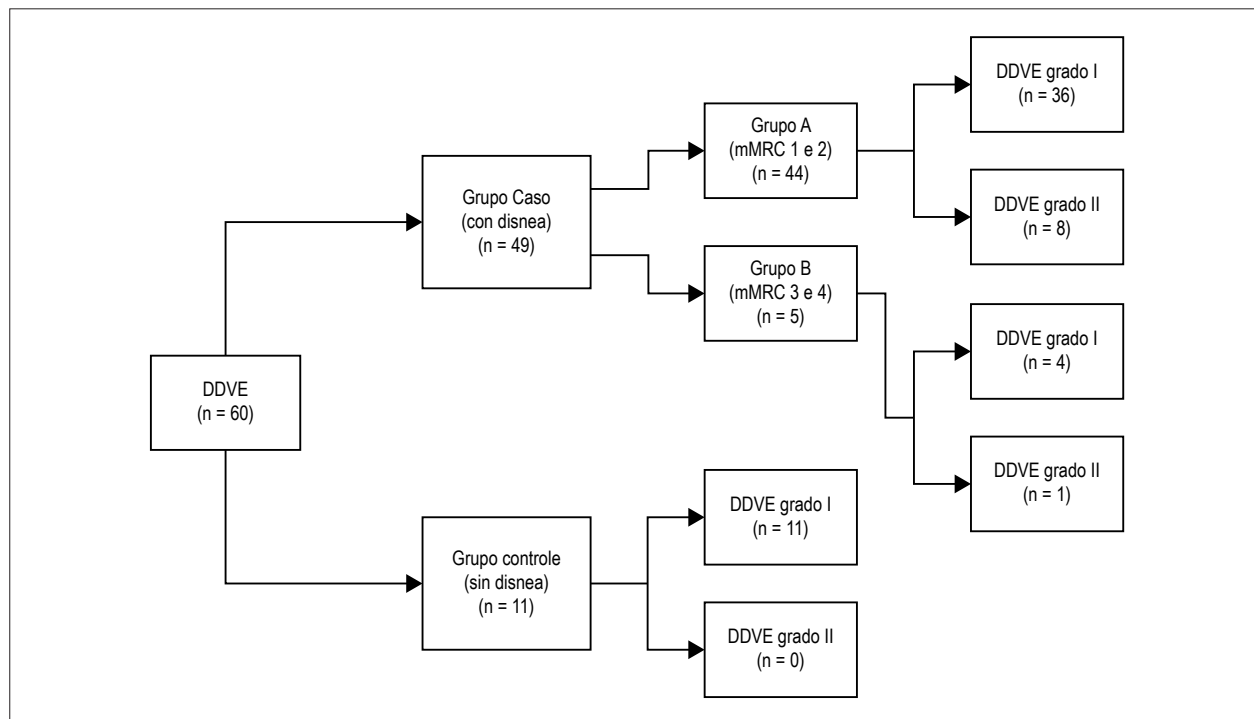


Figura 1 – Flujograma de los Grupos Evaluados; n: espacio de muestra de cada grupo.

fuese adecuado. La estadística inferencial de los datos fue realizada adoptando nivel de significación de 5% ($p \leq 0,05$). Fue empleado el Test Exacto de Fisher y Chi-cuadrado para asociar las variables cualitativas y el test t de Student para asociar las variables cuantitativas. Todos los datos fueron analizados utilizando el software Minitab versión 17.

Resultados

La población incluida en el estudio fue compuesta por 49 participantes en el grupo caso (con disnea) y 11 en el grupo control (sin disnea). La media de edad fue de 61,77 ($\pm 7,97$), 43 participantes (72%) eran del sexo femenino y 51 participantes (85%) tuvieron DDVI grado I.

