

Entendendo a Disfunção Diastólica Assintomática na Prática Clínica

Understanding Asymptomatic Diastolic Dysfunction in Clinical Practice

Evandro Tinoco Mesquita^{1,2} e Antonio José Lagoeiro Jorge¹

Universidade Federal Fluminense¹, Niterói; Hospital Pró-Cardíaco², Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução

O conceito contemporâneo da insuficiência cardíaca (IC) está fundamentado no *continuum* cardiovascular, que tem seu início na presença de fatores de risco, seguido de mudanças assintomáticas na estrutura e função cardíaca e que evolui para as formas sintomáticas e finalmente para o estágio final (IC refratária)¹. A presença de disfunção cardíaca, seja ela sistólica ou diastólica assintomática, tem uma elevada prevalência na população adulta com mais de 45 anos e é uma etapa em que o paciente pode evoluir para a forma clínica de IC; essa transição aumenta em cinco vezes a mortalidade². A identificação de pacientes com disfunção cardíaca assintomática permitiria que intervenções farmacológicas ou não farmacológicas pudessem regredir as anormalidades funcionais e estruturais do coração retardando o início da IC sintomática. Esse conceito de que a IC apresenta estágios evolutivos e é, portanto, uma condição que possa ser passível de prevenção foi proposto pelo American College of Cardiology (ACC) e o American Heart Association (AHA)³ e incorporada pelas Diretrizes de IC crônica da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁴.

A IC com fração de ejeção normal (ICFEN) é hoje uma nova epidemia que acomete pacientes idosos e hipertensos e já representa mais de 50% dos pacientes internados por IC. O aparecimento da ICFEN é precedido por anormalidades diastólicas como alentecimento do relaxamento e alterações das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e estruturais – hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e aumento do volume do átrio esquerdo (VAE). Dessa forma, é importante a detecção dessas anormalidades em uma fase pré-clínica².

A disfunção sistólica assintomática é facilmente reconhecida pelo clínico [pelo médico clínico geral?], por meio de um método de cardiologia, pela presença de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Feve) menor que 50%. A caracterização da disfunção diastólica (DD) assintomática

é feita por uma tríade formada por ausência de sintomas de IC, evidências de DD e Feve \geq 50% e sua presença é marcador para o aparecimento de IC sintomática e redução da expectativa de vida⁵. Todavia, a DD ainda é pouco valorizada na prática clínica diária³, e sua detecção é um processo complexo e exige múltiplas medidas para sua correta identificação, sendo o método invasivo o padrão-ouro⁶.

Atualmente, o método invasivo para a avaliação da DD é substituído por técnicas modernas de ecodopplercardiografia utilizando o Doppler tecidual (EDT)⁷ e também com o emprego da dosagem dos peptídeos natriuréticos (PN)⁸. A avaliação pelo ecodopplercardiograma permite estratificar o grau da DD, sua gravidade e avaliar o impacto de medidas terapêuticas e do prognóstico⁷.

Os objetivos desta revisão são apresentar os fundamentos epidemiológicos do impacto clínico da disfunção diastólica assintomática (estágio B de IC), os recentes avanços fisiopatológicos e os modernos métodos diagnósticos utilizados na sua caracterização.

Epidemiologia e estadiamento da insuficiência cardíaca

O estadiamento da população em risco para o desenvolvimento de IC permite melhor entendimento do impacto prognóstico da disfunção ventricular e o estabelecimento de medidas preventivas que impeçam o seu aparecimento ou retardem a sua evolução para estágios mais avançados (Figura 1)².

Estágio A

O estágio A pode ser definido pela presença de fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de IC e sem a presença de anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais. Os fatores de risco que devem ser considerados são aqueles bem estabelecidos em grandes estudos longitudinais como preditores de IC – hipertensão arterial, diabetes, obesidade e doença coronariana¹. Em nosso meio, devemos considerar também o alcoolismo e a doença de Chagas⁴.

Estágio B

O estágio B é caracterizado pela presença de alterações estruturais (remodelamento, fibrose e valvulopatias) e de disfunção diastólica ou sistólica assintomática que pode ser identificada por anormalidades eletrocardiográficas e ecodopplercardiográficas na ausência de sinais ou sintomas de IC².

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; ecocardiografia; diagnóstico por imagem; insuficiência cardíaca diastólica; insuficiência cardíaca sistólica.

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Rua Coronel Bittencourt, 66 – CEP 24900-000 - Boa Vista, Maricá, RJ, Brasil

E-mail: lagoeiro@cardiol.br, lagoeiro@globo.com

Recebido em 18/03/12, revisado em 01/06/12;

aceito em 30/07/12.

