

Avançando no Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Um Alerta sobre a Necessidade do Estudo Hemodinâmico com Exercício

Advancing the Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Call for Exercise Hemodynamics

Renato de Aguiar Hortegal¹  e Fausto Feres¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição médica progressiva que afeta aproximadamente 1-3% dos adultos, com aumento da expressivo da prevalência em populações com faixa etária mais elevada.¹ Mais da metade dos pacientes com IC apresenta fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$, conhecida como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Embora o número global de casos de IC permaneça estável ou mesmo em declínio, a incidência de ICFEP continua aumentando.²

Pacientes com ICFEP diferem significativamente daqueles com fração de ejeção reduzida quanto à fisiopatologia, avaliação diagnóstica e ao tratamento. A heterogeneidade fisiopatológica idiossincrática e a disfunção de múltiplos órgãos, além da apresentação clínica diversificada, requerem abordagens personalizadas para esta população.

Considerando tais aspectos, uma unidade dedicada a atender pacientes com ICFEP foi fundada em Outubro de 2020 no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, um centro de saúde pública terciário e quaternário localizado em São Paulo, Brasil. Até o momento, esta unidade realizou mais de 5.000 consultas ambulatoriais, predominantemente para pacientes que apresentam dispnéia induzida pelo exercício.

Nesse cenário, nos deparamos com um desafio significativo da Cardiologia moderna³: desenvolver metodologias para uma avaliação clínica eficaz e prática para o diagnóstico de ICFEP.

Os critérios diagnósticos atuais apresentam considerável heterogeneidade e falta de intercambialidade.^{4,5} De fato, a limitação em estabelecer um diagnóstico preciso pode prejudicar diversas intervenções terapêuticas já testadas em

estudos multicêntricos. Esses aspectos do campo de pesquisa têm implicações diretas sobre a forma como os médicos podem lidar com as queixas de dispnéia encontradas na prática diária em pacientes com suspeita de ICFEP.

Uso de escores para ICFEP

Pacientes com ICFEP podem divergir da apresentação clássica de IC, já que aproximadamente 50% deles apresentam fenótipo caracterizado por hipertensão atrial esquerda induzida por exercício, manifestando sintomas exclusivamente durante o esforço, sem sinais atuais ou prévios de sobrecarga hídrica ao exame clínico ou internação prévia.^{6,7}

Para tornar a situação ainda mais complexa, 20-35% dos pacientes com ICFEP apresentam níveis normais de peptídeos natriuréticos,^{1,8} 29% não apresentam anormalidades estruturais à ecocardiografia⁴ e a presença de disfunção diastólica na ecocardiografia não é específica nem suficiente para fechar um diagnóstico conclusivo.^{1,6}

Neste contexto, dois escores desenvolvidos recentemente foram introduzidos com o objetivo de diagnosticar ICFEP.^{9,10} A pontuação H₂FPEF é um nomograma validado por hemodinâmica invasiva que estima a probabilidade de ICFEP por meio da avaliação de características clínicas e variáveis de Doppler, com uma probabilidade pré-teste assumida de 64% (Figura 1). Por outro lado, o HFA-PEFF é um escore (Figura 2) proposto com validação *post-hoc* em duas grandes coortes.¹¹

A incorporação desses escores em documentos oficiais de cardiologia é de grande importância, pois contribui para a padronização e rastreabilidade das avaliações diagnósticas. No entanto, é importante frisar que existem dados limitados sobre a validação externa e concordância destas pontuações.

Dados preliminares de nossa unidade, derivados de uma amostra de conveniência de 320 indivíduos com dispnéia grau NYHA ≥ 2 e suspeita de ICFEP, produziram informações valiosas. A maioria dos pacientes avaliados apresentou pontuações que denotam probabilidade intermediária de ICFEP. Em particular, o escore H₂FPEF exibiu uma proporção significativamente maior de probabilidade intermediária em comparação com o escore HFA-PEFF (69% vs. 49%, respectivamente) (Figura 3).

