

## O Ecocardiograma na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Da Atenção Básica ao Hospital Terciário

*Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Primary Care to Tertiary Hospitals*

Marcelo Iorio Garcia<sup>1,2,3</sup>

Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica São Vicente da Gávea,<sup>3</sup> RJ – Brasil

### Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica altamente prevalente e incidente, afetando em especial a população idosa. É uma das principais causas de internação hospitalar, evento que determina um forte marcador prognóstico, considerando que cerca de 50% dos pacientes internados serão readmitidos nos 6 meses subsequentes.<sup>1</sup>

A IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) é definida do ponto de vista hemodinâmico como uma incapacidade de o coração alcançar suas demandas metabólicas adequadas em condições de pressões de enchimento normais. Esse conceito é fundamental, pois pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal (> 50%) usualmente apresentam um débito cardíaco normal, porém só conseguem manter esse débito às custas de uma elevação nas pressões de enchimento. Sabemos que alguns pacientes já apresentam sinais de congestão em repouso, porém a grande maioria só se manifesta clinicamente em vigência de esforço.<sup>2</sup>

O ecocardiograma (ECO) é a principal ferramenta utilizada nessa população. É altamente disponível, não invasivo e de fácil aplicabilidade. No entanto, veremos que a determinação isolada da fração de ejeção (FE) poderá não ser suficiente para corroborar a síndrome clínica que leva o paciente a buscar atenção médica.

### Conceitos no diagnóstico de ICFEP

A definição atual de ICFEP é de uma síndrome clínica de IC com FEVE > 50%, na ausência de FE previamente reduzida. A sintomatologia apresentada pelos pacientes se deve fundamentalmente às elevações nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), em repouso ou durante o esforço. Este é o primeiro grande desafio: a documentação desse aumento pressórico por meios práticos e reproduzíveis. As diretrizes definem como ICFEP.<sup>3</sup>

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Diagnóstico.

**Correspondência:** Marcelo Iorio Garcia •

Rua Euclides Figueiredo, casa 2. CEP 22261-070, Jardim Botânico, RJ - Brasil

E-mail: mioriogarcia@gmail.com

Artigo recebido em 18/08/2022, revisado em 30/08/2022, aceito em 30/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220056>

1. Presença de sinais e sintomas de IC
2. FEVE  $\geq$  50%
3. Exclusão de síndromes que “simulam” ICFEP
4. Evidência de pressões de enchimento elevadas ou marcadores não invasivos que se correlacionam (relação E/e' elevada, aumento do volume atrial esquerdo, elevação de peptídeos natriuréticos)

### Síndromes clínicas que simulam a ICFEP

Os pacientes com ICFEP são tipicamente idosos, obesos, frequentemente mulheres e portadores de comorbidades predisponentes, como hipertensão, síndrome metabólica, doença pulmonar e insuficiência renal. É muito difícil para o médico, diante desse cenário – pacientes com sintomas inespecíficos que lembram IC, como fadiga, capacidade de esforço reduzida, dispnéia ao exercício e edema de membros inferiores –, diferenciar origem cardíaca de condições não cardíacas. Esse é um problema muito frequente na prática clínica.

### Escores diagnósticos

Dois algoritmos diagnósticos – o escore H<sub>2</sub>FPEF e o algoritmo HFA-PEFF da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>4,5</sup> – avaliam a probabilidade pré-teste visando distinguir ICFEP de dispnéia de origem não cardíaca. A combinação de dados – clínicos, laboratoriais, análise do eletrocardiograma e análise do ecocardiograma – estimarão se estamos diante de uma probabilidade de ICFEP baixa, intermediária ou alta. A atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia<sup>6</sup> sintetizou de uma forma bem objetiva essa linha de raciocínio (Tabelas 1 e 2). Na Figura 1, é possível observar como aplicar esses escores de uma forma prática.

### O ecocardiograma

Entraremos agora no objetivo principal de nossa revisão, que consiste na extração do maior número de dados do ECO, uma grande ferramenta diagnóstica. Deve ser notado o número de informações obtidas pelo ECO na construção desses escores diagnósticos para ICFEP (Tabela 2). Além dos diâmetros ventriculares e cálculo da FEVE, é possível obter a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP), a relação E/e' através do Doppler tecidual, o volume atrial esquerdo indexado (AEi), o índice de massa do VE, a espessura relativa da parede (ERP) e, se possível, o estudo da deformação miocárdica (*global longitudinal strain* [GLS]). Analisaremos a acurácia das variáveis fornecidas pelo ECO e de que forma podemos utilizá-las.