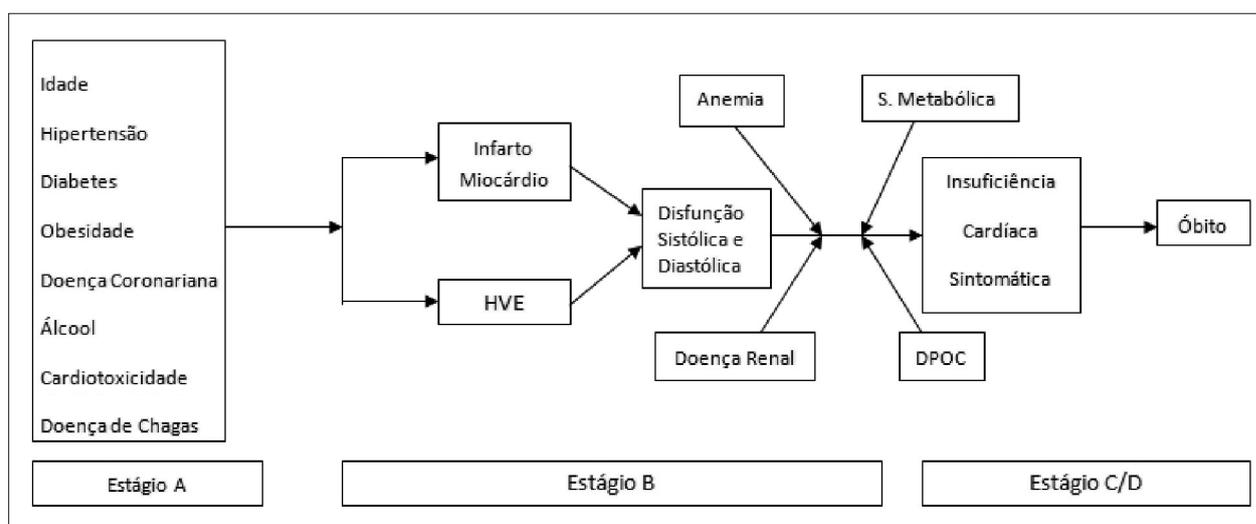


Figura 1 – Progressão da IC e interação de disfunções cardíacas e não cardíacas. HVE : hipertrofia do ventrículo esquerdo, DPOC : doença pulmonar obstrutiva crônica. Adaptado de Baliga RR & Young JB; *Heart Failure Clin* 8 (2012) XI-XV.

Atualmente para melhor identificar de forma objetiva os indivíduos assintomáticos, devemos utilizar a avaliação de sua capacidade funcional, sendo considerados assintomáticos aqueles capazes de desempenhar atividades que requeiram ≥ 7 METs de capacidade de exercício sem apresentar limitações por fadiga ou dispneia⁹. Em pacientes idosos que apresentam baixo nível de atividade física, a realização do teste de caminhada de 6 minutos ou o teste de esforço com pico de consumo de oxigênio (VO_2 máx.) pode ser útil para confirmar a presença de DD assintomática⁹.

Estágio C

No estágio C ocorre o aparecimento de sintomas ou sinais de IC, sendo as manifestações mais precoces a dispneia de esforço e a fadiga (capacidade ao exercício entre 2 e 7 METs)⁹.

Estágio D

O estágio D ou estágio final seriam os pacientes portadores de IC refratária e com severa limitação ao exercício (< 2 METs), além de múltiplas internações por descompensação de IC⁹.

O pioneiro estudo de Ammar e cols.² envolvendo 2.029 indivíduos selecionados de modo randomizado na comunidade (idade > 45 anos) testou esse conceito de estadiamento e mostrou que 32% dos pacientes eram saudáveis, ou seja, sem fatores de risco para IC (estágio 0), 22% estariam no estágio A, 34% no estágio B e 12% eram sintomáticos (estágio C e D). Esse estudo mostrou a associação entre os diferentes estágios de IC com o aumento dos níveis de BNP e da mortalidade em cinco anos (Figura 2)².

Fatores de Risco e disfunção diastólica

Diferentes estudos de intervenção terapêutica na ICFEN¹⁰⁻¹³ não apresentaram efeitos sobre a redução da mortalidade, podendo significar que as intervenções deveriam estar direcionadas nas fases iniciais do estadiamento da ICFEN,

pois existem evidências clínico-epidemiológicas de que a intervenção sobre os quatro principais fatores de risco envolvidos (diabetes, hipertensão, obesidade e doença coronariana) possam interferir no *continuum* cardiovascular associado a ICFEN^{1,14}.

Na prática clínica é frequente a presença de mais de um desses fatores associados, sendo importante ressaltar que o envelhecimento agrava as anormalidades diastólicas na presença de fatores de risco cardiovasculares¹.

Diabetes

A disfunção diastólica é observada em 40% dos pacientes com diabetes e se correlaciona com inadequado controle glicêmico¹⁵. Múltiplos mecanismos estão envolvidos na DD como anormalidades no metabolismo da adenosina trifosfato (ATP), piora do transporte de cálcio, acúmulo intersticial de produtos finais da glicação avançada, desequilíbrio na síntese e degradação do colágeno, função microvascular anormal, atividade do sistema renina angiotensina cardíaco, diminuição dos níveis de adiponectina e alterações no metabolismo dos ácidos graxos livres e glicose¹⁵.