Outros autores também destacaram limitações destes escores: Churchill et al.¹² relataram uma coorte de 156 indivíduos com dispnéia crônica e FEVE $\geq 50\%$ submetidos ao teste cardiopulmonar invasivo (iCPET), em que identificaram uma pontuação HFA-PEFF de baixa probabilidade em 28%,

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Testes de Função Cardíaca; Ecocardiografia.

Correspondência: Renato de Aguiar Hortegal •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500.

CEP 04012-909, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: renatohortegal@gmail.com

Artigo recebido em 06/12/2023, revisado em 10/02/2024, aceito em 13/03/2024

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230845>

Escore H ₂ FPEF	
Fibrilação/flutter atrial	3 pontos
Índice de massa corporal > 30 kg/m ²	2 pontos
Hipertensão (≥2 medicamentos anti-hipertensivos)	1 ponto
Idoso (>60 anos)	1 ponto
Hipertensão Pulmonar (PSAP>35mmHg)	1 ponto
Filling Pressures (E/e' septal>9)	1 ponto
Probabilidade da pontuação:	
• Baixo = 0-1	
• Intermediário = 2-5	
• Alto = 6-9	

Figura 1 – Escore H₂FPEF para estimar a probabilidade de IC/FEP.

Escore HFA-PEFF			
Domínio Funcional	Domínio Morfológico	Domínio do PN (SR)	Domínio do PN (FA)
Maior:	Maior:	Maior:	Maior:
e' septal <7 ou e' lateral<10cm/s* E/e' ≥15 VRT>2,8m/s	IVAE>34mL/m ² IMVE >149 ou 122g/m ² e ERP>0,42	NT-Pro-BNP>220pg/mL BNP>80pg/mL	NT-Pro-BNP>660pg/mL BNP >240pg/mL
Menor:	Menor:	Menor:	Menor:
E/e': 9-14 GLS<16%	IVAE:29-34mL/m ² IMVE >115 ou 95g/m ² ERP>0,42	NT-Pro-BNP:125-220pg/mL BNP:35-80pg/mL	NT-Pro-BNP:365-660pg/mL BNP:105-240pg/mL
<p>Maior: 2 pontos; Menor: 1 ponto Pontuação HFA-PEFF ≥5 ⇒ IC/FEP Pontuação HFA-PEFF: 2-4 ⇒ Teste de estresse diastólico ou estudo hemodinâmico invasivo</p>			

Figura 2 – Pontuação de HFA-PEFF para avaliação do diagnóstico de IC/FEP. HFA-PEFF: Associação de Insuficiência Cardíaca-PEFF; PN: peptídeo natriurético; e': velocidade diastólica precoce do anel mitral; E: velocidade de fluxo transmitral precoce; VRT: velocidade de regurgitação tricúspide; TLG: tensão longitudinal global do ventrículo esquerdo; IVAE: índice de volume atrial esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ERP: espessura relativa da parede; VE: ventrículo esquerdo; RS: ritmo sinusal; NT-proBNP: peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal; BNP: peptídeo natriurético tipo B; FA: fibrilação atrial. *Os valores devem ser ajustados para e'<5cm/s e e' lateral<7cm/s se o paciente tiver idade>75 anos.

intermediário em 58%, e alta em 14%; O H₂FPEF foi baixo em 32%, intermediário em 61% e alto em 7% (Figura 3). Além disso, os autores relataram uma taxa de falsos negativos de 25% e 28% para baixa probabilidade em HFA-PEFF e H₂FPEFF, respectivamente.

Tais achados têm duas implicações dignas de nota: 1) mais estudos são necessários para avaliar como melhorar o desempenho geral dos escores, especialmente para indivíduos com pontuações baixas e intermediárias e 2) a maioria dos pacientes com suspeita de IC/FEP provavelmente necessitará de testes de exercício ou métodos alternativos de estresse hemodinâmico, como desafios de pré-carga e pós-carga.^{13,14} Diretrizes recentes recomendam Ecocardiografia com Teste de Estresse Diastólico e/ou Cateterismo Cardíaco Direito com Exercício para tais casos.^{1,10}