### A fração de ejeção

A FEVE deve ser obtida através de um estudo biplanar, utilizando-se classicamente o método de Simpson.<sup>7</sup> Já discutimos anteriormente todas as limitações de um fornecimento isolado da FE como método de tomada de decisão.<sup>8</sup> No entanto, no cenário de IC, considera-se a FEVE > 50%, iniciando, então, o raciocínio clínico dentro do modelo ICPEP.

### Estimativa da pressão média do átrio esquerdo em pacientes com FE normal

É de extrema importância a quantificação cuidadosa das dimensões cavitárias e volumes antes da estimativa das pressões de enchimento. A presença de alterações estruturais, como a hipertrofia do VE e/ou dilatação do átrio esquerdo (AE), leva ao raciocínio de um remodelamento cavitário mais marcado. A correta avaliação da função diastólica é que permitirá a adequada extração de dados volêmicos. A disfunção diastólica representa a combinação do relaxamento

ventricular alterado, a deformação do miócito e a função do AE, culminando em pressões de enchimento elevadas.

O primeiro ponto é a análise do padrão do fluxo mitral, a conhecida relação E/A. Muitas vezes apenas esse padrão inicial pode ser suficiente. Os pacientes com uma relação  $E/A \leq 0,8$  e velocidade da onda E  $\leq 50$  cm/s apresentam pressão média do AE normal. Já no grupo com relação  $E/A \geq 2$ , a pressão do AE encontra-se elevada. Em situações intermediárias, utilizaremos outras variáveis: a relação E/e', o volume AEi e a velocidade de pico da regurgitação tricúspide (RT)<sup>9</sup> (Figuras 2 e 3).

A relação da velocidade de fluxo na diástole inicial (onda E, medida pelo Doppler pulsátil) com a velocidade do anel mitral (onda e', que representa a média de velocidades do anel septal e lateral, medida pelo Doppler tecidual) reflete a pressão capilar (Pcap) média. A relação  $E/e' \geq 15$  em repouso apresenta boa sensibilidade diagnóstica em identificar uma Pcap elevada, reforçando a probabilidade de ICPEP como etiologia dos sintomas. No entanto, uma relação E/e' na faixa intermediária (9-14) é bem menos sensível e não deve ser utilizada como parâmetro ecocardiográfico isolado; por isso a recomendação de todo o algoritmo diagnóstico.<sup>10</sup>

Esse algoritmo apresentou boa acurácia (84%) na identificação de pacientes com ICPEP, quando aplicado aqueles com FEVE normal e queixa de fadiga aos esforços. A avaliação clínica, incluindo radiografia de tórax e níveis de peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B (NT-proBNP), apresentou uma acurácia de apenas 64%. A utilização dessas variáveis ecocardiográficas também foi estudada na predição da readmissão hospitalar em 30 dias. Quando a variável relação E/e' foi adicionada ao escore clínico, houve um aumento de 29% na predição do risco de readmissão.<sup>11</sup>

Os padrões de disfunção diastólica também são marcadores prognósticos à medida que há uma alteração na complacência atrial esquerda, com dilatação atrial, insuficiência mitral e fibrilação atrial, o chamado remodelamento atrial progressivo (Figura 4). O volume AEi

**Tabela 1 – Escore H<sub>2</sub>FPEF para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**

	Variável clínica	Características	Pontos
H <sub>2</sub>	Obesidade ( <i>heavy</i> ) Hipertensão	IMC > 30	2
		≥ 2 anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação atrial	Paroxística ou permanente	3
P	Hipertensão pulmonar	PSAP > 35 mm Hg (ecocardiograma)	1
E	Idade avançada ( <i>Eldery</i> )	Idade > 60 anos	1
F	Pressões de enchimento ( <i>filling pressures</i> )	E/e' > 9	1

Fonte: Marcondes-Braga et al.<sup>6</sup> IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