O estudo de Framingham foi o primeiro a demonstrar um aumento do risco para IC em pacientes diabéticos. A incidência de IC em homens e mulheres foi de 2 a 5 vezes maior naqueles com diabetes do que em não diabéticos¹⁶. A DD do VE é apontada como o achado inicial da cardiomiopatia diabética. Um estudo envolvendo 86 pacientes jovens com diabetes tipo 2 (média de idade de 43 anos), sem hipertensão arterial e com excelente controle da glicemia (hemoglobina glicada (HbA1c) média de 6,5 mg/dl) mostrou a presença de DD assintomática em mais de 40% desses pacientes¹⁷.

O *Strong Heart Study*¹⁸, que estudou 2.411 pacientes, observou uma associação entre diabetes tipo 2 e relaxamento anormal do VE independentemente de idade, pressão arterial, massa do VE, e função sistólica do VE.

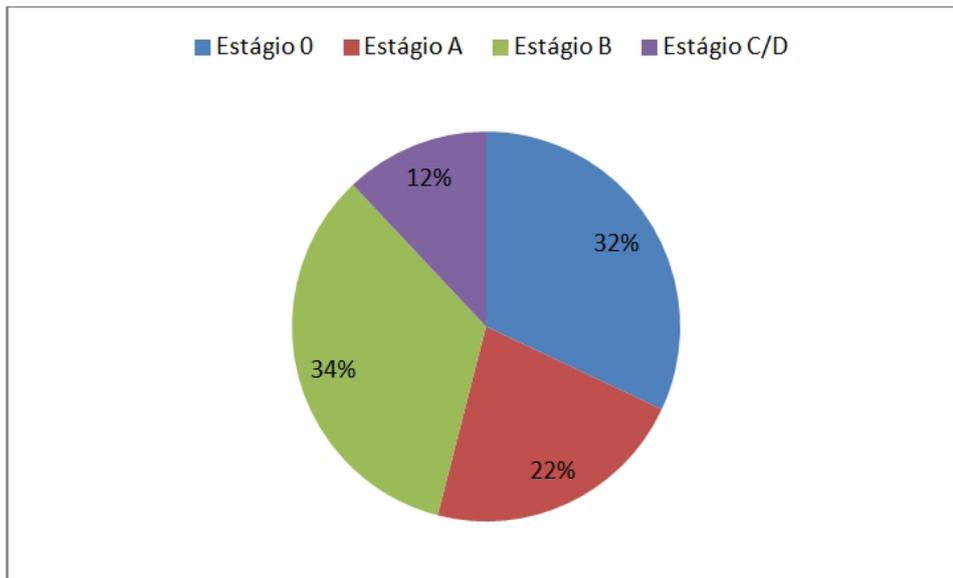


Figura 2 – Prevalência de estágios de IC. Adaptado de Ammar KA; *Circulation*, 2007;115:1563-70.

Os achados de DD em portadores de diabetes é um forte marcador para progressão para os estágios sintomáticos de IC, e o controle glicêmico e tratamento de fatores de risco associados estão fortemente recomendados nesses pacientes⁴.

Hipertensão arterial

Hipertensão arterial sistêmica é o fator de risco mais comum para IC. O risco de desenvolver IC em pacientes hipertensos quando comparados aos não hipertensos é cerca de três vezes mais elevado¹⁹.

Hipertensão induz a um espessamento da parede do VE como tentativa de normalizar o estresse da parede. Esse processo resulta em aumento da massa do VE denominado hipertrofia concêntrica, que é definido por um aumento da espessura da parede sem mudanças na forma do VE²⁰.

Muitos pacientes hipertensos em estágio B têm evidência de HVE ao ecocardiograma, ocasionando alterações na curva volume-pressão, que diminui o gradiente de pressão átrio ventricular e reduz o enchimento do VE²⁰. Nesses pacientes a HVE é relacionada a mudanças na matriz extracelular e modificações no equilíbrio das metaloproteinases da matriz (MMPs), com acúmulo de colágeno no espaço extracelular²¹. A sobrecarga de pressão observada nesses pacientes ativa o sistema intracardíaco renina angiotensina aldosterona (SRAA) resultando em crescimento do fibroblasto cardíaco e aumento do colágeno levando a redução da complacência ventricular^{22,23}.

O controle da pressão arterial é capaz de reduzir a hipertrofia miocárdica em hipertensos e diferentes hipotensores apresentam maior ou menor grau de redução da HVE nos pacientes portadores de hipertensão arterial²⁴.

Obesidade

Obesidade tem sido considerada uma condição de sobrecarga de volume crônica porque o coração é obrigado a bombear sangue através de um grande depósito de tecido adiposo. Também está associada a um conjunto de alterações cardiovasculares mediadas por alterações neuro-hormonais, hemodinâmicas e inflamatórias que levam a mudanças estruturais e funcionais cardíacas²⁵.