Entre los sintomáticos, 34 participantes eran del mMRC 1 (70%), 10 del mMRC 2 (20%), 3 del mMRC 3 (6%) y 2 del mMRC 4 (4%). También considerando el grupo caso, 40 participantes (82%) presentaron DDVI grado I y 9 (18%) presentaron DDVI

grado II. Entre los asintomáticos, los 11 participantes tuvieron DDVI grado I. Ningún participante de la investigación presentó DDVI grado III. A partir de esa cuantificación, fue establecida una asociación entre la presencia de disnea y la graduación de la DDVI ($p = 0,04$), utilizando las frecuencias absolutas de cada variable, según el Gráfico 1.

A pesar de la asociación positiva demostrada encima, los grupos A y B de disnea, al ser asociados con DDVI grados I y II (Gráfico 2), no presentaron el mismo estándar de significación ($p = 0,72$).

Las frecuencias observadas de los parámetros clínicos en la población del estudio están descritas en la Tabla 1. Tales parámetros fueron asociados con los grados de DDVI. La presencia de HAS no tuvo asociación positiva con los grados de DDVI ($p = 0,58$), así como DM ($p = 0,72$) y dislipidemia ($p = 0,29$). Mientras tanto, la presencia de EAC se mostró significativa en la población con DDVI ($p = 0,04$).

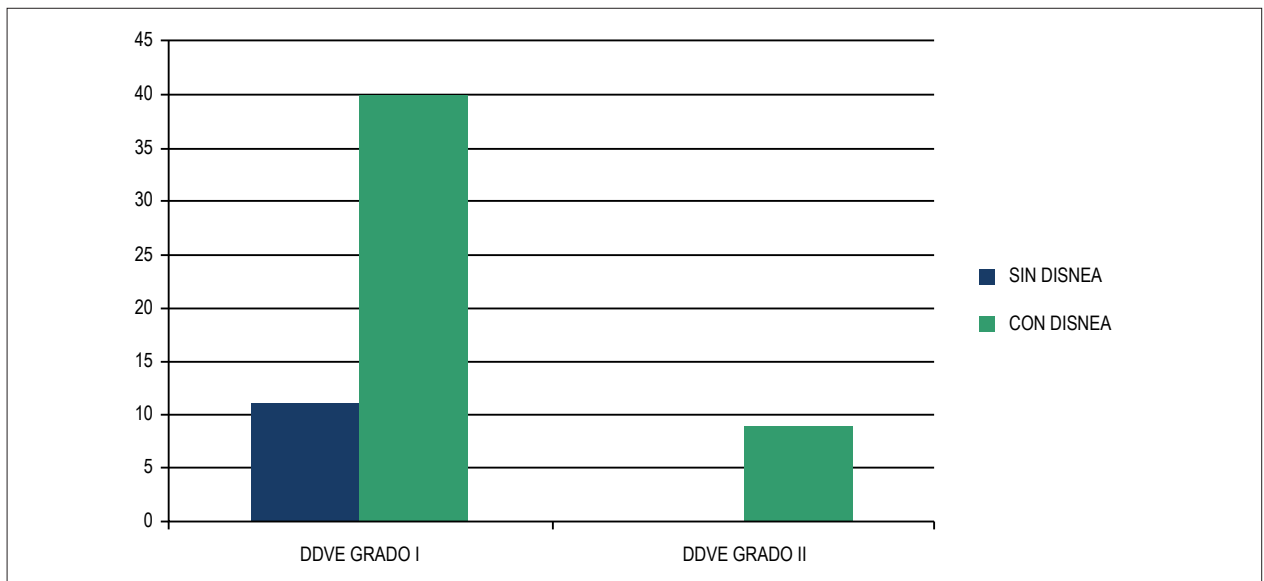


Gráfico 1 – Asociación entre Grado de Disfunción Diastólica y Presencia de Disnea. DDVI: disfunción diastólica ventricular izquierda.