**Tabela 2 – Escore HFA-PEFF para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**

Critérios	Maior (2 pontos)	Menor (1 ponto)
Funcional	e' septal < 7 e' lateral < 10 ou E/e' > 15 ou velocidade RT > 2,8 m/s (PsAP > 35 mm Hg)	E/e' 9-14 ou GLS < 16%
Morfológico	Volume AEi > 34 mL/m <sup>2</sup> ou massa do VE 149/122 g/m <sup>2</sup> (H/M) e ERP > 0,42	Volume AEi 29-34 mL/m <sup>2</sup> ou massa do VE > 115/95 g/m <sup>2</sup> (H/M) ou SIV ou PP ≥ 12 mm
Biomarcador (ritmo sinusal)	NT-proBNP > 220 pg/mL ou BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP 125-220 pg/mL ou BNP 35-80 pg/mL
Biomarcador (fibrilação atrial)	NT-proBNP > 660 pg/mL ou BNP > 240 pg/mL	NT-proBNP 365-660 pg/mL ou BNP 105-240 pg/mL

RT: regurgitação tricúspide; PsAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; GLS: global longitudinal strain; AEi: atrial esquerdo indexado; VE: ventrículo esquerdo; ERP: espessura relativa da parede; H: homens; M: mulheres; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B; BNP: peptídeo natriurético do tipo B. Fonte: Marcondes-Braga et al.<sup>6</sup>

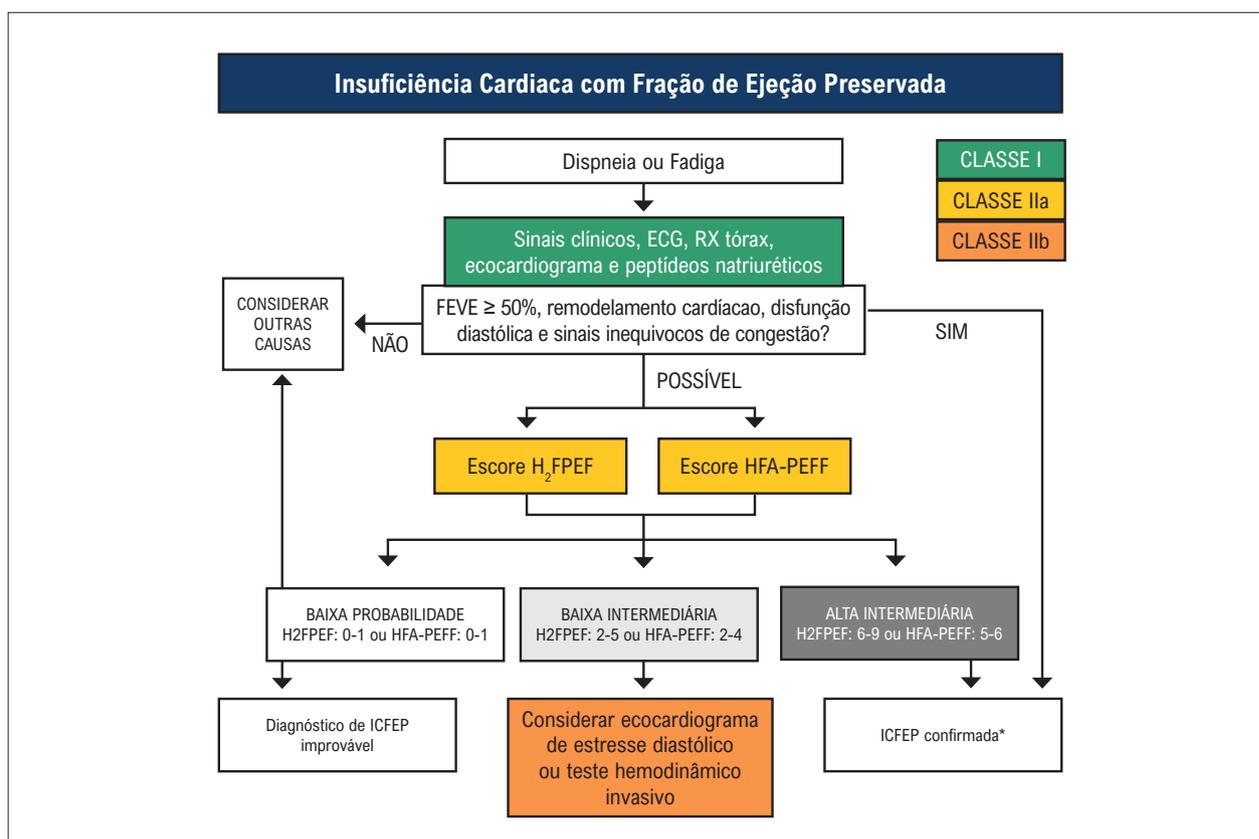
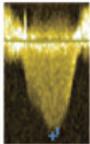


