

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada

Autor:

Ana Rosa Gouveia

Rua Teófilo Braga, nº45, 2º esquerdo

3030-076 Coimbra

Orientador: Prof. Dr. Pedro Monteiro

Co-orientador: Dr. Rogério Teixeira

Janeiro 2010

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Epidemiologia	9
Fisiopatologia	12
Diagnóstico	22
Tratamento	33
Prognóstico	41
Perspectivas futuras	44
Conclusão	48
Referências	49
Agradecimentos	56

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) com função sistólica preservada (ICFSP) representa uma síndrome clínica caracterizada por sinais e/ou sintomas de IC e uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (> 40% ou 50%), que no presente é responsável por cerca de metade dos casos de IC. Este artigo pretende fazer uma revisão da literatura sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico da ICFSP.

A ICFSP está associada a idades mais avançadas, género feminino, obesidade, hipertensão arterial e fibrilhação auricular. A atenção por parte da comunidade médica para este tipo de IC é relativamente recente, daí que o conhecimento sobre a fisiopatologia seja ainda escasso. Atribuí-se o mecanismo principal à disfunção diastólica, que significa um conjunto de alterações ao nível do relaxamento e da elastância do ventrículo esquerdo (VE). Existem também alguns estudos que apontam para a existência de alterações ao nível da função sistólica e do acoplamento ventrículo-arterial.

Durante algum tempo os critérios de diagnóstico da ICFSP foram alvo de discussão. Em 2007, foi proposto um algoritmo de diagnóstico pela Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC), segundo o qual seria necessário que se verificassem três condições para o diagnóstico de ICFSP: sinais e/ou sintomas de IC, função sistólica do VE normal ou ligeiramente deprimida e evidência de disfunção diastólica do VE. A investigação diagnóstica de um doente com suspeita de ICFSP implica, por isso, o recurso a métodos como ecocardiografia com doppler, doppler tecidual, doseamento de biomarcadores cardíacos ou mesmo cateterismo cardíaco.

Assim como para a IC com fracção de ejeção diminuída (ICFED), o tratamento da ICFSP deve contemplar uma intervenção no estilo de vida a par de medidas farmacológicas.

A este nível, existe ainda pouca evidência sobre os fármacos com maior benefício em doentes com ICFSP. Segundo os ensaios mais recentes, o antagonista do receptor da angiotensina II (ARAI) candesartan mostrou algum benefício quando usado em doentes com ICFSP. A utilidade de bloqueadores adrenérgicos β e de digitálicos permanece pouco clara. Actualmente, a única orientação classe I nível de evidência A para o tratamento da ICFSP é o controlo da pressão arterial sistólica e diastólica.

O prognóstico da ICFSP e da ICFED parece ser semelhante, com taxas de morbilidade e mortalidade comparáveis, segundo os estudos mais actuais. No entanto, ao contrário da ICFED, na ICFSP, registam-se mais mortes por causas não cardiovasculares.

O conhecimento actual sobre a fisiopatologia e o tratamento da ICFSP é insuficiente. A investigação deverá continuar, procurando identificar os seus mecanismos principais e possíveis alvos terapêuticos.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência cardíaca (IC); Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada (ICFSP); Fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); Disfunção diastólica (DD); Elastância ventricular e arterial; Ecocardiografia; Terapêutica; Prognóstico.

ABSTRACT

Heart failure (HF) with preserved systolic function (HFPSF) is a syndrome defined as the presence of symptoms and/or signs of HF and a preserved left ventricle ejection fraction (LVEF) (> 40%) and occurs in half of the patients with HF. The aim of the present review is to summarize available data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment and prognosis of HFPSF.

Patients with HFPSF are usually older, more often women and more likely to have a history of obesity, hypertension and atrial fibrillation. There is still debate regarding the pathophysiology of the syndrome. Diastolic dysfunction refers to abnormalities in both LV relaxation and LV stiffness and is thought to be the key. Several studies found some abnormalities concerning the systolic function and ventriculovascular coupling in HFPSF.

The diagnosis of HFPSF has been a matter of discussion for many years. In 2007, the European Society of Cardiology (ESC), proposed a new diagnostic algorithm. According to ESC, three conditions must be fulfilled for the diagnosis of HFPSF: signs or symptoms of HF, normal or mildly abnormal LV systolic function and evidence of diastolic LV dysfunction. Thus, the management of a patient with suspected HFPSF usually require exams like doppler echocardiography, tissue doppler, HF biomarkers or even cardiac catheterization.

The treatment of HFPSF, as for the HF with reduced ejection fraction (HFREF), includes both life style interventions and pharmacological strategies. There are still few trials performed in patients with HFPSF. According to recent studies, the angiotensin receptor blocker candesartan showed favourable effects in HFPSF. The benefits of β blockers and digitalis in patients with HFPSF have not been convincingly demonstrated. The only

recommendation for the treatment of HFPSF class I level of evidence A is blood pressure control.

The prognosis of HSPSF with respect to morbidity and mortality appears to be similar to that of HFREF although cardiovascular mortality is more frequent in this last group of patients, as patients with HFPSF have a higher noncardiovascular mortality.

Current knowledge about pathophysiology and treatment of HFPSF is sparse. Further investigation in this field should proceed, so that possible future treatment strategies can be developed, in order to improve patients prognosis.

INTRODUÇÃO

A síndrome clínica da insuficiência cardíaca (IC) foi tradicionalmente atribuída a alterações na função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) acompanhadas de um aumento da pressão de enchimento e/ou do volume do VE. Porém, nas últimas duas décadas vários estudos mostraram que metade dos indivíduos com IC apresentam função sistólica do VE normal.

A IC com função sistólica preservada (ICFSP) define-se como uma síndrome clínica, caracterizada por sinais e/ou sintomas de IC, associada a uma fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (> 40% ou 50%, conforme o estudo) (Redfield, Jacobsen et al. 2003; Yancy, Lopatin et al. 2006). Pensa-se que o mecanismo fisiopatológico básico responsável por este tipo de IC é a disfunção diastólica, isto é, um conjunto de alterações mecânicas durante a diástole, que impedem o relaxamento adequado do VE (Zile and Brutsaert 2002).

Ao longo dos últimos anos várias expressões foram usadas para designar esta entidade: IC diastólica, IC com fracção de ejeção preservada, IC com fracção de ejeção normal ou IC com função sistólica preservada. Segundo alguns autores, a expressão IC com fracção de ejeção normal é preferível, uma vez que existem algumas condições que cursam com sinais e/ou sintomas de IC e FEVE normal, sem alterações da função diastólica (tabela 1) (Maurer, Spevack et al. 2004; Oh, Hatle et al. 2006). Esta expressão é recomendada no documento mais actual da Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) sobre diagnóstico e tratamento de IC. Nesta revisão optou-se pela expressão IC com função sistólica preservada.

A maioria dos ensaios clínicos realizados nas últimas décadas analisou doentes com IC com fracção de ejeção diminuída (ICFED). Desta forma, o conjunto de evidência hoje disponível para o diagnóstico e tratamento dos doentes com ICFSP é reduzido.

Causas cardíacas	Causas não cardíacas
ICFSP	Doença pulmonar
Outras:	Obesidade
Doença coronária	Descondicionamento
Valvulopatia	Anemia
Miocardiopatia hipertrófica	Hiperventilação
Miocardiopatia restrictiva	Tireotoxicose
Pericardite constrictiva	Hipertensão pulmonar
Shunt intracardíaco	Shunt extracardíaco

Tabela 1: Condições que cursam com sinais ou sintomas de IC e FEVE > 40 ou 50%. Adaptado de Maeder and Kaye 2009.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência global da IC na população adulta dos países desenvolvidos é de 2%. Existem poucos dados sobre a prevalência da IC ou o risco de evolução para IC nos países em desenvolvimento. Vários estudos têm mostrado que a ICFSP representa cerca de metade dos casos de IC (Hogg, Swedberg et al. 2004; Owan, Hodge et al. 2006). Ao contrário da IC com fracção de ejeção diminuída (ICFED), a ICFSP parece estar associada a idades mais avançadas e ter maior prevalência no género feminino (figura 1) (Ceia, Fonseca et al. 2002).

De uma forma geral, os doentes com ICFSP têm idade superior a 65 anos (Masoudi, Havranek et al. 2003; Owan, Hodge et al. 2006; Fonarow, Stough et al. 2007). Alguns estudos sugeriram que a função diastólica sofre uma deterioração com o envelhecimento, mesmo na ausência de doenças cardiovasculares, provavelmente devido a alterações estruturais (aumento das dimensões do miócito, deposição focal de colagénio, entre outras) e funcionais (alterações nas proteínas de ligação do cálcio, por exemplo). Além disso, a elastância vascular e do ventrículo esquerdo também aumenta com a idade (Redfield, Jacobsen et al. 2005).

A ICFSP é mais prevalente no género feminino (Masoudi, Havranek et al. 2003; Lenzen, Scholte op Reimer et al. 2004). Aparentemente, a elastância vascular e ventricular é maior e aumenta mais com o envelhecimento no género feminino (Redfield, Jacobsen et al. 2005).

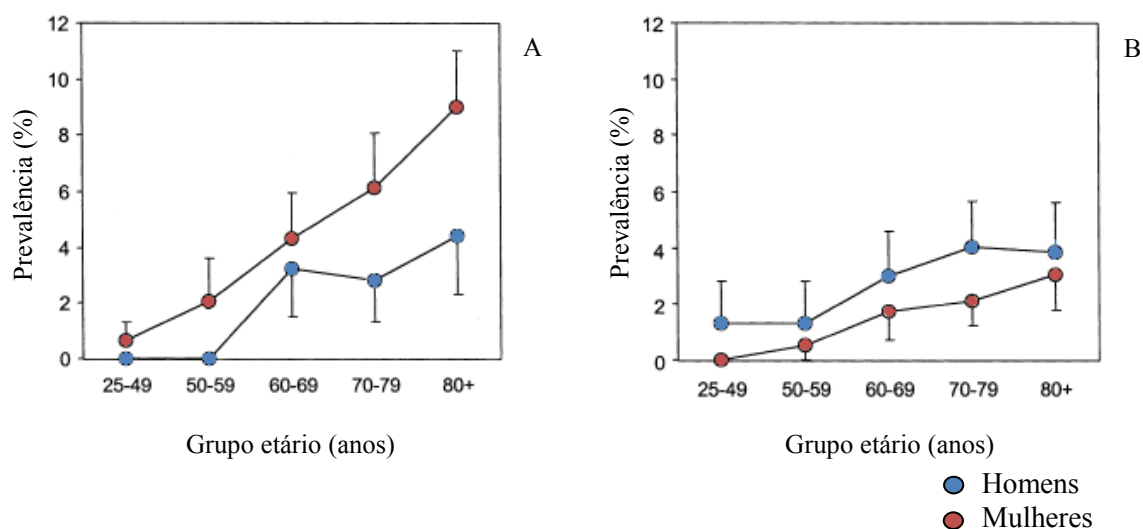


Figura 1: Prevalência da ICFSP (A) e da ICFED (B), de acordo com o género e a idade. Adaptado de Ceia, Fonseca et al. 2002.