A gordura visceral, metabolicamente ativa, pode interferir no aumento da massa do VE pela secreção de uma série de moléculas bioativas como a angiotensina II e citocinas inflamatórias (adiponectina)²⁵. Hiperinsulinemia e aumento da resistência à insulina, que estão relacionadas à obesidade, induzem a hipertrofia miocárdica por meio do efeito estimulador do crescimento celular provocado pela insulina e ativação simpática.

No estudo Mesa²⁵, a massa do VE e o volume diastólico final foram associados positivamente com obesidade em ambos os sexos após ajuste para outros fatores de risco, e conseguiu demonstrar que a obesidade está ligada ao remodelamento concêntrico do VE sem diminuição da Feve.

A apneia obstrutiva do sono associada à obesidade, pode contribuir também para a HVE pela exacerbação da hipertensão noturna, aumento do tônus simpático e hipoxemia crônica²⁵.

Doença aterosclerótica coronariana

Isquemia miocárdica aguda ou crônica pode levar a DD por piora do sequestro de cálcio durante o processo ativo de relaxamento ventricular. Isquemia miocárdica também piora a rigidez passiva devido a formação de fibrose²⁶.

A associação entre isquemia miocárdica e DD é uma situação comum na prática clínica, e o tratamento da isquemia é capaz de melhorar as alterações na função diastólica, reduzindo assim a chance de desenvolver IC nesses pacientes².

Fisiopatologia da disfunção diastólica

A função cardíaca do VE depende principalmente de duas grandes camadas miocárdicas. As fibras da parede média, que são orientadas de modo circunferencial, e as fibras subendocárdicas e epicárdicas, que são alinhadas longitudinalmente da ponta para base e têm uma disposição em dupla hélice (Figura 3). Essa distribuição permite o mecanismo de torção e destorção do ventrículo esquerdo durante a sístole e diástole e, dessa forma, levando a uma interdependência entre as fases do ciclo cardíaco^{27,28}.

Diástole é a fase do ciclo cardíaco durante a qual o miocárdio relaxa e os ventrículos dilatam permitindo que suas câmaras se encham de sangue com pressões de enchimento adequadas (12 mmHg em repouso e até 15 mmHg durante o exercício). O processo mecânico da diástole pode ser dividido em uma fase ativa chamada relaxamento e uma passiva chamada rigidez, e o enchimento ventricular em sua fase inicial, que corresponde a 70% do processo, é feito pelo fenômeno de sucção diastólica que depende do relaxamento²⁹.

O relaxamento ventricular é um processo com gasto energético regulado principalmente por meio da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (Serca). Reduções dos níveis de atividade da Serca podem reduzir a remoção do cálcio do citosol, alentecendo o relaxamento ventricular. A isquemia miocárdica é o principal determinante para o

alentecimento do relaxamento por meio da diminuição da produção de ATP¹⁵.

O aumento da tensão em repouso (F passivo – força passiva do cardiomiócito em repouso) dos cardiomiócitos é outro importante achado relacionado à presença de DD. Aumento do F passivo dos cardiomiócitos tem sido atribuído à proteína gigante do citoesqueleto chamada titina, que pode ser vista como mola bidirecional que se contrai no início do relaxamento e oferece resistência da distensão ventricular ao final da diástole, determinando assim a rigidez ventricular e a função diastólica³⁰. A titina é expressa em duas isoformas: a N2B (forma mais rígida) e N2BA (forma mais complacente); e a modulação do F passivo pode ocorrer por meio de mudanças da expressão dessas isoformas e do seu estado de fosforilação. Pacientes com ICFEN, por exemplo, apresentam uma relação N2BA/N2B menor do que a observada em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), e essa maior expressão da isoforma N2B poderia explicar o aumento da rigidez ventricular (F passivo) presente na disfunção diastólica³⁰.

Mudanças na estrutura da matriz extracelular promovem aumento da rigidez do VE. Alterações observadas no colágeno em relação à quantidade, geometria, distribuição, formação de pontes cruzadas com produtos finais da glicação e taxas de colágeno tipo I e III levam a disfunção diastólica^{31,32}. Modificações nas concentrações de enzimas proteolíticas como as MMPs que controlam a degradação do colágeno também desempenham importante papel no desenvolvimento da rigidez ventricular¹⁵.