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPEP). ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção preservada. Fonte: Marcondes-Braga et al.<sup>6</sup>

### Parâmetros ecocardiográficos para estimativa das pressões de enchimento VE

1 - Velocidade regurgitação tricúspide

Veloc máx IT 4,19 m/s  
PsAP 70,3 mmHg

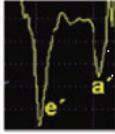




4 - Volume do AE indexado

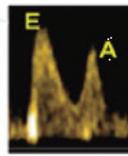
2 - Velocidade anel mitral (Doppler tecidual)

V. onda e' 6 cm/s  
V. onda a' 3 cm/s



3 - Velocidade fluxo mitral (Doppler pulsátil)

V. onda E 1,1 m/s  
V. onda A 0,9 m/s  
Relação E/A 1,22  
Relação E/e' 18



Parâmetro avaliado	Valor de Cut-off
Velocidade de pico da regurgitação tricúspide	> 2,8 m/s
Relação E/e'	> 14
Volume do átrio esquerdo indexado	> 34 mL/m <sup>2</sup>

Figura 2 – Diástole e estimativa volêmica na insuficiência cardíaca. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; IT: insuficiência tricúspide; PsAP: pressão sistólica na artéria pulmonar. Fonte: Adaptado de Nagueh SF<sup>9</sup>