Entre os doentes com ICFSP, a presença de obesidade, história de hipertensão arterial, fibrilhação auricular (FA) ou anemia é mais comum do que nos indivíduos com ICFED. Por outro lado, a prevalência de diabetes-mellitus, doença coronária e insuficiência renal é semelhante à dos indivíduos com ICFED (Masoudi, Havranek et al. 2003; Lenzen, Scholte op Reimer et al. 2004; Bhatia, Tu et al. 2006; Owan, Hodge et al. 2006; Fonarow, Stough et al. 2007).

A prevalência de um índice de massa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$ nos doentes com ICFSP é próxima de 40% (Owan, Hodge et al. 2006). Um IMC elevado determina um aumento do risco de hipertensão arterial, diabetes-mellitus, doença coronária e FA, condições comuns na ICFSP.

A hipertensão arterial (HTA) é o factor de risco cardiovascular mais frequentemente associada a ICFSP (prevalência até 76% segundo alguns estudos) (Masoudi, Havranek et al.

2003; Fonarow, Stough et al. 2007). A elevação crónica da tensão arterial estimula o remodelamento do miocárdio e aumenta a elastância diastólica do ventrículo esquerdo, mecanismos importantes na fisiopatologia na ICFSP.

FA, disfunção diastólica e ICFSP são condições muito relacionadas, que provavelmente partilham mecanismos fisiopatológicos comuns. Por um lado, a FA pode ser causa de uma descompensação da ICFSP, por outro, a disfunção diastólica, mesmo na ausência de sinais ou sintomas de IC, é factor de risco para o desenvolvimento de FA. A prevalência de FA entre os doentes com ICFSP varia entre 25% e 41%, conforme o estudo (Lenzen, Scholte op Reimer et al. 2004; Owan, Hodge et al. 2006; Fonarow, Stough et al. 2007).

Os dados mais recentes sugerem que a ICFSP e a ICFED têm morbidade e mortalidade comparáveis. As causas de morte, no entanto, são relativamente diferentes nos dois grupos: nos indivíduos com ICFSP a mortalidade por causas não cardiovasculares é ligeiramente maior (Curtis, Sokol et al. 2003).

FISIOPATOLOGIA

Nos últimos anos têm sido propostos vários mecanismos fisiopatológicos para a ICFSP. Ao contrário do que foi sugerido inicialmente, hoje pensa-se que a ICFSP resulta não só de disfunção diastólica mas também de alterações ao nível da sístole do ventrículo esquerdo e do acoplamento ventrículo-arterial (Wang and Nagueh 2009).

1. Função diastólica

A disfunção diastólica (DD) representa um conjunto de alterações mecânicas durante a diástole, que impedem o relaxamento adequado do ventrículo. Estas alterações podem surgir num indivíduo assintomático ou com sinais e sintomas de IC. Assim, os conceitos de DD e ICFSP devem ser distinguidos (Zile and Brutsaert 2002). Os principais determinantes da função diastólica são o relaxamento e a elastância do ventrículo esquerdo.

Relaxamento do ventrículo esquerdo (VE)

O relaxamento do VE é um processo activo, dependente de energia, que começa na sístole ventricular e compreende uma fase de relaxamento isovolumétrico, seguida de enchimento passivo rápido e sístole auricular.

O relaxamento do VE pode ser avaliado por cateterismo cardíaco, ecocardiografia com Doppler ou Doppler tecidual.

A constante τ , calculada a partir de dados obtidos do cateterismo, representa o tempo de diminuição da pressão do VE durante a fase de relaxamento isovolumétrico. A

ecocardiografia com Doppler permite medir a velocidade do fluxo sanguíneo transmitral durante o enchimento ventricular inicial (onda E no registo do Doppler) e a sístole auricular (onda A).

Na fase inicial da disfunção diastólica, a pressão no VE diminui mais lentamente no início da diástole e o tempo de relaxamento isovolumétrico do VE prolonga-se. As pressões de enchimento, porém, estão mantidas. No entanto, quando a frequência cardíaca aumenta, por exemplo no exercício físico, a duração da diástole é encurtada e as pressões de enchimento do VE elevam-se, comprometendo o enchimento adequado do VE.

A diminuição da capacidade de relaxamento do VE, sem alteração da pressão da aurícula esquerda (AE), condiciona uma diminuição do gradiente de pressão entre a AE e o VE e, por isso, maior duração da primeira fase de enchimento ventricular, uma diminuição da onda E e um aumento do seu tempo de desaceleração (TD). Como há um menor enchimento ventricular na primeira fase da diástole, a pré-carga da AE aumenta e, por isso, aumenta também a onda A. O contributo da sístole auricular para o enchimento do VE passa, então, a ser maior. Assim, há uma diminuição da relação E/A, que caracteriza o padrão de *alteração do relaxamento ventricular* (figuras 2 e 3).

Há medida que a disfunção diastólica do VE progride, a pressão na AE aumenta, para garantir um adequado gradiente de pressão entre a AE e o VE. Desta forma, as ondas E e A regressam aos valores normais, bem como a relação E/A. Este padrão é designado de *pseudonormalização* (figuras 2 e 3).

Com o avançar da disfunção diastólica, há uma maior elevação da pressão da AE, a onda E aumenta e o TD diminui. Uma vez que a capacidade de relaxamento do VE está muito comprometida, a pós-carga da AE aumenta, diminuindo a onda A. Assim, a relação E/A eleva-se, caracterizando o *padrão restritivo*. No estudo com Doppler das veias pulmonares

verifica-se a que duração do fluxo venoso pulmonar durante a sístole auricular (Ard) é maior do que a duração da onda A (Ad) (figuras 2 e 3).

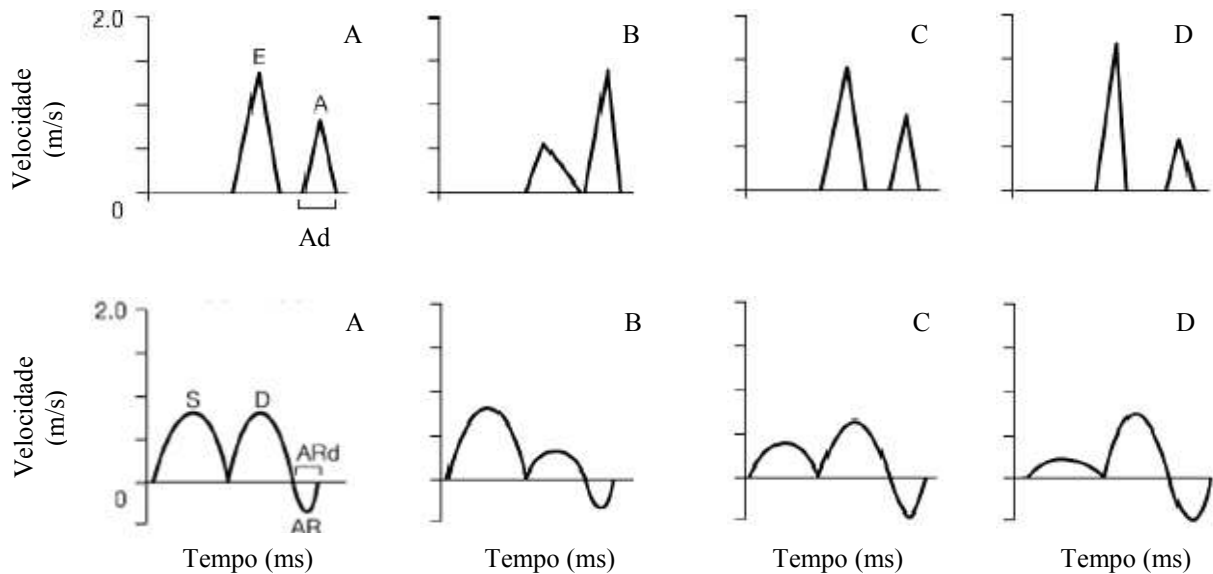


Figura 2: Doppler do fluxo transmitral (em cima) e do fluxo venoso pulmonar (em baixo). A. Função diastólica normal. B. Padrão de alteração do relaxamento ventricular. C. Padrão de pseudonormalização. D. Padrão restritivo.

A – velocidade do fluxo sanguíneo durante a sístole auricular; Ad – duração da onda A; Ar – velocidade do fluxo venoso pulmonar durante a sístole auricular; Ard – duração do fluxo venoso pulmonar durante a sístole auricular; D – velocidade do fluxo venoso pulmonar durante a diástole; E – velocidade do fluxo sanguíneo durante o enchimento ventricular inicial; S – velocidade do fluxo venoso pulmonar durante a sístole. Adaptado de Redfield, Jacobsen et al. 2003.