A DD incide então nas anormalidades do relaxamento e/ou na rigidez da câmara ventricular que irá interferir com

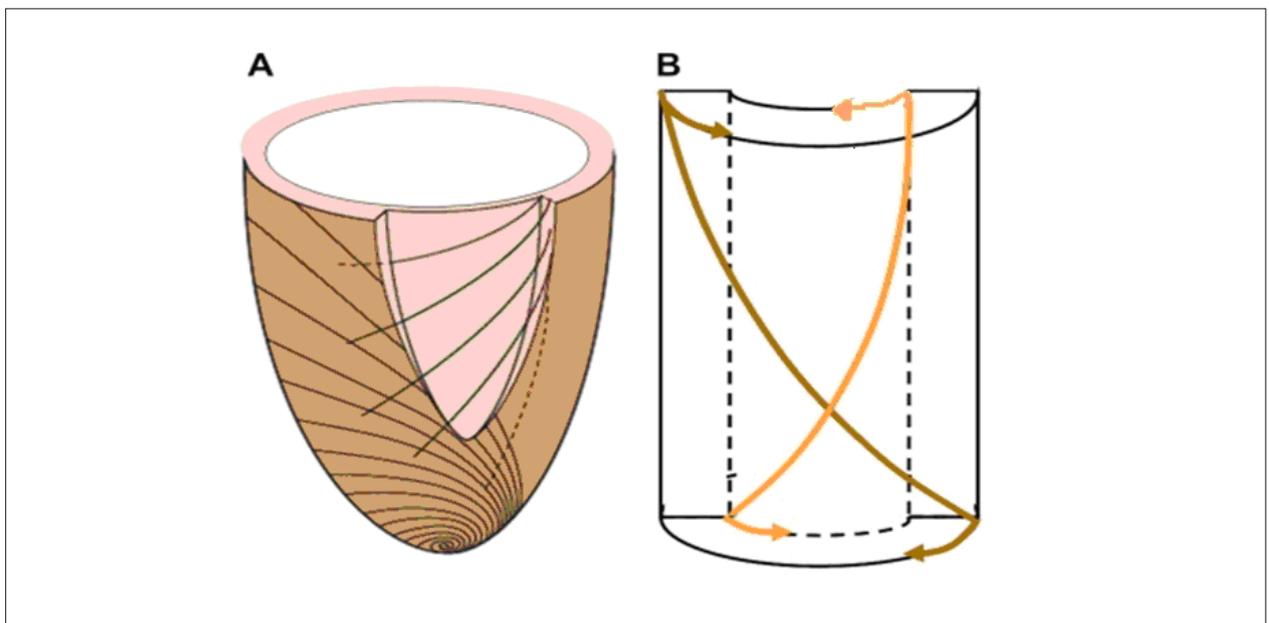


Figura 3 – Arquitetura do Ventrículo Esquerdo

Disposição das fibras em dupla hélice – A orientação das fibras muda de uma disposição para a esquerda no subepicárdico para a direita no subendocárdico. Setas representam os componentes que resultam da força desenvolvida em cada fibra do subendocárdio e subepicárdio. Modelo proposto por Ingels et al. Adaptado de Sengupta PP et al. *Heart Failure Clin*, 2008;4:315-24.

o enchimento ventricular esquerdo fazendo com que a contração atrial tenha importante papel no enchimento ventricular com a progressão da DD. Nas formas mais avançadas de DD, ocorre aumento da pressão média atrial esquerda, hipertensão venocapilar pulmonar, elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar e redução da reserva diastólica e que são causadas principalmente por mudanças na regulação do cálcio, das proteínas do citoesqueleto (titina), da matriz extracelular, hipertrofia dos miócitos e da fibrose intersticial^{33,34}.

A hiperativação do SRAA contribui para a DD não somente por meio do desenvolvimento de hipertensão arterial, mas também pela piora do relaxamento ventricular, hipertrofia ventricular, fibrose e remodelamento vascular^{35,36}.

A função vascular arterial colabora de forma importante para as anormalidades diastólicas. Alterações na parede vascular associadas ao envelhecimento e a hipertensão arterial interferem com a pós-carga e com a reflexão da propagação das ondas na parede arterial, aumentando a impedância do VE, ocasionando alentecimento do relaxamento e hipertrofia miocárdica¹⁵.

Inflamação e fibrose desempenham papel importante no desenvolvimento de alterações estruturais cardíacas que fazem progredir o estadiamento da IC do estágio A para o B. No miocárdio, a inflamação perivascular precede a fibrose reativa, que é uma determinante-chave de prognóstico adverso e que tem efeito no transporte de oxigênio no miocárdio, na rigidez tecidual e como fator de risco para arritmias cardíacas. A maior consequência da resposta fibroinflamatória é a disfunção ventricular, que pode ser definida pelo ecodopplercardiograma. Porém, por causa do grande número de indivíduos em estágio B de IC, a realização de ecodopplercardiograma se torna um procedimento caro e de difícil realização na prática diária. Nesses pacientes, a utilização de marcadores séricos de inflamação que refletem mudanças estruturais e histopatológicas no coração é apontada como nova opção³⁷.