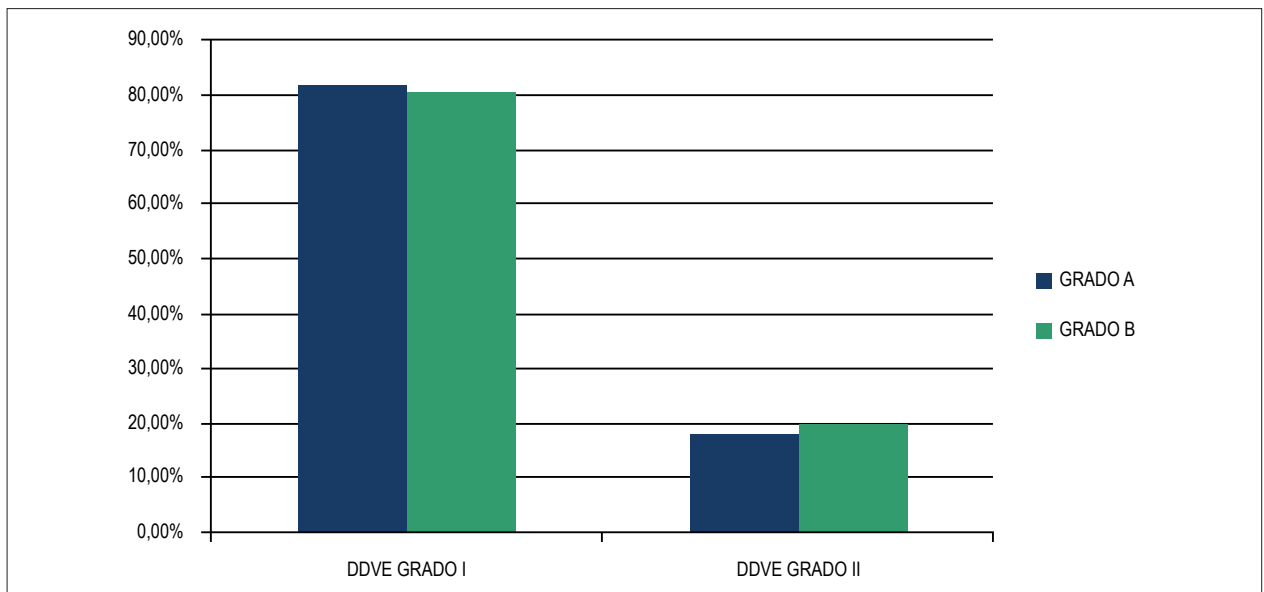


Gráfico 2 – Asociación entre Grado de Disfunción Diastólica y Grupos de Disnea. DDVI: disfunción diastólica ventricular izquierda.

Considerando los grados de DDVI y la edad de los pacientes, no hubo asociación entre los diferentes grados de DDVI y el avance de la edad ($p = 0,06$).

La media del IMC de los participantes fue $30,01 (\pm 4,51)$. La asociación entre esa variable y los grados de DDVI no fue significativa – ni en la evaluación directa con los valores de IMC de cada participante, ni con la clasificación de IMC según la Organización Mundial de Salud (OMS)¹⁰ ($p = 0,77$ y $p = 0,75$, respectivamente).

Los parámetros ecocardiográficos están descritos en la Tabla 2. Apenas 13% de los informes recolectados contenían la descripción del cálculo de la relación E/e' , de forma que ese parámetro no fue considerado en el análisis.

Todos los participantes presentaron FEVI preservada, que fue asociada con los grados de DDVI, mas no fue estadísticamente significativa ($p = 0,88$).

Comparando la dimensión del AI entre los grupos caso y control, no fue observado diferencia relevante ($p = 0,99$).

La graduación de la DDVI se asoció positivamente con el aumento del AI ($p = 0,0019$), como es indicado en el Gráfico 3.

Discusión

Los datos demográficos de este estudio señalan la predominancia del sexo femenino (72%), con media de edad de 61,7 años, IMC medio de $30,01 \text{ kg/m}^2$ y con

Tabla 1 – Parámetros clínicos

Parámetros	Población general		Sintomáticos		Asintomáticos	
	n	%	n	%	n	%
HAS	53	88	42	86	11	100
DM	28	47	21	43	7	64
EAC	17	28	15	31	2	18
DSLPL	36	60	30	61	6	54

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa; HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes mellitus; EAC: enfermedad arterial coronaria; DSLPL: dislipidemia.