Limitações dos métodos não invasivos para diagnosticar IC/FEP

O teste de estresse diastólico com ecocardiografia é o método não invasivo de escolha para investigar a suspeita de IC/FEP através da provocação com exercício.^{15,16}

No entanto, este método apresenta limitações significativas: a principal variável ecocardiográfica, a relação E/e', pode apresentar problemas de medição durante o pico do exercício em até 20% dos casos. Além disso, a relação E/e' medida durante o exercício pode gerar resultados falso-positivos em até 29% dos casos, além de apresentar acurácia sub-ótima.¹⁷

Apesar da Diretriz Europeia¹⁰ recomendar recalcular os escores, adicionando 2 pontos (quando E/e' durante o exercício > 14 + velocidade tricúspide durante o exercício < 3,4 m/s) ou 3 pontos (quando E/e' durante o exercício > 14 + velocidade tricúspide durante o exercício > 3,4 m/s) à pontuação do HFA-PEFF, esta abordagem carece de apoio baseado em evidências.

Embora essas limitações possam dificultar o uso da ecocardiografia de estresse diastólico na definição do diagnóstico de IC/FEP, ela continua sendo um componente significativo dentro da abordagem multimodal mais ampla para pacientes com suspeita de IC/FEP.

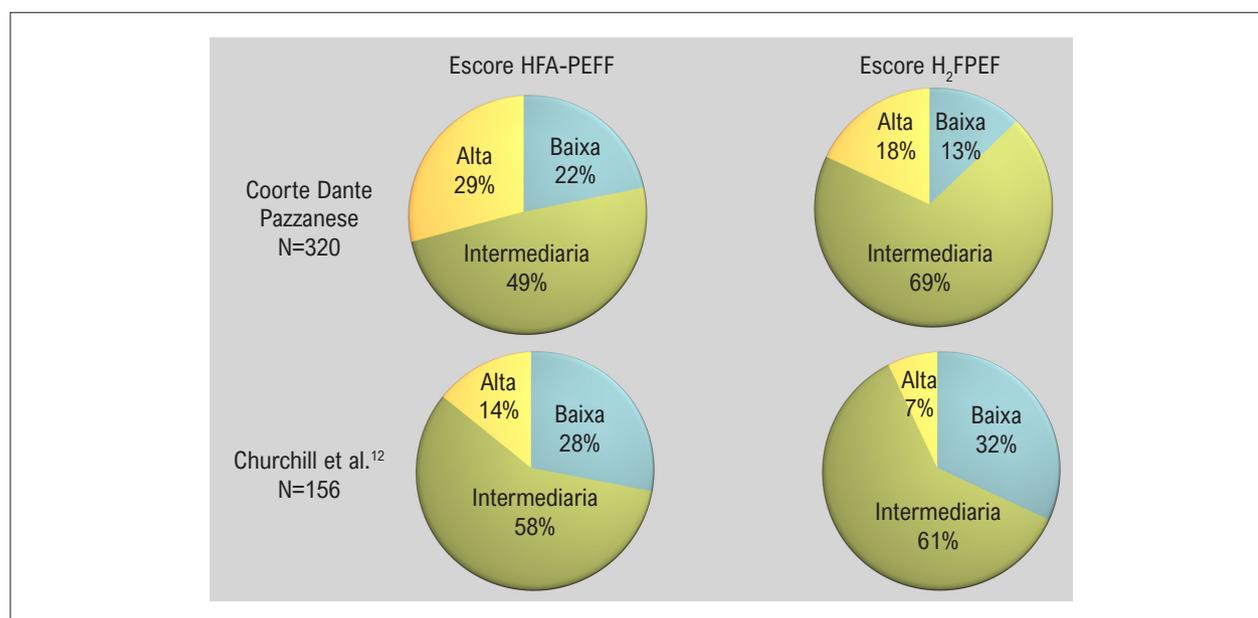


Figura 3 – Distribuição da probabilidade de ICFEP entre os pacientes de acordo com as pontuações de HFA-PEFF e H₂FPEF.