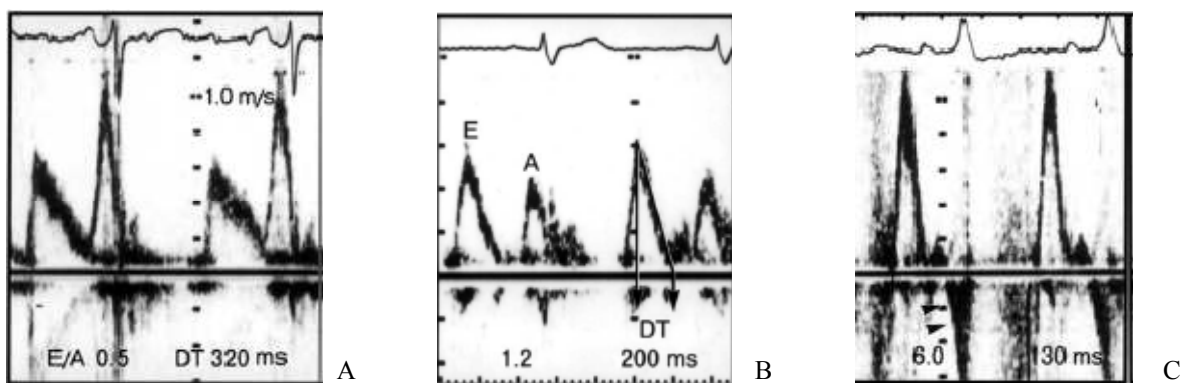


Figura 3: Registo de Doppler do fluxo transmitral. A. Padrão de alteração do relaxamento ventricular. B. Padrão de pseudonormalização. C. Padrão restritivo; verifica-se ainda a presença de regurgitação mitral diastólica, devido a pressão de enchimento do VE muito elevadas. DT – tempo de desaceleração. Adaptado de Oh, Hatle et al. 2006.

O Doppler tecidual permite medir a velocidade do movimento longitudinal anular mitral no início da diástole (onda E' no registo do Doppler tecidual). A E' relaciona-se inversamente com a constante τ e é um bom parâmetro para a avaliação do relaxamento do VE, uma vez que é independente da pré-carga.

Se, por um lado, a velocidade E depende das pressões de enchimento da AE, da capacidade de relaxamento do VE e da idade, por outro, a velocidade E' depende apenas do relaxamento do VE e da idade. Portanto, a relação E/E' reflecte a pressão de enchimento do VE, sendo um bom indicador de disfunção diastólica. Uma relação E/E' alta corresponde a um gradiente de pressão alto para uma pequena variação no volume do VE (figura 4) (Oh, Hatle et al. 2006; Paulus, Tschope et al. 2007).

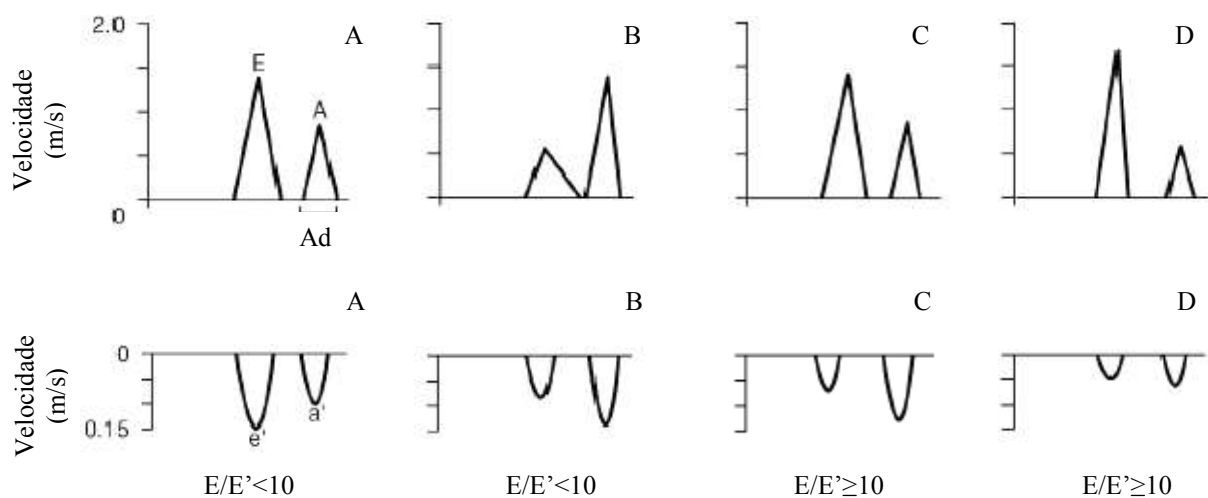


Figura 4: Doppler do fluxo transmitral (em cima) e Doppler tecidual do movimento longitudinal anular mitral (em baixo). A. Função diastólica normal. B. Padrão de alteração do relaxamento ventricular. C. Padrão de pseudonormalização. D. Padrão restritivo.

A – velocidade do fluxo sanguíneo durante a sístole auricular; Ad – duração da onda A; E – velocidade do fluxo sanguíneo durante o enchimento ventricular inicial; E' – velocidade do movimento longitudinal anular mitral no início da diástole. Adaptado de Redfield, Jacobsen et al. 2003.

Estudos recentes mostraram que os doentes com ICFSP apresentam uma constante τ prolongada, um aumento da razão E/E' e da pressão do VE no final da diástole, dados que reflectem a presença de alterações ao nível do relaxamento ventricular (Zile, Baicu et al. 2004; Lam, Roger et al. 2007; Masutani, Little et al. 2008; Westermann, Kasner et al. 2008; Wachter, Schmidt-Schweda et al. 2009).

Elastância diastólica do ventrículo esquerdo

A elastância do VE define-se como a relação entre as variações de pressão do VE e as correspondentes alterações do volume do VE. Para o estudo da elastância do VE é necessária uma medicação simultânea, por cateterismo cardíaco, da pressão e do volume do VE ao longo do ciclo cardíaco, que posteriormente permite construir curvas pressão-volume do VE e calcular a constante de elastância β e a constante ajustada b . Neste contexto, alguns dados do ecocardiograma, como as dimensões e volume do VE, também são úteis.

Nos doentes com ICFSP, as curvas pressão-volume diastólicas do VE evidenciam um desvio para cima e para a esquerda, indicando uma pressão diastólica final aumentada e menor volume diastólico final (figura 5). A constante de elastância β e a constante ajustada b são mais elevadas nestes doentes. No ecocardiograma, o VE apresenta dimensões normais, hipertrofia concêntrica e, por vezes, dilatação da aurícula esquerda (Kawaguchi, Hay et al. 2003; Zile, Baicu et al. 2004; Baicu, Zile et al. 2005; Westermann, Kasner et al. 2008; Wachter, Schmidt-Schweda et al. 2009).

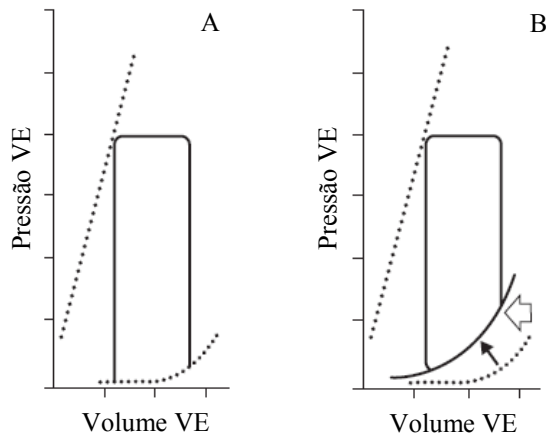


Figura 5: Curvas pressão-volume do VE. A. Função diastólica e sistólica normais. B. Disfunção diastólica. Adaptado de Aurigemma and Gaasch 2004.

A função diastólica pode ser comprometida por muitos mecanismos, tanto ao nível do relaxamento como da elastância do VE. A tabela 2 apresenta os mecanismos que podem condicionar disfunção diastólica.

Extramiocárdio

Aumento da pós-carga: elevação da elastância arterial; aumento da resistência vascular
Constricção pericárdica

Miocárdio

Miócito

Homeostasia do Ca^{2+} (aumento do Ca^{2+} intracelular)

Alteração do transporte de Ca^{2+} do sarcolema e do retículo sarcoplasmático (RS)

Fosforilação de proteínas modificadoras dos canais de Ca^{2+} do RS (fosfolamban, calmodulina, calsequestrina)

Miofilamentos

Diminuição da fosforilação da troponina-I

Aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+}

Energia

Elevação da razão ADP/ATP

Aumento da concentração de ADP e Pi

Citosqueleto

Alterações nas proteínas do citosqueleto (microtúbulos, filamentos intermediários de desmina, microfilamentos de actina, proteínas do endosarcómero)

Aumento da densidade dos microtúbulos

Aumento das isoformas não complacentes da titina

Matriz extracelular

Aumento da matriz extracelular (colagénio fibrilhar)

Alteração da geometria e da distribuição das fibras de colagénio

Diminuição da compliance do colagénio

Activação neurohormonal

Activação crónica do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático

Inibição da libertação de óxido nítrico e da acção da endotelina

Tabela 2: Possíveis mecanismos responsáveis por disfunção diastólica na ICFSP. Adaptado de Zile and Brutsaert 2002; Borbely, van der Velden et al. 2005; Katz and Zile 2006.

Em condições fisiológicas, a pressão do VE diminui rapidamente depois da sístole, permitindo pressões de enchimento baixas e, por isso, um enchimento adequado do VE. Na ICFSP, a função diastólica está comprometida, o que condiciona pressões de enchimento do VE maiores. Para garantir um enchimento adequado do VE, a pressão na aurícula esquerda (AE) aumenta, levando, mais tarde, à elevação da pressão venosa pulmonar. No entanto, quando a frequência cardíaca aumenta, por exemplo no exercício físico, a duração da diástole é encurtada e as pressões de enchimento do VE elevam-se, comprometendo o enchimento adequado do VE.

Este fenómeno é particularmente evidente durante o exercício físico. De facto, vários estudos mostraram que durante o exercício, nos doentes com ICFSP, a pressão diastólica final do VE, o tempo de enchimento do VE, as constantes τ e β e a pressão capilar pulmonar são maiores, quando comparadas com indivíduos sem ICFSP (Westermann, Kasner et al. 2008; Phan, Abozguia et al. 2009; Wachter, Schmidt-Schweda et al. 2009).

Por outro lado, o aumento da pressão na AE favorece a sua dilatação e o desenvolvimento de fibrilhação auricular entre os indivíduos com ICFSP (a prevalência de fibrilhação auricular é de 25% a 41%, segundo alguns estudos (Hogg, Swedberg et al. 2004; Lenzen, Scholte op Reimer et al. 2004; Owan, Hodge et al. 2006)). Esta condição determina perda da sístole auricular, e portanto menor enchimento ventricular, para além de aumentar a

frequência cardíaca. Assim, o aparecimento de fibrilhação auricular num doente com ICFSP está associado a um agravamento dos sintomas e a pior qualidade de vida.