Desse modo, a avaliação contemporânea da função diastólica envolve a integração desses conceitos fisiopatológicos com a utilização de medidas que possam refletir anormalidades do processo de relaxamento ativo (consumo de ATP) e a rigidez passiva. Essa divisão é arbitrária porque estruturas e processos que se alteram no relaxamento podem também resultar em anormalidades na rigidez. Contudo, a divisão é pragmática e oferece uma base racional para o entendimento dos métodos não invasivos que avaliam a função diastólica¹⁴.

Como diagnosticar a disfunção diastólica

O cardiologista clínico frequentemente utiliza o ecodopplercardiograma para avaliar pacientes hipertensos, diabéticos e portadores de doença coronariana, sendo comum o achado de anormalidades diastólicas isoladas em pacientes assintomáticos. Portanto é fundamental o entendimento das novas técnicas ecodopplercardiográficas como o eco Doppler tecidual (EDT) e o *Speckle Tracking* que permitem uma quantificação mais completa da função diastólica, bem como os novos biomarcadores que avaliam as pressões de enchimento do VE, a presença de inflamação e fibrose que

atualmente estão em uso para identificar a presença de disfunção diastólica.

Biomarcadores

Biomarcadores como os peptídeos natriuréticos (PN) são importantes para o diagnóstico e prognóstico da IC, pois são capazes de avaliar de modo rápido a disfunção do VE sendo uma ferramenta útil principalmente quando existe dificuldade de acesso ao ecocardiograma³⁸.

Para o diagnóstico de DD não existe ainda estabelecido um valor de corte de PN bem instituído. Ammar e cols.² observou em 2.029 pacientes valores crescentes de peptídeos natriuréticos tipo B (BNP) conforme a progressão da DD, todavia sem definir o ponto ideal para caracterizar esses pacientes na prática clínica².

Uma comparação dos níveis de BNP e dados do ecodopplercardiograma foram realizados em 294 pacientes com função diastólica do VE normal ou anormal. Foi observado que pacientes com DD tinham uma concentração média do BNP de 286 ± 31 pg/mL enquanto indivíduos normais tinham uma concentração média de 33 ± 3 pg/mL. Neste estudo, pacientes com função diastólica alterada eram subdivididos em pacientes com piora do relaxamento, pseudonormal e padrão restritivo com e sem sintomas de IC, e foi mostrado que BNP era muito acurado em prever o padrão restritivo com área sob a curva ROC de 0,98 (IC95% 0,95-0,97; $p < 0,001$). Pacientes que apresentavam sintomas de IC tinham valores mais elevados de BNP do que os pacientes assintomáticos³⁹.

Em outro estudo realizado com 135 pacientes assintomáticos com hipertensão arterial, níveis de BNP foram comparados com índices ecodopplercardiográficos de DD que incluíam massa do VE indexada, relação E/A e tempo de relaxamento isovolumétrico. Neste estudo, a curva ROC revelou uma área sobre a curva (AUC) de 0,904 ($p < 0,01$) utilizando um valor de corte maior que 40 pg/mL com uma especificidade de 92% e uma sensibilidade de 79% para o BNP diagnosticar aumento das pressões diastólicas do VE⁴⁰.

Biomarcadores de fibrose e inflamação trazem novas expectativas para a avaliação do risco de desenvolver ICFEN bem como para o seu diagnóstico. Um recente estudo observou que ICFEN pode estar associada ao aumento de biomarcadores de inflamação como interleucina 6 (IL 6), interleucina 8 (IL 8) e proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP1) e do metabolismo do colágeno como o carboxiterminal telopeptídeo do colágeno 1 (C1P), metaloproteinase da matriz 2 (MMP2) e metaloproteinase da matriz 9 (MMP9)⁴¹. Em outro estudo, um valor de corte de 1.585 ng/mL de MMP2 mostrou uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 76% para prever ICFEN⁴².

A identificação de aumento do volume do átrio esquerdo pelo ecodopplercardiograma é um dado importante na avaliação desses pacientes, porque seu aumento se relaciona com a presença de disfunção diastólica do VE e a relação entre o MMP9 e o inibidor tecidual da metaloproteinase da matriz 1 (TIMP1) foi capaz de identificar pacientes com aumento do volume do átrio esquerdo, concluindo que biomarcadores relacionados à fibrose podem refletir o remodelamento concêntrico crônico do VE⁴¹.

Ecocardiograma

O ecodopplercardiograma é o método mais utilizado para avaliação da disfunção diastólica, porém existem limitações causadas pelo envelhecimento e aspectos técnicos relacionadas à execução do exame. Recentemente, as Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia desenvolveram uma diretriz para a avaliação da função diastólica ventricular⁷. Nesse documento, os valores de normalidade dos parâmetros ecocardiográficos são relacionados com a faixa etária (Tabela 1) e é dada ênfase as novas técnicas do EDT e do estresse diastólico para a correta caracterização da DD⁷.