Tabla 2 – Parámetros Ecocardiográficos

Parámetros	Población general	Sintomáticos	Asintomáticos
FEVI (%)	71,16 ± 5,06	70,51 ± 4,51	74,02 ± 6,51
AI (mm)	38,75 ± 4,27	38,75 ± 4,20	38,72 ± 4,77
Dimensión diastólica del VI (mm)	46,13 ± 3,16	46,08 ± 3,09	46,36 ± 3,58
Dimensión sistólica del VI (mm)	27,42 ± 2,85	27,65 ± 2,69	26,36 ± 3,41

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AI: atrio izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

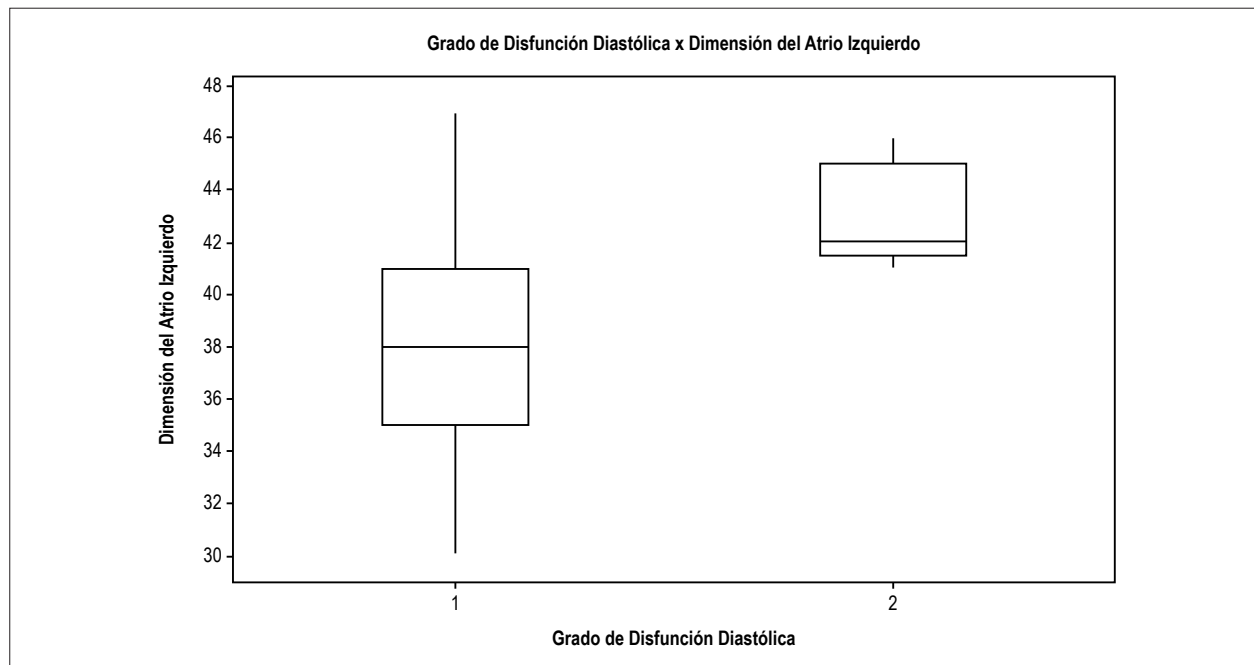


Gráfico 3 – Asociación entre DDVI y Dimensión del AI.

hipertensión (88%). Otras comorbilidades como: DM (47%), EAC (28%) y dislipidemia (60%) también fueron frecuentes en el subgrupo estudiado. Todos los participantes presentaron DDVI y FEVI preservada, según los criterios adoptados por la *American Society of Echocardiography* y *The European Association of Cardiovascular Imaging*.⁴ La disnea fue observada en 82% de los pacientes. Este perfil epidemiológico se muestra según lo esperado para individuos con ICPEP y en franja etaria más avanzada.²

La asociación entre los grados de DDVI y la presencia o no de disnea obtuvo significación estadística, o sea, hubo relación

entre la presencia de disnea y grados más avanzados de DDVI – como es reportado en la literatura.^{11,12} O sea, se puede esperar que pacientes con DDVI de grado más acentuado tengan la manifestación del síntoma.