2. Função sistólica

Actualmente ainda não é claro se, nos doentes com ICFSP, a função sistólica está ou não comprometida. Segundo alguns estudos, o volume sistólico, a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras, a fracção de encurtamento e a contractilidade do VE estão mantidos na ICFSP (Baicu, Zile et al. 2005; Aurigemma, Zile et al. 2006). Outros, porém, mostram que a tensão radial e longitudinal e a velocidade sistólica do anulus mitral durante a sístole do VE estão diminuídas na ICFSP, enquanto que a tensão circunferencial e a torção do VE durante a sístole são normais (Wang, Khoury et al. 2008; Tan, Wenzelburger et al. 2009). Todos estes parâmetros de avaliação da função sistólica são influenciados pela pré-carga, pós-carga e remodelamento do VE. Assim, o papel da função sistólica na fisiopatologia da ICFSP ainda é controverso.

3. Acoplamento ventrículo-arterial

A elastância arterial corresponde à relação entre a pressão sistólica final do VE e o volume sistólico. A elastância arterial e do VE aumenta com a idade e na presença de hipertensão, duas condições comuns nos doentes com ICFSP. No entanto, na ICFSP, a elastância arterial parece ser maior do que a esperada para a idade e tensão arterial (Hundley, Kitzman et al. 2001; Kawaguchi, Hay et al. 2003). Por outro lado, a relação entre a elastância arterial e a do VE no final da sístole é apenas ligeiramente inferior, para a mesma idade e pressão arterial (PA) (Kawaguchi, Hay et al. 2003).

Perante estes dados, tem sido proposto que o aumento da elastância arterial e do VE possa contribuir para o desenvolvimento de ICFSP por vários mecanismos: elevação acentuada da PA sistólica em resposta a pequenos aumentos no volume diastólico final; elevação marcada da PA sistólica devido a um aumento na elastância vascular, na presença de uma elastância ventricular aumentada; reserva sistólica diminuída devido à elevada elastância ventricular; aumento do trabalho cardíaco para garantir o mesmo débito cardíaco; influência directa da elastância arterial elevada no relaxamento do VE. Os dois primeiros mecanismos explicam a sensibilidade dos doentes com ICFSP ao aumento da volémia e ao exercício físico e a sua resposta aos vasodilatadores (Kawaguchi, Hay et al. 2003; Borlaug, Melenovsky et al. 2006; Phan, Abozguia et al. 2009).

DIAGNÓSTICO

Segundo o algoritmo proposto pela SEC em 2007, é necessário que se verifiquem três condições para o diagnóstico de ICFSP: 1) presença de sinais e/ou sintomas de IC congestiva; 2) função sistólica do VE normal ou ligeiramente deprimida; e 3) evidência de disfunção diastólica do VE.

1. Sinais e/ou sintomas de IC congestiva

Os sinais e sintomas mais frequentes de IC congestiva incluem crepitações pulmonares, edema periférico na zona do tornozelo, hepatomegália, dispneia e fadiga. Relativamente à dispneia é importante distinguir dispneia de esforço, ortopneia e dispneia paroxística noturna.

Na ICFSP, a dispneia de esforço devido a congestão pulmonar, é frequentemente o primeiro sintoma. Na população idosa e obesa, no entanto, este sintoma é difícil de interpretar. Nestes doentes a diminuição da capacidade de exercício pode ser demonstrada pela medição do consumo máximo de oxigénio durante o exercício ($<25\text{mL/kg/min}$) ou pelo teste de marcha durante 6 minutos (limitação marcada quando $<300\text{m}$).

A severidade da IC é classificada pela New York Heart Association (NYHA) em quatro classes, conforme indicado na tabela 3.

Classificação funcional NYHA	
Classe I	Doentes com cardiopatia, sem limitações para a actividade física. As actividades físicas normais não causam fadiga exagerada, palpitações, dispneia ou angina de peito.
Classe II	Doentes com cardiopatia, com pequena limitação da actividade física. Não há desconforto em repouso. As actividades físicas normais causam fadiga exagerada, palpitações, dispneia ou angina de peito.
Classe III	Doentes com cardiopatia, com evidente limitação da actividade física. Não há desconforto em repouso. Actividades físicas mínimas causam fadiga exagerada, palpitações, dispneia ou angina de peito.
Classe IV	Doentes com cardiopatia, que os torna incapacitados para realizar qualquer actividade física sem desconforto. Os sintomas de IC ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo durante o repouso. As tentativas de iniciar qualquer actividade física resultam num aumento do desconforto.

Tabela 3: Classificação funcional da IC pela NYHA. The Criteria Committee of the New York Heart Association 1994.

Ao contrário do que está definido para a ICFED, a SEC propõe que, para o diagnóstico de ICFSP, seja apenas necessário a presença de sinais e/ou sintomas (e não sinais e sintomas) de IC congestiva, para além das outras duas condições (Paulus, Tschope et al. 2007; Dickstein et al. 2008).

2. Função sistólica do VE normal ou ligeiramente deprimida

A função sistólica do VE normal ou ligeiramente deprimida deve ser definida com base na determinação da fracção de ejeção do VE (FEVE) e na medição de volumes do VE, por ecocardiografia.

A FEVE é uma variável contínua, com uma distribuição normal na população, daí que o valor de referência a partir do qual a FEVE é considerada normal é controverso. Os estudos

mais actuais propõem, como valor de referência para a FEVE, 50% (Zile, Gaasch et al. 2001; Paulus, Tschope et al. 2007). Este parâmetro deve ser obtido de acordo com as recentes recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Sociedade Europeia de Ecocardiografia: medição do volume diastólico final (VDF) e do volume sistólico final (VSF) por ecocardiografia de duas dimensões (métodos de Simpson ou área-comprimento) e cálculo da FEVE segundo a fórmula $FEVE = \frac{(VDF - VSF)}{VDF}$ (Lang, Bierig et al. 2006).

Uma vez que, segundo a lei de Frank-Starling, o relaxamento do VE depende do volume sistólico final, para além de um valor de FEVE > 50%, deve verificar-se também um índice de volume diastólico final do VE (IVDFVE) <97 mL/m² e um índice de volume sistólico final do VE (IVSFVE) <49 mL/m².

Ao contrário do que foi proposto por Vasan RS et al. em 2000, a função sistólica pode ser avaliada depois de um período de 72h após o episódio agudo (Vasan and Levy 2000).

3. Evidência de disfunção diastólica do VE

A necessidade de objectivar a disfunção diastólica do VE, para fazer o diagnóstico de ICFSP, foi originalmente proposta pelo Grupo de Estudos sobre a Insuficiência Cardíaca Diastólica, em 1998. Desde então alguns estudos têm posto em causa esta terceira condição (Zile, Gaasch et al. 2001). Actualmente considera-se indispensável, para o diagnóstico de ICFSP, a evidência de alterações ao nível do relaxamento, enchimento, distensibilidade diastólica ou elastância diastólica do VE.

No entanto, nos indivíduos em que o estudo por Doppler tecidual não é conclusivo ou quando há elevação dos níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos, a evidência de remodelamento concêntrico do VE (definido como índice de massa da parede do

VE > 122g/m², nas mulheres, e > 149g/m², nos homens (Lang, Bierig et al. 2006)) é suficiente para o diagnóstico de ICFSP.

Vários métodos têm sido apontados para a avaliação da função diastólica do VE: métodos invasivos, Doppler, Doppler tecidual, determinação da taxa de deslocamento miocárdico (*strain rate*), medição do índice de volume da AE, biomarcadores de IC e ressonância magnética.

Métodos invasivos

A evidência de alterações ao nível do relaxamento, enchimento, distensibilidade diastólica ou elastância diastólica do VE pode ser obtida por cateterismo cardíaco. Considera-se provada a presença de disfunção diastólica quando se encontram valores de constante $\tau > 48\text{ms}$, pressão diastólica final do VE (PDFVE) > 16mmHg, pressão nos capilares pulmonares (PCP) > 12mmHg ou evidência de diminuição da distensibilidade do VE (European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998; Vasan and Levy 2000; Zile, Baicu et al. 2004).

A diminuição da distensibilidade do VE é demonstrada quando o valor da constante de elastância do VE β é maior que 0.27 ou quando, na presença de um IVDFVE normal, a PDFVE ou a PCP estão elevadas (European Study Group on Diastolic Heart Failure 1998; Paulus, Tschope et al. 2007).

Doppler

Em 1998, o Grupo de Estudos sobre a Insuficiência Cardíaca Diastólica propôs, para a avaliação da função diastólica do VE, a medição por Doppler do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TD), e a razão entre a velocidade sistólica e diastólica do fluxo sanguíneo nas veias pulmonares.

Desde então, muitos estudos contestaram a utilização destes parâmetros no diagnóstico de disfunção diastólica, uma vez que a utilização do Doppler não permite distinguir um padrão de fluxo transmitral normal de pseudonormal (Persson, Lonn et al. 2007).

As orientações actuais recomendam que o Doppler não seja usado como exame de primeira linha para o diagnóstico de disfunção diastólica. Contudo, nos casos em que o Doppler tecidual não é diagnóstico ($8 < E/E' < 15$) ou os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos estão elevados, justifica-se a realização do Doppler. Nestas situações, a presença simultânea de uma relação E/A baixa e um TD da onda E prolongado ou uma diferença $A_{rd} - A_d$ aumentada permite fazer o diagnóstico de disfunção diastólica (Paulus, Tschope et al. 2007).

Doppler tecidual

O Doppler tecidual é considerado exame de primeira linha no estudo da função diastólica do VE. A relação E/E' encontrada por Doppler tecidual relaciona-se com as pressões de enchimento do VE, qualquer que seja o valor da fracção de ejeção ou o padrão de fluxo transmitral (Nagueh, Middleton et al. 1997; Ommen, Nishimura et al. 2000). Além disso, é um indicador importante de prognóstico após enfarte do miocárdio.