Análise das trocas gasosas por meio do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) representa o padrão ouro para avaliação não invasiva da capacidade funcional. Este método explora a interação entre a mecânica pulmonar e as interações cardiopulmonares no contexto da fraqueza muscular.¹⁸ Além disso, dados recentes sugerem que as anormalidades na cinética do oxigênio podem ter estreita relação com alterações da na mecânica miocárdica.^{15,19}

Embora o uso isolado do TECP não invasivo possa não ser suficiente para distinguir a ICFEP da dispneia não cardíaca em certos casos, o TECP desempenha um papel valioso como ferramenta diagnóstica para excluir doença pulmonar.¹⁸

Cateterismo cardíaco direito como ferramenta diagnóstica para ICFEP

Dadas as limitações das modalidades diagnósticas não invasivas, um fator essencial capaz de oferecer informações críticas é a definição hemodinâmica única da síndrome da ICFEP. Esta definição estabelece a ICFEP como a incapacidade do sistema cardiovascular de manter um débito cardíaco adequado diante pressões de enchimento normais em repouso ou durante o exercício.

O cateterismo cardíaco direito (CCD) é o padrão-ouro para o diagnóstico de ICFEP, devido à sua capacidade de medir a pressão de oclusão da artéria pulmonar POAP.²⁰⁻²² O procedimento apresenta baixo risco de complicações, com taxas relatadas inferiores a 1%. Além disso, demonstra excelente desempenho diagnóstico.²²

Em condições de repouso, a POAP ≥ 15 mmHg obtida pelo cateter Swan Ganz indica hipertensão atrial esquerda. A POAP em última análise, reflete a transmissão retrógrada da pressão média do átrio esquerdo para o capilar pulmonar.²³ Quando elevada, mesmo que transitoriamente, pode causar congestão pulmonar.

Contudo, a normalidade da POAP medida em repouso não exclui o diagnóstico de ICFEP. Na realidade, muitos pacientes necessitarão de esforço físico para identificar anormalidades hemodinâmicas. Após as medições em repouso, o paciente fica em decúbito dorsal e inicia o exercício com o cicloergômetro, realizando medidas de POAP em intervalos de aproximadamente 2-3 minutos. Um valor de POAP ≥ 25 mmHg durante o exercício define o diagnóstico de ICFEP.²²

Uma definição alternativa considera a variação durante o exercício do aumento da POAP (slope da POAP) em relação ao aumento do débito cardíaco (slope do DC). Uma razão entre os slopes >2 (ou seja, slope POAP/slope DC >2) é indicativa de ICFEP.²⁴

Vale mencionar que o CCD com exercício requer uma estrutura complexa e exige conhecimentos especializados para aquisição e interpretação de dados. Além disso, existem variações notáveis nos protocolos (ortostático vs. decúbito dorsal) e métodos de padronização para medir a POAP, como o ponto de referência (final da expiração da onda A média vs. média durante o ciclo respiratório).²²

Em caso de limitações à execução do CCD com exercício, uma modalidade alternativa de estresse, como um desafio de pré-carga (prova de volume) pode ser valioso. Uma POAP ≥ 18 mmHg induzida por elevação passiva da perna ou administração intravenosa de solução salina 7 mL/Kg é diagnóstica de ICFEP.^{20,22}

Cateterismo cardíaco direito para avaliação da extração periférica de oxigênio prejudicada: Um fator que contribui para a intolerância ao exercício na ICFEP

Na ICFEP, a capacidade dos músculos de extrair oxigênio da corrente sanguínea e utilizá-lo para processos metabólicos fica comprometida. Essa extração periférica prejudicada pode levar ao fornecimento inadequado de oxigênio aos músculos em

exercício, resultando em fadiga precoce, redução da capacidade de exercício e dispneia.²⁵

A avaliação da saturação de oxigênio na artéria pulmonar (Sa_{O_2}) e da saturação venosa mista de oxigênio (Sv_{O_2}) oferece informações sobre a extração de oxigênio em pacientes com ICfEP. Redução de Sa_{O_2} e aumento de Sv_{O_2} , indicando utilização prejudicada de oxigênio durante o exercício. Essas medições podem ajudar a identificar pacientes com ICfEP que apresentam extração de oxigênio prejudicada, apesar dos níveis sistêmicos de oxigênio preservados.