Se observó que tanto los pacientes con disnea del grupo A como del grupo B presentaron mayor proporción de DDVI grado I, no mostrando que haya una relación lineal entre el grado de disnea con el grado de DDVI - o sea, no se puede esperar que pacientes con grado de DDVI más avanzado tengan, necesariamente, disnea en su forma más grave. Mientras tanto, la comparación entre los grupos

caso y control denotó relevancia estadística por mostrar que ningún participante del control (asintomático) presentó el grado II de DDVI, mientras que 18% del grupo caso (sintomático) lo presentaron. Los estudios de Nasim *et al.*¹¹ 2013 y Farag *et al.*¹³ 2017, que utilizaron la escala Borg y evaluaciones funcionales para determinar el síntoma de disnea, corroboran para el desenlace de la relación entre presencia de disnea y la evolución de la DDVI.⁹ Con todo, ambos encontraron, también, resultados positivos de la asociación entre la progresión del síntoma y el avance de la DDVI,^{11,13} diferentemente de lo que fue encontrado en el presente estudio.

No fue posible diferenciar la DDVI según la FEVI, más allá de lo que ya es previsto en la literatura.^{2,8} Con todo, el diseño del estudio no tuvo ese objetivo, una vez que fueron incluidos apenas participantes con FEVI preservada, a fin de garantizar más precisión en la evaluación de la ICFEP en la población estudiada.

Se sabe que la edad está relacionada con alteraciones en los parámetros diastólicos de velocidad y flujo mitral, reducción de la complacencia del VI y con la dilatación del AI. Como el envejecimiento es considerado un factor determinante independiente, es esperado encontrar una relación entre la progresión de la DDVI con el avance de la edad. En el presente estudio, cuyos participantes presentaron edad entre 43 y 75 años, no se observó esa asociación. Mientras tanto, las poblaciones descritas en la literatura presentan media de edad más avanzada que la media de esta investigación (61,7 años), lo que puede haber fortalecido estadísticamente la importancia de la edad en la fisiopatología de la DDVI en aquellos relatos.^{7,14}

En relación al IMC, no hubo diferencia significativa de este entre los grados de DDVI, ni en lo que se refiere a los valores individuales obtenidos ni en cuanto a la clasificación del IMC según la OMS.¹⁰ A pesar de tales consideraciones, es preciso ponderar que la etnia y la edad interfieren en el IMC, y tal vez puedan interferir en la relación con DDVI. De ese modo, se vuelve necesaria una evaluación más minuciosa para corregir tales factores y establecer el papel del IMC en la graduación de la DDVI.^{15,16}

La presencia de EAC se mostró significativa en la población con DDVI, pero no es posible clasificarla como factor de riesgo independiente para esta población, ya que la presencia de EAC fue observada a partir de la historia médica previa de los participantes. Otros estudios, mientras tanto, ejecutaron análisis de laboratorio y de imagen para evaluar la misma asociación, que se muestra controvertida.^{17,18}