Actualmente considera-se que uma relação $E/E' > 15$ é diagnóstica de disfunção diastólica e uma relação $E/E' < 8$ exclui a sua presença. Valores entre 8 e 15 são sugestivos, mas não diagnósticos, de disfunção diastólica, e devem, por isso, ser complementados com outros estudos não invasivos (Doppler, índice de volume da AE, índice de massa da parede do VE ou doseamento dos peptídeos natriuréticos) (Paulus, Tschope et al. 2007).

Deslocamento e taxa de deslocamento miocárdico (*Strain e strain rate*)

O deslocamento e a taxa de deslocamento miocárdico são índices quantitativos recentes que avaliam a deformação regional da parede do VE. A avaliação da função diastólica por este processo obriga a um estudo de todos os segmentos das paredes do VE, ao contrário da relação E/E' obtida por Doppler tecidual, que avalia a função diastólica do VE de uma forma global. Este método não deve, portanto, ser incluído na investigação diagnóstica de um doente com suspeita de disfunção diastólica (Paulus, Tschope et al. 2007).

Medição do índice de volume da aurícula esquerda (AE)

O índice de volume da AE foi considerado um bom marcador de risco cardiovascular, uma vez que mostrou ter um alto valor preditivo para eventos cardiovasculares, na população idosa (Tsang, Barnes et al. 2003). Para além disso, demonstrou-se que o índice de volume da AE é independente da volémia e relaciona-se directamente com as pressões de enchimento do VE. Assim, o índice de volume da AE foi reconhecido como indicador de disfunção diastólica, em doentes com suspeita de ICFSP (Pritchett, Mahoney et al. 2005).

Quando a relação E/E' obtida por Doppler tecidual não é conclusiva ($8 < E/E' < 15$) ou os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos estão aumentados, valores do índice de

volume da AE $>40 \text{ mL/m}^2$ provam a presença de disfunção diastólica. Por outro lado, um valor do índice de volume da AE $<29 \text{ mL/m}^2$ pode excluir ICFSP (Lang, Bierig et al. 2006).

Biomarcadores de IC: peptídeos natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos auricular (ANP) e cerebral (BNP) são produzidos no miocárdio auricular e ventricular, em resposta à distensão auricular ou ventricular, respectivamente. Os miócitos cardíacos produzem também pró-BNP, que depois é clivado em NT-proBNP e BNP, no sangue periférico. Estes peptídeos vão estimular a natriurese e a vasodilatação e aumentar o relaxamento do VE. O NT-proBNP e o BNP também são produzidos em resposta à distensão da aurícula direita, nas situações de hipertensão pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, tromboembolia pulmonar ou ventilação mecânica, por exemplo.

Os níveis de NT-proBNP aumentam com a idade e são maiores nas mulheres. Os níveis de NT-proBNP e de BNP são influenciados por várias co-morbilidades como a sépsis, insuficiência hepática ou renal (os níveis de BNP aumentam a partir de taxas de filtração glomerular $<60 \text{ mL/min}$, independentemente das pressões de enchimento do VE) e obesidade.

Nos doentes com ICFSP, os níveis de NT-proBNP relacionam-se com os índices de relaxamento diastólico inicial, como a constante τ , e final, como a pressão diastólica final do VE e constante de elastância β . Além disso, os níveis de NT-proBNP e BNP variam de acordo com o grau de disfunção diastólica (Lubien, DeMaria et al. 2002; Tschope, Kasner et al. 2005). Nos indivíduos assintomáticos, no entanto, os peptídeos natriuréticos revelaram-se pouco úteis como teste de rastreio (Redfield, Rodeheffer et al. 2004).

Segundo as recomendações actuais os peptídeos natriuréticos devem ser usados preferencialmente para exclusão de ICFSP e não para o seu diagnóstico. Para fins diagnósticos, a elevação plasmática dos peptídeos natriuréticos deve ser acompanhada de outros estudos não invasivos (Paulus, Tschope et al. 2007).

O nível de referência para o NT-proBNP $>220\text{pg/mL}$, foi proposto por um estudo que avaliou, por ecocardiografia e métodos invasivos, um grupo de doentes com disfunção diastólica e sintomas de IC e um grupo controlo (Tschope, Kasner et al. 2005). Contudo, o grupo de doentes utilizado tinha uma idade média relativamente jovem (51 ± 9 anos) e uma proporção de mulheres (46%) um pouco inferior à que se verifica entre os indivíduos com ICFSP. Uma vez que o género feminino e a idade avançada estão associados a níveis mais altos de NT-proBNP, o valor de referência proposto poderá ser demasiado baixo e, por isso, inespecífico, para distinguir doentes idosos com ou sem ICFSP.

O nível de referência proposto para o BNP $> 200\text{pg/mL}$, resultou de um estudo que utilizou doentes admitidos no serviço de urgência, não sendo, por isso, representativo da população de indivíduos com ICFSP (Maisel, McCord et al. 2003).

Ressonância Magnética (RM)

A RM é considerada como alternativa à ecocardiografia, nos doentes onde o estudo ecocardiográfico não foi conclusivo, na medida em que fornece parâmetros do enchimento ventricular equivalentes aos obtidos por ecocardiografia.

Por outro lado, a RM tem a vantagem de possibilitar a aquisição de imagens segundo qualquer plano ou eixo do coração. Ela é, por isso, considerada o *gold standard* para a avaliação dos volumes do VE e AE e da massa do VE. Nos indivíduos em que se esperam

pequenas variações dos volumes do VE e AE e da massa do VE, a RM deve ser a primeira opção.

Dado que o acesso à RM é limitado, a avaliação da disfunção diastólica do VE por este método ainda não é incluída nos algoritmos actuais para o diagnóstico de ICFSP, sendo apenas utilizada para fins investigacionais (Paulus, Tschope et al. 2007).

A figura 6 apresenta o algoritmo de diagnóstico da ICFSP proposto por Paulus, Tschope et al., em 2007.

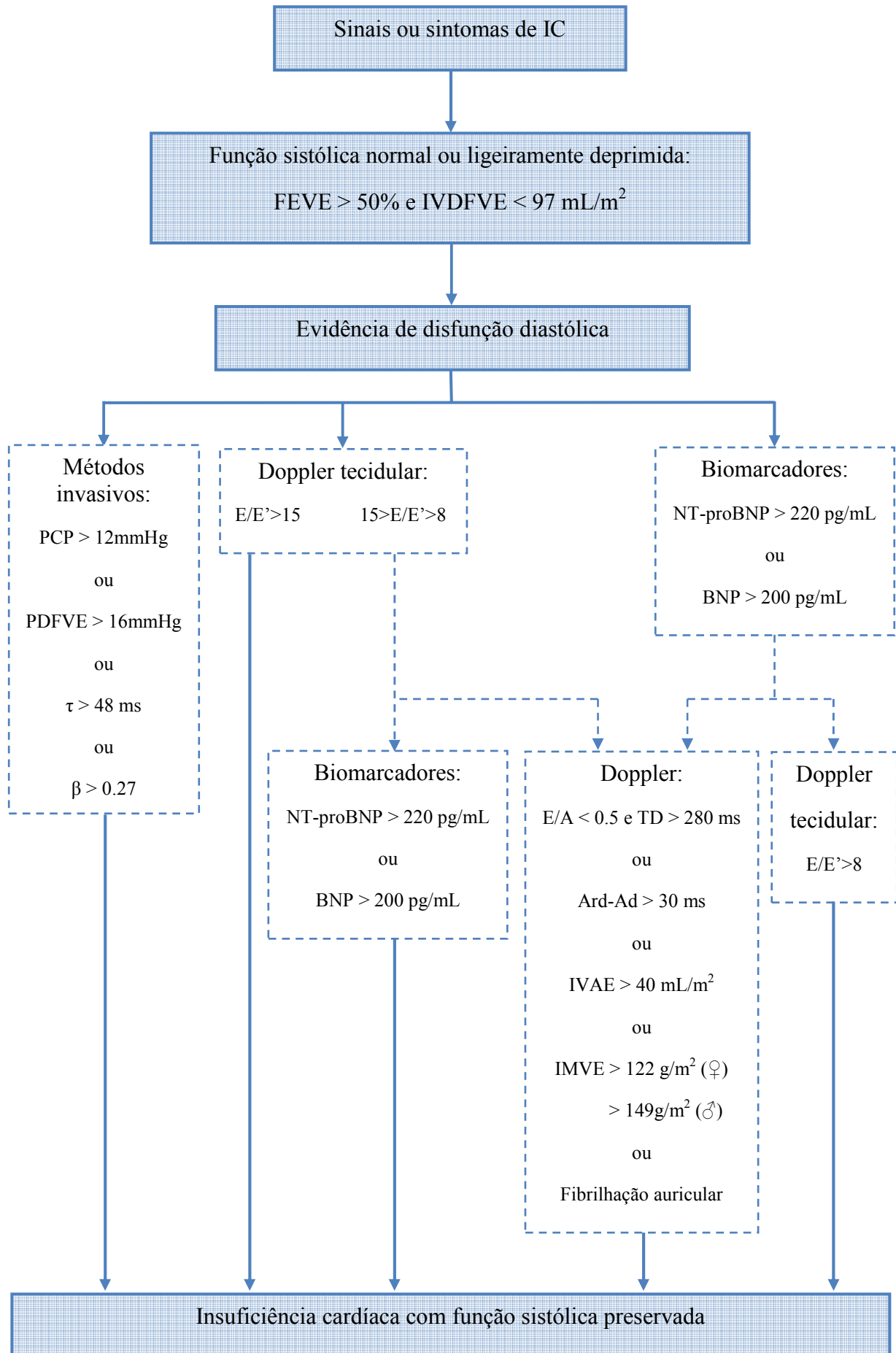


Figura 6: Investigação diagnóstica de um doente com suspeita de ICFSP. A – velocidade do fluxo sanguíneo transmitral durante a sístole auricular; Ad – duração da onda A; Ard – duração do fluxo venoso pulmonar durante a sístole auricular; E – velocidade do fluxo sanguíneo transmitral durante o enchimento ventricular inicial; E' – velocidade do movimento longitudinal anular mitral no início da diástole; FEVE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE – índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE – índice de volume da aurícula esquerda; IVDFVE – índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo; PCP – pressão capilar pulmonar; PDFVE – pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; TD – tempo de desaceleração; β – constante de elastância do ventrículo esquerdo; τ – tempo de diminuição da pressão do ventrículo esquerdo durante o relaxamento isovolumétrico. Adaptado de Paulus, Tschope et al. 2007.