Ecodopplercardiograma é um método que pode identificar de modo precoce alterações estruturais e funcionais cardíacas em pacientes com risco para desenvolver IC. Embora parâmetros ecocardiográficos utilizados para avaliar a função diastólica e a medida da Feve sejam influenciadas por mudanças na pré e pós-carga, esses índices são amplamente empregados para a avaliação da função diastólica e sistólica⁴³.

Outros parâmetros que são utilizados na prática clínica para avaliar a DD e caracterizar o remodelamento ventricular são a massa do VE indexada e VAE indexado⁴⁴.

As variáveis hemodinâmicas que ajudam a classificar a função diastólica podem ser obtidas pelo ecodopplercardiograma e o EDT e incluem a medida do fluxo transmitral (relação E/A), o tempo de relaxamento isovolumétrico (Triv), o fluxo da veia pulmonar, o tempo de desaceleração da onda E (TD), pressão sistólica da artéria pulmonar e a relação entre o fluxo transmitral no início da diástole com a velocidade do anel mitral no início da diástole (E/E') que, quando maior que 15, tem alta especificidade para caracterizar elevações das pressões diastólicas do VE.

A DD pode ser classificada em graus de 1 a 4, e os principais critérios para classificar a função diastólica pelo ecodopplercardiograma e EDT estão listados na Tabela 2.

Eco de estresse

Muitos pacientes com DD são assintomáticos em repouso e se tornam dispneicos somente ao fazer esforço quando pressões de enchimento do VE estão elevadas. Ecodopplercardiograma de estresse é então uma ferramenta

valiosa com potencial para identificar pacientes com piora da capacidade funcional e aumento das pressões de enchimento do VE⁴⁵⁻⁴⁷.

O ecodopplercardiograma de estresse com utilização de um ciclo ergômetro supino é tecnicamente factível para demonstrar as mudanças da relação E/E' e de variações da pressão sistólica da artéria pulmonar com o exercício, além de permitir uma imagem contínua do coração e a obtenção das medidas de enchimento do VE imediatamente na fase de recuperação, o que é importante na interpretação das mudanças na função diastólica⁴⁷.

Pacientes idosos ou com hipertensão arterial tem evidências ao ecodopplercardiograma de piora da função diastólica, mas não apresentam nenhum sintoma em repouso. Do mesmo modo, pacientes com IC em classe funcional I NYHA podem ser assintomáticos em repouso, mas irão desenvolver sintomas com o exercício.

A relação E/E' obtida em repouso pode não ser suficientemente sensível para identificar pacientes com disfunção diastólica em sua fase inicial, nos quais as pressões de enchimento só aumentam com o esforço. Além disso, intolerância ao exercício com aumento do E/E' de repouso pode não se apresentar suficientemente específica, pois a dispneia pode ser um equivalente anginoso e, nesses casos, o emprego do ecodopplercardiograma de estresse pode ajudar a esclarecer o diagnóstico⁴⁸⁻⁵².

Conclusão

A disfunção diastólica assintomática é um achado comum na prática ambulatorial principalmente em adultos e particularmente em associação com fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes, obesidade e doença coronariana que aumenta o risco para desenvolver IC. Porém sua caracterização nesses pacientes é um processo complexo que exige por parte do cardiologista clínico o conhecimento das novas técnicas de avaliação sistematizada da função diastólica com o emprego do ecodopplercardiograma e biomarcadores, tanto em repouso como durante o esforço e também do impacto clínico da DD no prognóstico desses pacientes.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Tabela 1 – Valores normais de parâmetros diastólicos obtidos pelo ecocardiograma

Medida	16 – 20 anos	21 – 40 anos	41 – 60 anos	60 anos
TRIV (ms)	50 ± 9	67 ± 8	74 ± 7	87 ± 7
Relação E/A	1,88 ± 0,45	1,53 ± 0,40	1,28 ± 0,25	0,96 ± 0,18
TD (ms)	142 ± 19	166 ± 14	181 ± 19	200 ± 29
A (ms)	113 ± 17	127 ± 13	133 ± 13	138 ± 19
E' septal (cm/s)	14,9 ± 2,4	15,5 ± 2,7	12,2 ± 2,3	10,4 ± 2,1
E' lateral (cm/s)	20,6 ± 3,8	19,8 ± 2,9	16,1 ± 2,3	12,9 ± 3,5
PV Ar (cm/s)	16 ± 10	21 ± 8	23 ± 3	25 ± 9

TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E: pico fluxo mitral no início da diástole; A: pico do fluxo mitral no final da diástole (contração atrial); TD: tempo de desaceleração da onda E; E': velocidade do anel mitral no início da diástole; Ar: velocidade da onda reversa de A; PV: veia pulmonar.
Adaptado de Nagueh SF et al.; JASE, 2009;22:107-33.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Tabela 2 – Classificação da disfunção diastólica (ecocardiograma)

	Relação E/A	Tempo Desaceleração	Relação E/E'
Função diastólica normal	Entre 0,75 e 1,50	> 140 ms	< 8
Disfunção diastólica grau I (piora do relaxamento)	≤ 0,75	> 140 ms	< 8
Disfunção Diastólica grau II (pseudonormalização)	Entre 0,75 e 1,50	> 140 ms	Entre 8 e 15
Disfunção diastólica grau III (padrão restritivo)	> 1,50	< 140 ms	> 15

Adaptado de Nagueh SF et al.; JASE, 2009;22;107-33.