Aunque la relación E/e' sea preconizada en la evaluación de la función diastólica, este parámetro no fue utilizado en esta investigación debido a su baja incidencia (13%) entre los informes recolectados. La relación E/e' es uno de los parámetros numéricos de la evaluación de la función diastólica, siendo consenso entre los profesionales del laboratorio de Ecocardiografía del HC la definición del grado de DDVI según el algoritmo de la *American Society of Echocardiography* y de la *European Association of Echocardiography*,⁴ aunque la relación citada no sea descrita en todos los informes. Siendo así, otros parámetros fueron

evaluados en esta investigación. Entre ellos la dimensión del AI, que es uno de los parámetros ecocardiográficos bien establecido para DDVI. La dilatación de esa cámara refleja la evolución de la DDVI, por la disminución de la complacencia ventricular y exposición crónica a elevadas presiones de llenado. Esa dimensión tiende a aumentar con la progresión de la DDVI, según lo encontrado.^{4,7,19} Por lo tanto, se puede inferir que en la ausencia de Doppler tisular y de otros factores que aumenten el AI, el análisis del flujo mitral, asociado al aumento del AI puede corroborar la predicción de DDVI en grados más avanzados, denotando aumento de presiones de llenado intracavitarias.

Además de eso, el tamaño del AI no se asoció positivamente con la presencia de disnea en los participantes con DDVI. Segundo Ratanasit *et al.*,²⁰ que utilizó test de esfuerzo para evaluación de la disnea, la dilatación atrial ($43 \pm 6,1$) es capaz de predecir menor tolerancia al ejercicio.²⁰ Con todo, la presente investigación de la disnea tuvo lugar apenas con criterios clínicos (mMRC) y no fue encontrada diferencia significativa entre las dimensiones del AI de los grupos caso y control.

Limitaciones

Buscando evitar el sesgo de selección de la muestra, el presente estudio contó con una población heterogénea y limitada (60 participantes). De esa forma, presentó una casuística reducida en el grupo B de disnea, una vez que el dato ecocardiográfico de DDVI con FEVI preservada fue considerado criterio de inclusión primordial – lo que puede haber interferido en el análisis estadístico. Por otro lado, tal hecho traduce mejor la realidad abordada, que fue la intención del estudio.

Además de eso, no fueron reclutados participantes sin DDVI y con disnea, pues el objetivo de este estudio fue abordar y evaluar los participantes con DDVI. Además, la población atendida por el Servicio de Ecocardiografía del HC-UFPR difícilmente incluye pacientes con función diastólica normal. De ese modo, la metodología de la investigación fue diseñada considerando el estándar atendido en el HC.

Otro factor limitante fue la no descripción de la relación E/e' en los informes de evaluación de la función diastólica. Sin embargo, es consenso entre los profesionales del servicio del laboratorio de Ecocardiografía del HC la definición del grado de DDVI según el algoritmo de la *American Society of Echocardiography* y de la *European Association of Echocardiography*.⁴ O sea, la relación E/e' es calculada para clasificar el grado de la DDVI, pero no es descrita en todos los informes.

Sugestiones

Considerando las limitaciones del estudio, se recomienda que sean realizados nuevos abordajes con el mismo objetivo, en los cuales esté presente evaluación longitudinal en un grupo más extenso y homogéneo. Además de eso, es interesante que la disnea sea evaluada con más parámetros clínicos a fin de fortalecer su relación con la ICFEP.

Es válido resaltar que, para servicios de Ecocardiografía sin acceso a Doppler tisular, se sugiere la posibilidad de evaluar la evolución de la DDVI por el tamaño del atrio izquierdo, en ausencia de otros factores que puedan aumentarlo.

Conclusión

La disnea fue muy prevalente en la población con disfunción diastólica, demostrando una asociación entre la presencia del síntoma y la disfunción. Sin embargo, no hubo asociación estrecha entre la intensidad de la disnea y grados más avanzados de la disfunción diastólica. Con todo, este estudio demostró que la ausencia de disnea parece relacionarse con menor grado de disfunción diastólica, una vez que ningún paciente asintomático presentó disfunción diastólica avanzada.