TRATAMENTO

A importância da ICFSP em termos de prevalência e de prognóstico, no conjunto de todos os doentes com IC, só foi reconhecida no final do século passado. Entende-se por isso, que exista ainda pouca evidência sobre o tratamento da ICFSP.

A abordagem terapêutica da ICFSP tem, de uma forma geral, dois objectivos: alívio dos sinais e sintomas de IC associada à eliminação dos seus factores precipitantes e a reversão da disfunção diastólica ou de outros mecanismos que contribuam para a ICFSP. Para atingir estes objectivos, devem ser adoptadas medidas não farmacológicas e instituída uma terapêutica médica eficaz. Para além do referido, o tratamento com agentes farmacológicos deverá ter o objectivo de redução da mortalidade e do número de eventos cardiovasculares (admissões hospitalares por insuficiência cardíaca).

Tratamento não farmacológico

As medidas gerais recomendadas aos doentes com ICFSP e ICFED são semelhantes. Uma das intervenções mais importantes, que mostrou diminuir a mortalidade e a morbilidade e melhorar a qualidade de vida, é a sensibilização do doente para a adesão à terapêutica (Granger, Swedberg et al. 2005). Além disso, o doente ou os seus familiares próximos deverão saber reconhecer os sinais de agravamento da IC e tomar as medidas apropriadas (aumentar a dose do diurético, dentro de limites pré-estabelecidos, ou contactar o seu médico).

Os doentes devem monitorizar o seu peso diariamente. Aumentos superiores a 2 kg em 3 dias provavelmente estão relacionados com agravamento da IC e retenção de fluidos e justificam uma alteração na terapêutica. Os doentes com índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² devem ser aconselhados a reduzir o peso. Por outro lado, uma diminuição não intencional do peso pode ser indicativa de um estado de caquexia cardíaca (definida como perda de peso superior a 6% em 6 meses), sinal de mau prognóstico (Anker, Ponikowski et al. 1997; Anker, Negassa et al. 2003).

No que diz respeito à dieta, recomenda-se a todos os doentes com IC a restrição da ingestão de sódio (2 a 3 g/dia), como forma de prevenir a retenção de fluidos. Restrições mais acentuadas (<2g/dia) podem ser consideradas nos casos mais graves. A restrição hídrica (1,5 a 2 L/dia) poderá ser aconselhada a doentes com sintomas graves de IC ou hiponatrémia.

A ingestão de álcool deve ser moderada (10 a 20 g/dia, equivalente a 1 a 2 copos de vinho/dia), uma vez que o álcool tem efeito inotrópico negativo, está associado a aumento da pressão arterial e do risco de arritmias. O tabaco é um conhecido factor de risco cardiovascular, daí que os doentes com ICFSP devam ser aconselhados a deixar de fumar (Evangelista, Doering et al. 2000).

A imunização contra o pneumococos e o influenza deve ser considerada em todos os doentes com ICFSP, sem contra-indicações conhecidas (Nichol, Nordin et al. 2003). Recentemente, os doentes com IC congestiva foram incluídos no grupo alvo B para a vacinação contra a gripe A. Nestas orientações não é feita distinção entre doentes com ICFSP e ICFED.

Todos os doentes com ICFSP estável devem ser incentivados a praticar uma actividade física regular. De facto, o exercício físico regular mostrou aumentar o tónus vagal, diminuir a

activação simpática, melhorar a capacidade vasodilatadora e a disfunção endotelial e diminuir o stress oxidativo. Muitos estudos têm mostrado que a prática de actividade física regular diminui a mortalidade e o número de hospitalizações e melhora a tolerância ao exercício e a qualidade de vida (Smart and Marwick 2004).

Tratamento médico

Ao contrário do que acontece para a ICFED, ainda é escassa a evidência que permite orientar o tratamento dos doentes com ICFSP. Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento de ICFSP ainda não estão bem esclarecidos. No entanto, sabe-se que a activação neurohormonal, nomeadamente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a hipertrofia e fibrose do miocárdio e a desregulação da homeostasia do cálcio poderão desempenhar um papel importante nesta doença. Assim, o SRAA tem sido um dos alvos terapêuticos mais estudados. Vários estudos foram realizados no sentido de avaliar o efeito dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAII) em doentes com ICFSP, em termos de eventos e mortalidade cardiovascular.

No ensaio *CHARM-PRESERVED* (*Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality*), realizado entre Março de 1999 e Julho de 2000, foi utilizado o ARAII candesartan e um placebo em dois grupos de doentes com ICFSP (classe funcional II-IV NYHA e FE>40%). Foram avaliados o número de admissões hospitalares e a mortalidade por causas cardiovasculares nos dois grupos. No grupo que recebeu candesartan, as admissões hospitalares por causa cardiovascular ocorreram em 15,9% dos doentes e verificou-se uma mortalidade de 11,2%. No grupo placebo, os resultados foram de 18,3% e 11,3%,

respectivamente. É importante referir que, no grupo que recebeu candesartan, alguns factores indicadores de pior prognóstico (história de enfarte do miocárdio, tabagismo, hipertensão arterial, entre outros), eram ligeiramente mais comuns. Assim, o candesartan mostrou um impacto moderado na prevenção de eventos cardiovasculares, em doentes com ICFSP ($p=0,047$). A mortalidade cardiovascular, por outro lado, foi semelhante nos dois grupos ($p=0,95$) (Yusuf, Pfeffer et al. 2003).

Outro ensaio, o *I-PRESERVED (Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction)*, utilizou o ARA irbesartan e um placebo em dois grupos de doentes com ICFSP (com idade superior a 60 anos, classe funcional II-IV NYHA e $FE>45\%$), desde Junho de 2002 a Abril de 2005. Nos dois grupos foram avaliados o número de hospitalizações por eventos cardiovasculares e a mortalidade por qualquer causa. A ocorrência de eventos combinados (morte ou admissão hospitalar por evento cardiovascular) revelou-se semelhante nos dois grupos (36% no grupo dos doentes que recebeu irbesartan e 37% no grupo placebo, $p=0,35$). Assim, o irbesartan não mostrou nenhum benefício, em termos de eventos cardiovasculares e mortalidade, nos doentes com ICFSP (Massie, Carson et al. 2008).

O ensaio *PEP-CHF (The perindopril in elderly people with chronic heart failure)* decorreu entre 2000 e 2003 e estudou o IECA perindopril e um placebo em dois grupos de doentes com idade superior a 70 anos e ICFSP (com $FE>40\%$ e evidência de disfunção diastólica à ecocardiografia). Ao fim de um ano, a hospitalização devido a IC ou a morte por qualquer causa ocorreram em 10,8% dos doentes que receberam perindopril e em 15,3% dos doentes no grupo placebo ($p=0,055$). No entanto, no final do estudo, o *endpoint* combinado ocorreu em 23,6% dos doentes que receberam perindopril e em 25,1% dos doentes no grupo placebo ($p=0,545$). Apesar de, ao final de um ano, a redução do *endpoint* combinado se ter aproximado de níveis estatisticamente significativos, estes resultados devem ser interpretados

com cautela uma vez que a taxa de eventos primários foi muito menor do que a esperada (Cleland, Tendera et al. 2006).

Outro estudo recente, o *VALIDD (Valsartan in diastolic dysfunction)*, usou, durante 38 semanas, o ARAII valsartan e um placebo em dois grupos de doentes com idade superior a 45 anos, história de hipertensão arterial, evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica e sem história de admissões hospitalares por IC no último ano. Para além do valsartan ou do placebo, todos os doentes receberam outros agentes anti-hipertensores, sem acção no sistema RAA. Os dois regimes terapêuticos condicionaram resultados semelhantes, em termos de velocidade de relaxamento diastólico do VE ($p=0,29$) (Solomon, Janardhanan et al. 2007).

Actualmente, está em curso um ensaio (*TOPCAT*) que avalia os efeitos do antagonista da aldosterona espirolactona em doentes com ICFSP ($FE>45\%$), em termos de hospitalizações por IC e morte súbita cardíaca.

A constatação de que a taquicardia é pouco tolerada pelos doentes com ICFSP levou ao estudo dos bloqueadores adrenérgicos β na ICFSP. Os ensaios mais recentes sobre os efeitos dos bloqueadores β na mortalidade e na função diastólica de doentes com ICFSP não mostraram resultados convincentes.

Em 2004, no ensaio *SWEDIC (Swedish doppler-echocardiographic study)*, o uso de carvedilol não determinou nenhum benefício em termos de mortalidade e hospitalizações de doentes com ICFSP, tendo, contudo, melhorado a relação E/A (Bergstrom, Andersson et al. 2004). Num estudo semelhante, a utilização de atenolol em doentes com ICFSP não teve nenhum efeito na função diastólica do VE (Nodari, Metra et al. 2003).

Em 2009, uma sub-análise do ensaio *SENIORS (Study of the effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure)* mostrou que o

nebivolol condicionou uma redução semelhante da mortalidade por qualquer causa e hospitalizações por eventos cardiovasculares em doentes com ICFSP (FEVE > 35%) e ICFED (FEVE ≤ 35%) e idade superior a 70 anos (van Veldhuisen, Cohen-Solal et al. 2009). Outro estudo recente, analisou o efeito de um ano de tratamento com bloqueadores β , em doentes hospitalizados com ICFSP e ICFED e idade média de 80 anos. No grupo de doentes com ICFED, a terapêutica com bloqueadores β determinou uma diminuição acentuada na mortalidade e hospitalizações por qualquer causa (*hazard ratio* ajustado de 0,87; intervalo de confiança (ic) a 95% 0,79-0,96). Nos doentes com ICFSP, contudo, este efeito não se verificou (*hazard ratio* ajustado de 0,98; ic a 95% 0,91-1,06) (Hernandez, Hammill et al. 2009). Estes estudos sugerem que o uso de bloqueadores β não influencia significativamente a história natural da ICFSP.