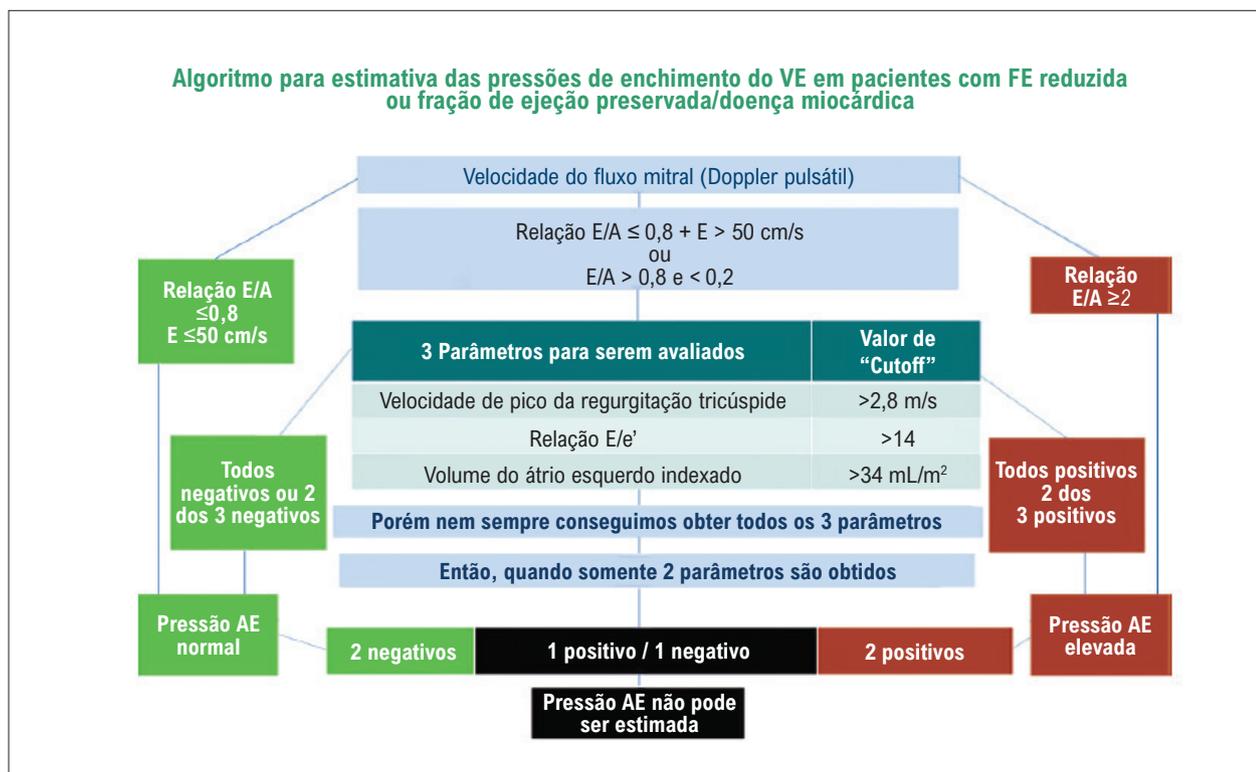


Figura 3 – Algoritmo diagnóstico baseado em dados ecocardiográficos. VE: ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; AE: átrio esquerdo. Fonte: Adaptado de Nagueh SF<sup>9</sup>

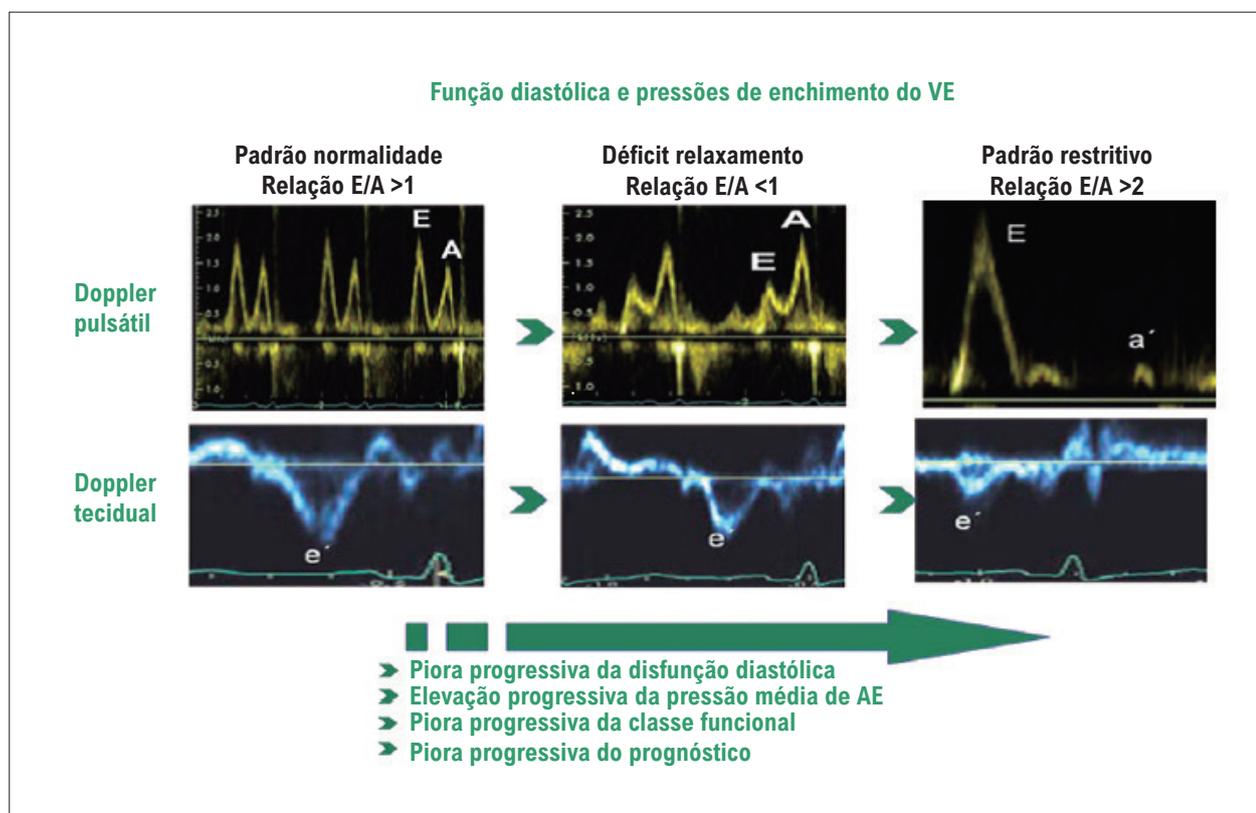


Figura 4 – Padrões de disfunção diastólica. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Fonte: Arquivo pessoal.

representa um marcador de remodelamento crônico, sendo bem mais acurado do que a medida do diâmetro. Em pacientes em ritmo sinusal e sem doença valvar, o volume AEi > 34 mL/m<sup>2</sup> foi preditor independente de morte, IC e acidente vascular.<sup>12,13</sup> É recomendado valores de corte diferentes para o volume AEi em pacientes em ritmo sinusal e pacientes em fibrilação atrial (FA). A Tabela 2 mostra critérios maiores ou menores de acordo com o volume AEi.