A integração dos parâmetros hemodinâmicos obtidos pelo CCD permite avaliar diversas condições fisiológicas durante o exercício. Esses parâmetros incluem débito cardíaco, volume sistólico, resistência vascular pulmonar (RVP) e sistêmica, pressão arterial pulmonar (PAP) e extração periférica de oxigênio. A equação de Fick pode ser usada para avaliar cada componente capaz de impactar a capacidade de exercício:²⁵

$$VO_2 = CO \times (Cao_2 - Cvo_2) \text{ ou}$$

$$VO_2 = SV \times HR \times 1,34 \times Hb \times (Sao_2 - Svo_2)$$

Onde VO_2 representa o consumo de oxigênio, CO representa o débito cardíaco, Cao_2 representa o conteúdo de oxigênio arterial, Cvo_2 representa o conteúdo de oxigênio venoso, SV representa o volume sistólico, HR representa a frequência cardíaca, Hb representa a hemoglobina, Sao_2 representa a saturação arterial de oxigênio e Svo_2 representa a saturação venosa de oxigênio.

Cateterismo cardíaco direito como ferramenta diagnóstica para hipertensão pulmonar na ICfEP

A avaliação abrangente da hemodinâmica cardiovascular pelo CCD é importante não apenas porque pode definir o

diagnóstico de ICfEP quando os métodos não invasivos foram inconclusivos, mas também por sua capacidade de adicionar informações críticas que podem modificar a compreensão clínica, a abordagem terapêutica e determinar prognóstico.

Um aspecto que merece destaque é a Hipertensão Pulmonar (HP) na ICfEP. A prevalência de HP na ICfEP diverge entre os estudos, variando de 30% a 80%.²⁶ A HP representa um marcador de gravidade da doença e está associada a mau prognóstico.^{18,27}

Pacientes com ICfEP, com ou sem HP, apresentam fatores de risco idênticos, comorbidades, características ecocardiográficas do lado esquerdo e pressões de enchimento do lado esquerdo. Além disso, as modalidades não invasivas por si só não conseguem diferenciar a HP pós-capilar da pré-capilar na ICfEP, o que requer CCD.

De fato, a maioria dos pacientes com ICfEP-HP apresenta HP pós-capilar isolada (POAP > 15 mmHg, PAP média > 20 mmHg e RVP < 2 unidades Wood).²⁷ Entretanto, à medida que a doença progride, a congestão crônica levará a outras alterações funcionais e estruturais no sistema vascular pulmonar,²⁸ resultando na combinação de HP pós e pré-capilar, definida como POAP > 15 mmHg, PAP média > 20 mmHg e RVP > 2 Unidades de madeira. Esse aumento adicional na pressão arterial pulmonar levará à disfunção do ventrículo direito e a anormalidades nas trocas gasosas que afetam a sobrevida global desses pacientes.^{29,30}

Cateterismo cardíaco direito para diagnóstico de fenótipo modificado por exercício HFpEF

O desafio do exercício também pode fornecer mais informações sobre a fenotipagem da ICfEP (Figuras 4A-4D).^{13,28}