Outra análise onde foram comparados os efeitos do carvedilol em doentes com ICFSP e ICFED, este fármaco mostrou diminuir a fibrose intersticial, a hipertrofia dos miócitos, aumentar a sensibilidade ao cálcio e diminuir a expressão de proteínas Gs no miocárdio de doentes com ICFSP (Hamdani, Paulus et al. 2009).

Outros fármacos que têm sido estudados em doentes com ICFSP são os digitálicos, nomeadamente a digoxina. Em 1997, foi realizado um ensaio pelo Digitalis Investigation Group (DIG), que avaliou o efeito da digoxina na mortalidade e morbidade de doentes com IC e FEVE superior e inferior a 45%. Uma sub-análise desse estudo, mostrou que, em concentrações plasmáticas baixas, a digoxina diminuiu a mortalidade por qualquer causa ($p < 0,0001$) e o número de hospitalizações (por qualquer causa, por eventos cardiovasculares e por IC) ($p < 0,0001$) em doentes com ICFSP. Em concentrações mais altas, a digoxina reduziu o número de hospitalizações por IC ($p < 0,0001$) mas o efeito sobre a mortalidade não se verificou ($p = 0,002$) (Ahmed, Rich et al. 2006). Noutra sub-análise, porém, o uso de digoxina

em doentes com ICFSP, ritmo sinusal normal e a tomar diuréticos e IECAs, não determinou nenhum efeito na história natural da doença, em termos de mortalidade e hospitalizações por IC ($p=0,136$) (Ahmed, Rich et al. 2006). Assim, a utilidade dos digitálicos no tratamento da ICFSP permanece pouco clara.

Actualmente, os ensaios clínicos em curso em doentes com ICFSP estão a estudar a eficácia da espironolactona, alagebrium, ranolazina, ivabradina, entre outros, no tratamento da ICFSP (National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Registry).

Segundo as guidelines actuais, a única orientação classe I nível de evidência A para o tratamento da ICFSP é o controlo da pressão arterial sistólica e diastólica. Todas as outras recomendações têm um nível de evidência C (tabela 4) (Hunt 2005).

Classe	Recomendação	Nível de evidência
I	Controlo da hipertensão arterial sistólica e diastólica, de acordo com as guidelines publicadas.	A
I	Controlo da frequência ventricular em doentes com fibrilhação auricular (FA).	C
I	Uso de diuréticos no controlo da congestão pulmonar e edema periférico.	C
IIa	A revascularização coronária é razoável em doentes com doença arterial coronária, nos quais a isquémia miocárdica sintomática ou demonstrada prejudica a função cardíaca.	C
IIb	Em doentes com FA, a manutenção ou conversão para ritmo sinusal pode ser útil para o alívio dos sintomas.	C
IIb	O uso de bloqueadores β , IECAs, ARAs, bloqueadores dos canais de cálcio em doentes com ICFSP e HTA controlada pode ser eficaz no alívio dos sintomas de IC.	C

IIb	O uso de digitálicos no alívio dos sintomas de IC não está bem esclarecido.	C
------------	---	----------

Tabela 4: Recomendações para o tratamento de doentes com ICFSP. Adaptado de Hunt 2005.

Para além destas medidas, é importante tratar outras co-morbilidades ou factores de risco que possam contribuir para um mau prognóstico, nomeadamente a diabetes, hiperlipidémia, insuficiência renal ou doença vascular renal.

Existe evidência de algum benefício do uso de estatinas em doentes com ICFSP. Em 2005 foi concluído um estudo que acompanhou, durante cerca de dois anos, dois grupos de doentes com sinais e sintomas de IC, FEVE > 50% e evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica. No grupo de doentes que cumpriu terapêutica com estatinas verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa na mortalidade ($p=0,005$) e uma tendência para o aumento da sobrevivência sem hospitalizações por eventos cardiovasculares ($p=0,082$), em comparação com o grupo controlo (Fukuta, Sane et al. 2005).

PROGNÓSTICO

Os dados mais actuais indicam que as taxas de mortalidade e morbilidade nos doentes com ICFSP e ICFED são equivalentes (Smith, Masoudi et al. 2003; Lenzen, Scholte op Reimer et al. 2004; Bhatia, Tu et al. 2006; Lee, Gona et al. 2009). Contudo, a evolução da sobrevivência nos dois grupos de doentes tem sido diferente ao longo das últimas décadas. Nos doentes com ICFED a sobrevivência aumentou nos últimos anos, provavelmente devido a alterações demográficas nas populações, na prevalência de factores de risco cardiovasculares e na evolução das estratégias terapêuticas para a ICFED. Nos doentes com ICFSP, porém, a mortalidade não registou alterações (Redfield 2002; Owan, Hodge et al. 2006) (figura 7).

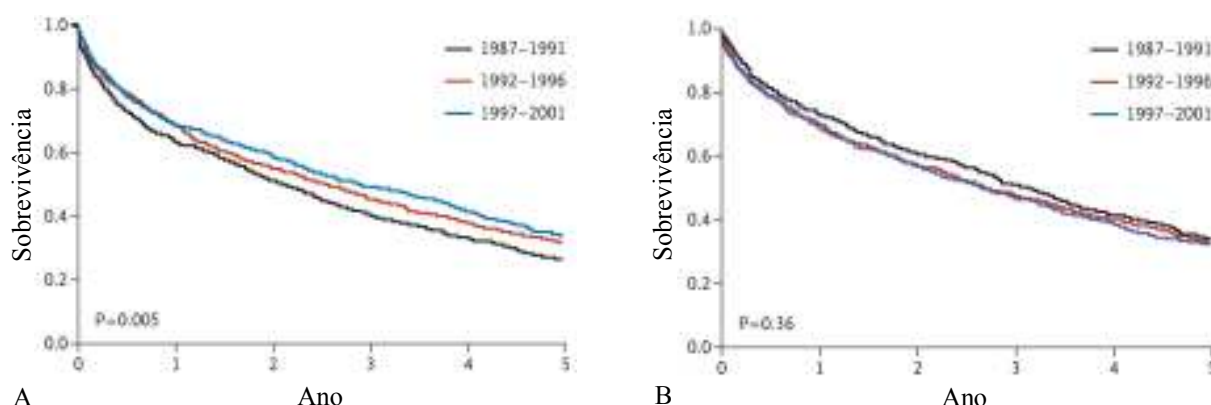


Figura 7: Curvas de sobrevivência dos doentes com ICFED (A) e ICFSP (B). Se por um lado a sobrevivência dos doentes com ICFED tem vindo a aumentar nas últimas décadas, nos doentes com ICFSP, por outro, ela tem se mantido estável. Adaptado de Owan, Hogde et al. 2006.

No ensaio *DIG*, as causas de morte dos doentes com ICFSP e ICFED foram relativamente diferentes (figura 8). Nos doentes com FEVE > 45%, registaram-se mais mortes por causas não cardiovasculares. Por outro lado, mortes por agravamento da IC, arritmia, ou outras causas cardiovasculares foram mais comuns no grupo de doentes com FEVE < 45% (Curtis, Sokol et al. 2003).

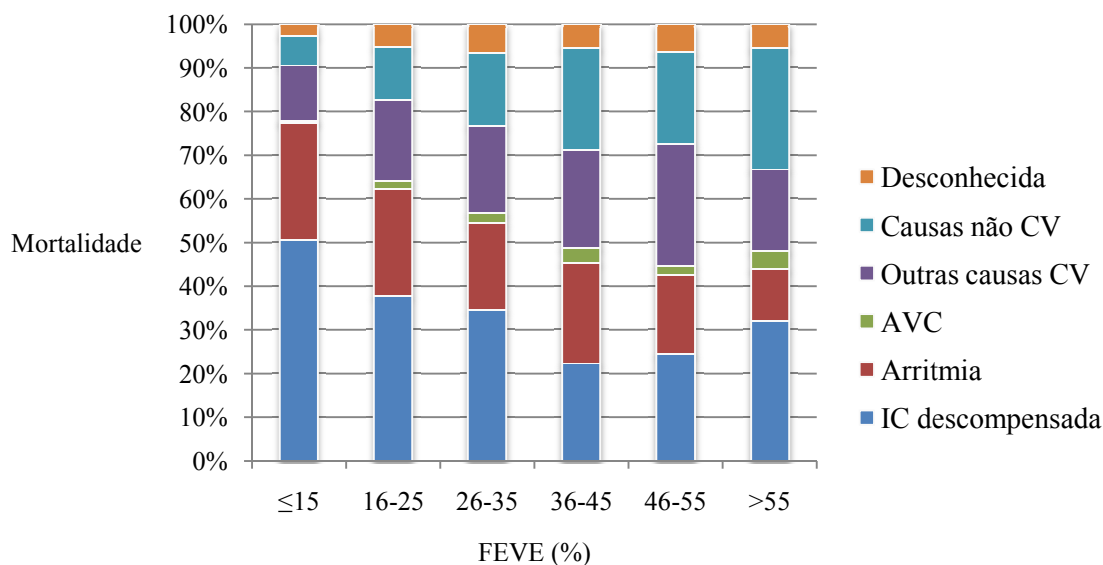


Figura 8: Causas de morte dos doentes com ICFSP estável, participantes do ensaio *DIG*. Adaptado de Curtis, Sokol et al. 2003.

Vários factores podem influenciar a taxa de mortalidade dos doentes com IC. Até 45%, a mortalidade diminui de uma forma linear, à medida do aumento da FEVE. No entanto, para valores superiores a 45%, a mortalidade mantém-se relativamente estável (Curtis, Sokol et al. 2003; Solomon, Anavekar et al. 2005). Outro factor com influência no prognóstico destes doentes é o grau de disfunção diastólica. Alguns estudos mostraram que a mortalidade e o número de hospitalizações parece aumentar com o agravamento da disfunção diastólica (Redfield, Jacobsen et al. 2003; Persson, Lonn et al. 2007). Segundo Redfield *et al*, a disfunção diastólica moderada a grave aumenta 10,2 vezes o risco de morte por qualquer causa, independentemente da idade, do género ou da FEVE.

A diabetes-mellitus é um conhecido factor de mau prognóstico nos doentes com IC. Particularmente no caso da ICFSP, a diabetes-mellitus condiciona um risco relativo de mortalidade por causa cardiovascular e hospitalização por IC significativamente maior do que na ICFED (*hazard ratio* de 2,0 (1,70-2,36) e 1,6 (1,44-1,77) para a ICFSP e ICFED, respectivamente) (MacDonald, Petrie et al. 2008).