A PsAP é calculada pela velocidade de pico da RT através da equação de Bernoulli modificada (PsAP = 4 x velocidade da RT elevada ao quadrado, somada à estimativa da pressão no átrio direito). A elevação na PsAP, principalmente se associada a disfunção do ventrículo direito (VD), é uma variável importante de mau prognóstico na ICFEP.<sup>14</sup> Uma velocidade de pico da RT > 2,8 m/s indica PsAP elevada e representa um marcador indireto de disfunção diastólica.<sup>15</sup>

### Alterações estruturais

Estudos iniciais sugeriram que pacientes com ICFEP apresentavam hipertrofia concêntrica do VE, levando a uma menor distensibilidade e, então, a pressões de enchimento elevadas.<sup>16</sup> Também a massa do VE indexada tem mostrado uma relação modesta com a medida invasiva das pressões de enchimento (r 0,41-0,48).<sup>17,18</sup> Entretanto, vários estudos têm mostrado que muitos pacientes com ICFEP apresentam remodelamento concêntrico na ausência de hipertrofia ou mesmo geometria ventricular normal.<sup>19-21</sup> Consistente a essa observação, recentemente foi demonstrado que a hipertrofia do VE foi altamente específica (88%), porém pouco sensível (26%) para o diagnóstico de ICFEP, e, portanto, a sua ausência não afasta o diagnóstico.<sup>3</sup> A geometria do VE é frequentemente classificada usando a ERP, que consiste no cálculo de duas vezes a espessura da parede posterior (EPP) do VE dividida pelo seu diâmetro diastólico final (DDF): ERP = 2 x EPP / DDF. São descritos quatro padrões, conforme a Figura 5.

Na Tabela 2, há pontuações diferentes conforme os valores da massa e da espessura relativa da parede. Na

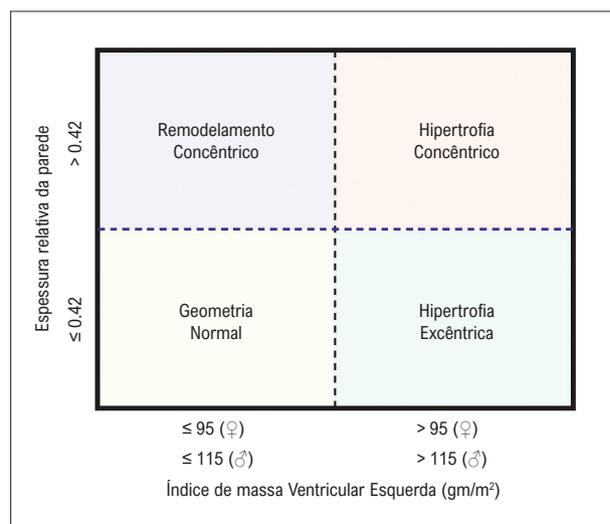


Figura 5 – Padrões de geometria ventricular. Fonte: Adaptado de Lang et al.<sup>7</sup>

Tabela 3, resumimos a acurácia dos principais marcadores utilizados.

Quando avaliamos morfologia do VE, devemos ter cuidado para excluir patologias que mimetizam ICFEP. Sempre que significativa hipertrofia for identificada, devemos considerar o diagnóstico de amiloidose, em especial na presença de derrame pericárdico ou padrão de *apical sparing* (ápice do VE “poupado” do acometimento) pelo GLS.<sup>22</sup> Em uma série de pacientes com espessuras maiores que 12 mm, a amiloidose representou 13% dos pacientes hospitalizados com “ICFEP”.<sup>23</sup> A Figura 6 apresenta um exemplo de amiloidose.