El aumento del atrio izquierdo y la presencia de enfermedad arterial coronaria se asociaron con la presencia de grados de disfunción diastólica ventricular izquierda más acentuados.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Teixeira IS, Passos MBST, Camarozano AC; Obtención de datos:

Teixeira IS, Passos MBST, Bortolon PHBM, Beltrami CEC, Camarozano AC; Análisis e interpretación de los datos: Teixeira IS, Passos MBST, Bortolon PHBM, Beltrami CEC, Camarozano AC; Análisis estadístico: Teixeira IS, Passos MBST, Camarozano AC; Redacción del manuscrito: Teixeira IS, Passos MBST; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Teixeira IS, Passos MBST, Camarozano AC.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro que no hay conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Guyton AC, Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiología médica: Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2006.
2. Miljkovic LV, Spiroska V. Heart failure with preserved ejection fraction--concept, pathophysiology, diagnosis and challenges for treatment. Open access Macedonian J Med Sci. 2015;3(3):521-7.
3. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WAd, Almeida DRd, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol. 93(1 supl):1-71.
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. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(12):1321-60.
5. Yawn BBP, Thomashaw B, Mannino DM, Han MK, Kalhan R, Rennard S, et al. The 2017 Update to the COPD Foundation COPD Pocket Consultant Guide. Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. Obstr Pulm Dis. 2017;4(3):177-85.
6. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina interna de Harrison. Porto Alegre: Artmed; 2013.
7. Dugo C, Rigolli M, Rossi A, Whalley GA. Assessment and impact of diastolic function by echocardiography in elderly patients. J Geriatr Cardiol. 2016;13(3):252-60.
8. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Fiho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. Arq Bras Cardiol. 2009;93(6 supl 3):e265-e302.
9. Mann DL, Zipes D. Braunwald tratado de doenças Cardiovasculares. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2017.
10. World Health Organization.(WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Washington; 2000. (WHO Technical Report Series 894)
11. Nasim S, Nadeem N, Zahidie A, Sharif T. Relationship between exercise induced dyspnea and functional capacity with doppler-derived diastolic function'. BMC Res Notes. 2013;6:150.
12. Santos M, Kitzman DW, Matsushita K, Loehr L, Sueta CA, Shah AM. Prognostic importance of dyspnea for cardiovascular outcomes and mortality in persons without prevalent cardiopulmonary disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. PLoS One. 2016;11(10):20165111
13. Farag ESM, Al-Daydamony MM, Gad MM. What is the association between left ventricular diastolic dysfunction and 6-minute walk test in hypertensive patients? J Am Soc Hypertens. 2017;11(3):158-64.
14. Germing A, Gotzmann M, Schikowski T, Vierkötter A, Ranft U, Krämer U, et al. High frequency of diastolic dysfunction in a population-based cohort of elderly women-but poor association with the symptom dyspnea. BMC Geriatr. 2011;11:71.
15. Lee SL, Daimon M, Tullio DMR, Homma S, Nakao T, Kawata T, et al. Relationship of left ventricular diastolic function to obesity and overweight in a Japanese population with preserved left ventricular ejection fraction. Circ J. 2016;80(9):1951-6.
16. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. J Am Coll Cardiol. 2011;57(12):1368-74.
17. Jamiel A, Ahmed AM, Farah I, Al-Mallah MH. Correlation between diastolic dysfunction and coronary artery disease on coronary computed tomography angiography. Heart Views. 2016;17(1):13-8.
18. Lin FY, Zemedkun M, Dunning A, Gomez M, Labounty TM, Asim M, et al. Extent and severity of coronary artery disease by coronary CT angiography is associated with elevated left ventricular diastolic pressures and worsening diastolic function. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2013;7(5):289-96.
19. Dokainish H. Left ventricular diastolic function and dysfunction: central role of echocardiography. Glob Cardiol Sci Pract. 2015 Jan 26;2015:3.
20. Ratanasit N, Karaketklang K, Chirakarnjanakorn S, Krittayaphong R, Jakrapanichakul D. Left atrial volume as an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated diastolic dysfunction presented with exertional dyspnea. Cardiovasc Ultrasound. 2014 Jun 14;12:19.