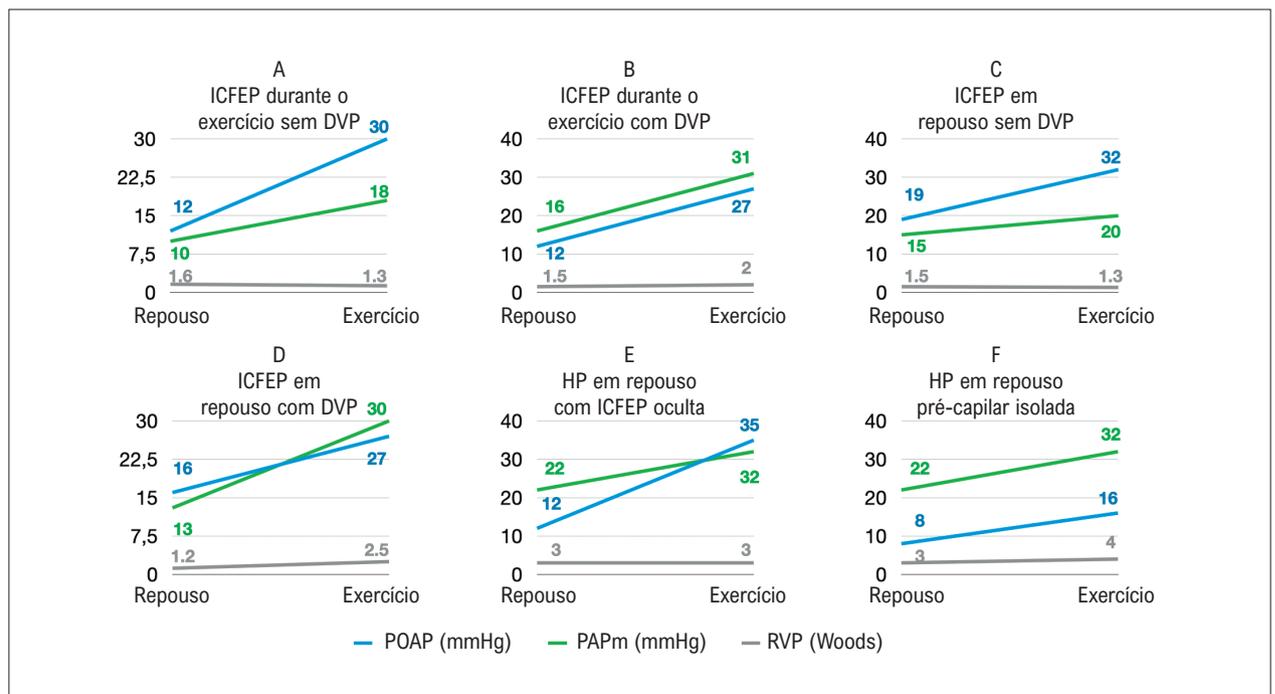


Figura 4 – Dados ilustrativos para representar os perfis hemodinâmicos de exercício da ICfEP(A-E) e Hipertensão Pulmonar (HP). POAP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAPm: pressão da artéria pulmonar média; HP: hipertensão pulmonar; DVP: doença vascular pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar.

Pacientes com ICFCP sem evidência de HP em repouso podem apresentar uma resposta anormal na RVP durante o exercício (Figura 4A). Isto é indicativo de doença vascular pulmonar latente na ICFCP.^{28,31} Dados recentes mostram que a doença vascular pulmonar latente tem implicações terapêuticas, uma vez que esses pacientes tiveram uma pior resposta ao dispositivo de shunt atrial.³¹

Por outro lado, pacientes com perfil hemodinâmico de repouso de HP pré-capilar (POAP < 15 mmHg, PAP média > 20 mmHg e RVP > 2 unidades Wood) podem apresentar um aumento desproporcional da POAP durante o exercício quando comparado à pressão atrial direita, atingindo valores de POAP ≥ 25 mmHg.⁸ Esse fenótipo combina Doença Vascular Pulmonar (HP pré-capilar) e ICFCP oculta (Figura 4E).²⁸

O reconhecimento destes padrões melhorará a nossa compreensão dos mecanismos da intolerância ao exercício nestes pacientes. Além disso, pode trazer implicações terapêuticas significativas.

Laboratórios de hemodinâmica de todo o mundo enfatizam cada vez mais a importância do CCD com exercício, o que representa um passo importante para melhorar a nossa compreensão da ICFCP e formular estratégias individualizadas que pode impactar os desfechos destes pacientes.

Referências

1. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-78. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.393.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):876-94. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
3. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
4. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, et al. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated With Existing HFpEF Definitions. *Circulation*. 2019;140(5):353-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136.
5. Ho JE, Redfield MM, Lewis GD, Paulus WJ, Lam CSP. Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;142(18):1770-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041818.
6. Hortegal RA. Decoding the Diagnostic Dilemmas of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Applying the Universal Definition for Enhanced Diagnosis Standardization. 2023;36(3):e20230074. doi: 10.36660/abcimg.20230074.
7. Litwin SE, Komtebedde J, Hu M, Burkhoff D, Hasenfuß G, Borlaug BA, et al. Exercise-Induced Left Atrial Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8):1103-117. doi: 10.1016/j.jchf.2023.01.030.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Hortegal RA, Feres F; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Hortegal RA.