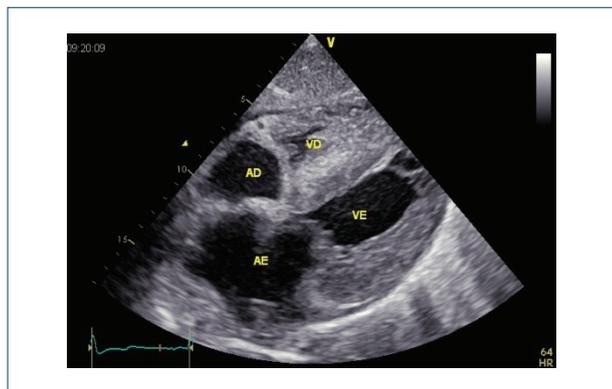
### Ecocardiograma de estresse diastólico – avaliação do paciente com dispneia, FEVE normal e pressão arterial esquerda normal em repouso

Boa parte da dificuldade em diagnosticar ICFEP está relacionada ao fato de que as pressões de enchimento são frequentemente normais em repouso, tornando-se elevadas apenas durante o teste de esforço. Com isso, o teste de esforço cardiopulmonar invasivo tem surgido como o padrão-

Tabela 3 – Evidências objetivas de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais consistentes com a presença de disfunção diastólica/elevação nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo

Parâmetro	Pontos de corte	Observações
Massa do VE indexada	> 115/95 g/m <sup>2</sup> (homens/mulheres, respectivamente)	Embora a presença de remodelamento concêntrico ou hipertrofia sejam marcadores, a ausência de hipertrofia não exclui o diagnóstico de ICFEP
ERP	> 0,42	
AEi	> 34 mL/m <sup>2</sup> (ritmo sinusal)	Na ausência de doença valvar, a dilatação do átrio esquerdo reflete pressões de enchimento do VE cronicamente elevadas (na fibrilação atrial, o limiar é > 40 mL/m <sup>2</sup> )
Relação E/e' em repouso	> 9	Sensibilidade 78% e especificidade 59% para presença de ICFEP confirmada por teste de esforço invasivo. Se utilizarmos um ponto de corte maior (> 13), a sensibilidade cai para 46%, porém com maior especificidade (86%)
Velocidade de pico da RT em repouso	> 2,8 m/s	Sensibilidade 54% e especificidade 85% para presença de ICFEP confirmada por teste de esforço invasivo

Fonte: Adaptado de McDonagh et al.<sup>3</sup> VE: ventrículo esquerdo; ERP: espessura relativa da parede; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; AEi: Volume atrial esquerdo indexado; RT: regurgitação tricúspide.



**Figura 6** - Amiloidose cardíaca com extensa infiltração miocárdica, valvas e septo interatrial. VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Fonte: Arquivo pessoal.

ouro para confirmar ou excluir o diagnóstico de ICFCP como causa da dispneia.<sup>24,25</sup> Estudos recentes têm avaliado se dados similares podem ser obtidos de forma não invasiva através do ECO de estresse diastólico.<sup>26</sup> A aquisição de informações durante o esforço pode desmascarar disfunções sistólicas e diastólicas. Os parâmetros mais frequentemente estudados são a relação  $E/e'$  e a velocidade de pico da RT, indicando aumentos na Pcap e na PsAP, respectivamente. A Associação Europeia de Imagem Cardiovascular e a Sociedade Americana de Ecocardiograma recomendam um protocolo estagiado, de preferência em bicicleta semissupina, até o paciente atingir a frequência cardíaca máxima prevista ou desenvolver sintomas limitantes. O exame deve ser considerado anormal se a relação  $E/e'$  no pico do estresse for  $\geq 15$ , com ou sem a velocidade da RT  $> 3,4$  m/s. É importante lembrar que o aumento isolado da velocidade da RT não deve ser usado para diagnóstico de ICFCP, pois pode representar simplesmente uma resposta hiperdinâmica normal ao esforço, causada pelo hiperfluxo pulmonar, mesmo na ausência de disfunção diastólica.<sup>27-29</sup>

Na presença de resultados inconclusivos, devemos considerar a realização do teste de estresse invasivo, com medida da Pcap em repouso e no esforço (algoritmo descrito na Figura 1).