Referências

1. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88(5):1145–72.
2. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115(12):1563–70.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005;112(12):e154–235.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 98(1 supl. 1):1-33.
5. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289(2):194–202.
6. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf, Rademaker Fe, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539–50.
7. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107–33
8. Goto T, Ohte N, Wakami K, Asada K, Fukuta H, Mukai S, et al. Usefulness of plasma brain natriuretic peptide measurement and tissue Doppler imaging in identifying isolated left ventricular diastolic dysfunction without heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):87–91
9. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64(6):127–34. .
10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362(9386):777–81
11. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215–25
12. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456–67
13. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338–45.
14. Brutsaert DL. Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time – *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):157–81.
15. Tsujino T, Kawasaki D, Masuyama T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(4):219–30.
16. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29–34.
17. Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;87(3):320–3.
18. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1943–9.
19. Levy D, Larson MC, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275(20):1557–62.
20. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975;56(1):56–64.
21. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest.* 2007;117(3):568–75.
22. Berenji K, Drazner MH, Rothermel BA, Hill JA. Does load-induced ventricular hypertrophy progress to systolic heart failure? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H8–H16.
23. Dostal DE, Baker KM; Angiotensin II stimulation of left ventricular hypertrophy in adult rat heart Mediation by the AT 1 receptor. *Am J Hypertens.* 1992;5(5 Pt 1):276–80.
24. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115(1):41–6.

25. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP et al. The impact of obesity on the left ventricle. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):266-74.
26. Gaasch WH. Congestive heart failure in patients with normal left ventricular systolic function: a manifestation of diastolic dysfunction. *Herz*. 1991; 16(1):22-32.
27. Thomas JD, Popovic ZB. Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(10):2012-25
28. Sengupta PP, Khandheria BK, Narula J. Twist and untwist mechanics of the left ventricle. *Heart Fail Clin*. 2008;4(3):315-24.
29. Mesquita ET, Jorge AJ. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal – novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):180-7.
30. Borbély A, Falcão-Pires I, Heerebeek LV, Hamdani N, Edes I, Gavina C, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009; 104(6):780-6.
31. Kato S, Spinale FG, Tanaka R, Johnson W, Cooper G 4th, Zile MR, et al. Inhibition of collagen cross-linking: effects on fibrillar collagen and ventricular diastolic function. *Am J Physiol*. 1995;269(3 Pt 2):H863-8.
32. Weber KT, Janicki JS, Pick R, Capasso J, Anversa P. Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol*. 1990;65(14):1G-7C.
33. Huang B, Wang S, Qin D, Boutjdir M, El-Sherif N. Diminished basal phosphorylation level of phospholamban in the postinfarction remodeled rat ventricle: role of beta-adrenergic pathway, G(i) protein, phosphodiesterase, and phosphatases. *Circ Res*. 1999;8(9):848-55.
34. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*. 1997; 96(11):4065-82.
35. Flesch M, Schiffer F, Zolk O, Pinto Y, Stach JP, Knorr A, et al. Angiotensin receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition improve diastolic dysfunction and Ca(2+)-ATPase expression in the sarcoplasmic reticulum in hypertensive cardiomyopathy. *J Hypertens*. 1997;15(9):1001-9
36. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, Hayashida W, Hess OM, Douglas PS, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation*. 1994; 90(6):2761-71
37. Franssen C, Paulus WJ. The future diagnosis of heart failure with normal ejection fraction: less imaging, more biomarkers?. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(10):1043-5.
38. Parekh N, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24(2):155-60.
39. Yu CM, Sanderson JE, Shum IOL, Chan S, Yeung LY, Hung YT, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(11):1694-702.
40. Wei T, Zeng C, Chen L, Chen Q, Zhao R, Lu G, et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(1):75-9.
41. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13(10):1087-95.
42. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Murphy NF, Conlon C, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):191-7.
43. Carerj S, Carrubba S, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, Frlicher A, Linguori E, et al. The incremental Prognostic value of echocardiography in Asymptomatic stage A heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(10):1025-34.
44. Jorge AJ, Ribeiro ML, Rosa ML, Licio FV, Fernandes LC, Ianzieri PG, et al. Valores da medida do átrio esquerdo em pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):175-81.
45. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1432-8.
46. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1948-55.
47. Ha JW, Oh JK, Pellikka P, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(1):63-8.
48. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
49. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler_catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-94.
50. Yu CLM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging: a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1903-14.
51. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2004;109(8):972-7.
52. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Eneim F, Cohem I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1889-98.