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 estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número de protocolo 39592920.3.0000.5462. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

8. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023;24(4 Suppl 1):1-116. doi: 10.1714/4014.39906.
9. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
10. 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.
11. Aizpurua AB, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF Score for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):413-21. doi: 10.1002/ejhf.1614.
12. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, et al. Evaluation of 2 Existing Diagnostic Scores for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Against a Comprehensively Phenotyped Cohort. *Circulation*. 2021;143(3):289-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050757.
13. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
14. Hortegal RA, Valeri R, Grizante M, Cancellier R, Uemoto V, Gun C, et al. Afterload Increase Challenge Unmasks Systolic Abnormalities in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Cardiol*. 2023;380:20-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.042.

15. Almeida ALC, Melo MDT, Bihan DCSL, Vieira MLC, Pena JLB, Castillo JMD, et al. Posicionamento do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre o Uso do Strain Miocárdico na Rotina do Cardiologista – 2023. *Arq. Bras. Cardiol.* 2023;120(12):e20230646.. doi: 10.36660/abc.20230646.
16. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):135-81. doi: 10.5935/abc.20190129.
17. 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.
18. Guazzi M, Wilhelm M, Halle M, Van Craenenbroeck E, Kemps H, de Boer RA, et al. Exercise Testing in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Appraisal Through Diagnosis, Pathophysiology and Therapy - A Clinical Consensus Statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(8):1327-45. doi: 10.1002/ehf.2601.
19. Hortegal RA, Hossri C, Giolo L, Cancellier R, Gun C, Assef J, et al. Mechanical Dispersion is a Superior Echocardiographic Feature to Predict Exercise Capacity in Preclinical and Overt Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2023;39(7):1239-50. doi: 10.1007/s10554-023-02830-0.
20. From AM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology and Emerging Therapies. *Cardiovasc Ther.* 2011;29(4):6-21. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00133.x.
21. Deis T, Wolck E, Mujkanovic J, Komtebedde J, Burkhoff D, Kaye D, et al. Resting and Exercise Haemodynamic Characteristics of Patients with Advanced Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):186-95. doi: 10.1002/ehf2.13697.
22. Hsu S, Fang JC, Borlaug BA. Hemodynamics for the Heart Failure Clinician: A State-of-the-Art Review. *J Card Fail.* 2022;28(1):133-48. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.07.012.
23. Hortegal RAH. Strain Echocardiography in Patients with Diastolic Dysfunction and Preserved Ejection Fraction: Are We Ready? *Arq Bras Cardiol.* 2017;30:132-9. doi: 10.5935/2318-8219.20170034.
24. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(5):e004750. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750.
25. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of Abnormal Peripheral Oxygen Extraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(2):286-94. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825.
26. Inampudi C, Silverman D, Simon MA, Leary PJ, Sharma K, Houston BA, et al. Pulmonary Hypertension in the Context of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Chest.* 2021;160(6):2232-246. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.039.
27. Pagnamenta A, Azzola A, Beghetti M, Lador F. Invasive Haemodynamic Evaluation of the Pulmonary Circulation in Pulmonary Hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14445. doi: 10.4414/smw.2017.14445.
28. Borlaug BA, Obokata M. Is it Time to Recognize a New Phenotype? Heart failure with Preserved Ejection Fraction with Pulmonary Vascular Disease. *Eur Heart J.* 2017;38(38):2874-78. doi: 10.1093/eurheartj/ehx184.
29. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing in the Clinical and Prognostic Assessment of Diastolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1883-90. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.051.
30. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
31. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS, et al. Atrial Shunt Device for Heart Failure with Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF II): A Randomised, Multicentre, Blinded, Sham-controlled Trial. *Lancet.* 2022;399(10330):1130-40. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00016-2.