### Cenários especiais

Nos pacientes em ritmo de FA, a determinação do padrão da função diastólica fica comprometida, visto a ausência da onda A. Porém, é possível estimar as pressões de enchimento através da relação  $E/e'$ , também lançando mão de outras ferramentas. Nos casos de pressões de

enchimento elevadas, encontraremos uma redução no tempo de desaceleração (TD) da onda E e no tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

Nos pacientes com hipertensão pulmonar e que desenvolvem sobrecarga do VD, geralmente temos uma alteração na interdependência ventricular, com movimento paradoxal do septo. Nesses casos, devemos usar a velocidade apenas do anel mitral lateral, pois o anel septal terá sua velocidade reduzida.

Outra situação comum, em especial na população idosa, é a calcificação do anel mitral, o que reduz consideravelmente a velocidade da onda  $e'$ , superestimando a relação  $E/e'$ . Nesses casos, devemos nos deter ao padrão E/A ao Doppler pulsátil e ao TRIV e não utilizar a relação  $E/e'$ .<sup>30,31</sup>

## Conclusões

O diagnóstico de ICFCP não é simples, e a interação entre o clínico e o ecocardiografista é fundamental. A responsabilidade do examinador é grande, podendo já triar alguns pacientes no cenário ambulatorial, identificando fenótipos de maior risco. Aspectos muito típicos na imagem podem abreviar o diagnóstico, porém, na maior parte dos casos, a suspeita clínica será levantada em um laudo detalhado. Há controvérsias sobre os melhores índices para obtenção não invasiva das pressões de enchimento do VE, muitas vezes testados em cenários diferentes e com objetivos diversos. A utilização adequada de cada marcador discutido, respeitando suas limitações, será de grande valia para o clínico seguir em sua busca etiológica.

## Contribuição dos autores

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garcia MI

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

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

## Referências

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
2. Almeida Junior GL, Xavier SS, Garcia MI, Clausell N. Hemodynamic Assessment in Heart Failure: Role of Physical Examination and Noninvasive Methods. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):e15-21. doi: 10.1590/s0066-782x2012000100020.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

4. 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*. 2013;128(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
5. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
6. Marcondes-Braga FC, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-1212. doi: 10.36660/abc.20210367.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo 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;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Garcia MI. Repensando a Definição de Insuficiência Cardíaca Baseada na Fração de Ejeção: Reflexões com Impacto na Terapêutica. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2022;2(1):76-79.
9. Nagueh SF. Non-invasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):38-48. doi: 10.1002/ejhf.971.
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
11. Thavendiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, Seicean S, Landers SH, Gorodeski EZ, et al. Prediction of 30-day Heart Failure-specific Readmission Risk by Echocardiographic Parameters. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):335-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.025.
12. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin C, Borlaug BA. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.
13. 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)*. 2018;19(6):304-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000651.
14. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right Heart Dysfunction and Failure in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Management. Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16-37. doi: 10.1002/ejhf.1029.
15. Rudski LG, Lai WW, Afalalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a Registered Branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
16. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9. doi: 10.1056/NEJMoa032566.
17. 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;116(6):637-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661983.
18. Dokainish H, Nguyen JS, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J, et al. Do Additional Echocardiographic Variables Increase the Accuracy of E/e' for Predicting Left Ventricular Filling Pressure in Normal Ejection Fraction? An Echocardiographic and Invasive Hemodynamic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):156-61. doi: 10.1016/j.echo.2009.11.015.
19. 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;5(1):e002530. doi: 10.1161/JAHA.115.002530.
20. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease: Insights into the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
21. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac Structure and Ventricular-vascular Function in Persons with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982-990.
22. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain Using Two-dimensional Speckle-tracking Echocardiography is Both Sensitive and Specific for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353.
23. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
24. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The Invasive Cardiopulmonary Exercise Test. *Circulation*. 2013;127(10):1157-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463.
25. Givertz MM, Fang JC, Sorajja P, Dimas V, Forfia PR, Kapur NK, et al. Executive Summary of the SCAI/HFSA Clinical Expert Consensus Document on the Use of Invasive Hemodynamics for the Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease. *J Card Fail*. 2017;23(6):487-91. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.013.
26. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, 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;135(9):825-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
27. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1191-229. doi: 10.1093/ehjci/jew190.
28. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan AK, et al. Diastolic Stress Test Echocardiography in Patients with Suspected Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pilot Study. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):146-53. doi: 10.1002/ehf2.12375.
29. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006547. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
30. 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;69(11):1451-64. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.037.
31. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiyab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1937-48. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.058.