Um estudo, feito com base nos participantes do ensaio DIG, identificou vários outros indicadores independentes de mau prognóstico nos doentes com ICFSP. Neste estudo, uma taxa de filtração glomerular $< 60\text{mL/min}$ ($p < 0,0001$), classe funcional NYHA III e IV ($p = 0,0011$), género masculino ($p = 0,0005$) e idade avançada (> 75 anos) ($p = 0,0019$) foram associados a um maior risco de morte (Jones, Francis et al. 2004).

PERSPECTIVAS FUTURAS

O conhecimento actual sobre a ICFSP é insuficiente. A importância deste tipo de IC em termos clínicos e de prognóstico justifica o interesse actual das investigações acerca da fisiopatologia e tratamento da ICFSP.

Os estudos voltados para os mecanismos subjacentes à ICFSP deverão comparar doentes com ICFSP e indivíduos com hipertrofia do VE ou disfunção diastólica, sem IC (e não indivíduos controlo saudáveis). Será interessante estudar a forma como a disfunção diastólica e algumas características comuns nos doentes com ICFSP (obesidade, hipertensão arterial, fibrilhação auricular, intolerância ao exercício ou género feminino) interagem no desenvolvimento da ICFSP. A obesidade, por exemplo, é uma característica relativamente frequente nos doentes com ICFSP (Owan, Hodge et al. 2006), o que, pelo menos em parte, se pode dever à maior predisposição para o Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) entre os obesos. O SAOS é uma causa conhecida de várias alterações cardiovasculares, como hipertensão arterial, hipertrofia do VE, disfunção diastólica do VE e fibrilhação auricular paroxística. Assim, ela poderá ter algum papel no desenvolvimento de ICFSP e o seu tratamento adequado poderá condicionar uma melhoria dos sintomas da IC.

Actualmente, os ensaios em curso dirigem o estudo para a elastância arterial e do VE na ICFSP, o papel do stress oxidativo na fisiopatologia da ICFSP, ou procuram identificar e explicar as principais alterações que ocorrem durante o exercício físico, em doentes com ICFSP. A tabela 5 apresenta os estudos ainda não publicados sobre os mecanismos da ICFSP, de acordo com o National Institute of Health (NIH) Clinical Trials Registry.

Título do ensaio	Tipo de estudo
<i>Diagnostic value of measures of pulsatile versus steady state hemodynamics in diastolic heart failure</i>	Caso-controlo
<i>Energetic abnormalities in heart failure with preserved ejection fraction</i>	Coorte
<i>Etiologic, pathophysiologic and genetic classification of heart failure with preserved ejection fraction</i>	Coorte
<i>Invasive characterization of mechanisms underlying exertional intolerance and increased filling pressures in patients with heart failure and a preserved ejection fraction</i>	Caso-controlo
<i>Markers of oxidative stress present in blood in patients with diastolic dysfunction</i>	Caso-controlo
<i>The role of vascular dysfunction in limiting cardiovascular reserve in patients with heart failure and a preserved ejection fraction</i>	Caso-controlo

Tabela 5: Estudos em curso ou não publicados sobre a fisiopatologia da ICFSP, de acordo com o National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Registry.

Uma vez que o conhecimento actual sobre a fisiopatologia da ICFSP é escasso, não existem ainda tratamentos comprovadamente eficazes dirigidos aos mecanismos da ICFSP. Um dos problemas que se coloca na realização de um ensaio clínico em doentes com ICFSP é a dificuldade de encontrar uma população homogénea de doentes, onde se possa estudar a eficácia de determinada intervenção terapêutica. De facto, nestes doentes é relativamente frequente a presença concomitante de isquémia, hipertensão ou fibrilhação auricular. O papel que estes factores desempenham na sintomatologia da IC deverá ser bem definido em cada doente, de forma a determinar a sua inclusão ou exclusão no ensaio. Recentemente, o aparecimento de um consenso em relação ao diagnóstico de ICFSP minorou no entanto este problema.

As investigações actuais têm estudado como principais alvos terapêuticos as alterações ao nível do relaxamento e da elastância do VE. O relaxamento do VE depende da diminuição da concentração intracelular de cálcio e da dissociação dos miofilamentos responsáveis pela

contração do miócito. A recaptação do cálcio intracelular para o retículo sarcoplasmático (RS) é mediada pela ATPase tipo 2 do RS, que por sua vez é regulada pela proteína fosfolamban. Estudos recentes mostraram que a administração de fosfolamban modificada, codificada num adenovírus, melhorou a função diastólica do VE, em modelos animais (Kaye, Prevolos et al. 2007). Outro estudo realizado em doentes com hipertrofia do VE, utilizou o levosimendan, um agente sensibilizador dos miofilamentos ao cálcio, tendo verificado uma melhoria da função diastólica com este fármaco (Jorgensen, Bech-Hanssen et al. 2008).

A elastância do VE é também objecto de estudo de vários ensaios clínicos. Actualmente estão em curso ensaios clínicos que avaliam a acção de diferentes agentes na redução da hipertrofia e fibrose do miocárdio e na função diastólica do VE (tabela 6).

Substância	Classe farmacológica	Alvo terapêutico
Alagebrium	<i>Advanced glycation end products cross-links breaker</i>	Produtos finais da glicação avançada, relaxamento e elastância do VE
Ambrisentan	Antagonista do receptor da endotelina A	PA, hipertrofia do VE
Atorvastatina	Estatina	Deposição de colagénio, relaxamento e elastância do VE, função vascular
Eplerenona	Antagonista da aldosterona	Deposição de colagénio, relaxamento e elastância do VE, disfunção endotelial
Espironolactona	Antagonista da aldosterona	Deposição de colagénio, relaxamento e elastância do VE
Exenatide	Antagonista do receptor GLP-1	Elastância aórtica e do VE
Ivabradina	Inibidor do canal I _f	FC, duração da diástole
Ranolazina	Inibidor do canal lento de sódio	Cálcio intracelular, relaxamento VE
Sildenafil	Inibidor da fosfodiesterase-5	Hipertrofia do VE, elastância do VE e vascular
Sitaxsentan	Antagonista do receptor da	PA, hipertrofia do VE

	endotelina A
Valsartan	Bloqueador do receptor da SRAA, PA, hipertrofia do VE, angiotensina relaxamento do VE

Tabela 6: Substâncias em estudo para o tratamento de doentes com ICFSP, em ensaios clínicos em curso ou não publicados, de acordo com o National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Registry. FC – frequência cardíaca; PA – pressão arterial; SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona; VE – ventrículo esquerdo.

CONCLUSÃO

A importância da ICFSP, um síndrome caracterizado por sinais e/ou sintomas de IC e FEVE preservada, no conjunto de doentes com IC, é indiscutível. Actualmente representa cerca de metade dos casos de IC e o seu prognóstico é comparável ao da ICFED.

O arsenal terapêutico disponível para a ICFSP é escasso. Ao contrário da ICFED, os benefícios do bloqueio hormonal do sistema RAA na ICFSP são escassos e o uso de bloqueadores β não parece ter impacto na história natural da doença. Assim, o sucesso farmacológico poderá passar pela utilização de princípios activos com outros mecanismos de acção.

No futuro, uma melhor compreensão da fisiopatologia deste tipo de IC, com base em modelos animais e ensaios clínicos com grupos bem seleccionados de doentes e controlos, permitirá por certo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- Anker, S. D., A. Negassa, et al. (2003). "Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study." Lancet **361**(9363): 1077-1083.
- Anker, S. D., P. Ponikowski, et al. (1997). "Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure." Lancet **349**(9058): 1050-1053.
- Aurigemma, G. P. and W. H. Gaasch (2004). "Clinical practice. Diastolic heart failure." N Engl J Med **351**(11): 1097-1105.
- Aurigemma, G. P., M. R. Zile, et al. (2006). "Contractile Behavior of the Left Ventricle in Diastolic Heart Failure: With Emphasis on Regional Systolic Function." Circulation **113**(2): 296-304.
- Authors/Task Force Members, K. Dickstein, et al. (2008). "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." Eur Heart J **29**(19): 2388-2442.
- Baicu, C. F., M. R. Zile, et al. (2005). "Left Ventricular Systolic Performance, Function, and Contractility in Patients With Diastolic Heart Failure." Circulation **111**(18): 2306-2312.
- Bhatia, R. S., J. V. Tu, et al. (2006). "Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study." N Engl J Med **355**(3): 260-269.

- Borlaug, B. A., V. Melenovsky, et al. (2006). "Impaired Chronotropic and Vasodilator Reserves Limit Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction." Circulation **114**(20): 2138-2147.
- Ceia, F., C. Fonseca, et al. (2002). "Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study." Eur J Heart Fail **4**(4): 531-539.
- Curtis, J. P., S. I. Sokol, et al. (2003). "The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure." J Am Coll Cardiol **42**(4): 736-742.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998). "How to diagnose diastolic heart failure." Eur Heart J **19**(7): 990-1003.
- Evangelista, L. S., L. V. Doering, et al. (2000). "Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans." Am J Cardiol **86**(12): 1339-1342.
- Fonarow, G. C., W. G. Stough, et al. (2007). "Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry." J Am Coll Cardiol **50**(8): 768-777.
- Granger, B. B., K. Swedberg, et al. (2005). "Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial." Lancet **366**(9502): 2005-2011.
- Hogg, K., K. Swedberg, et al. (2004). "Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis." J Am Coll Cardiol **43**(3): 317-327.
- Hundley, W. G., D. W. Kitzman, et al. (2001). "Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance." J Am Coll Cardiol **38**(3): 796-802.

- Jones, R. C., G. S. Francis, et al. (2004). "Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial." J Am Coll Cardiol **44**(5): 1025-1029.
- Kawaguchi, M., I. Hay, et al. (2003). "Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations." Circulation **107**(5): 714-720.
- Lam, C. S. P., V. L. Roger, et al. (2007). "Cardiac Structure and Ventricular-Vascular Function in Persons With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From Olmsted County, Minnesota." Circulation **115**(15): 1982-1990.
- Lang, R. M., M. Bierig, et al. (2006). "Recommendations for chamber quantification." Eur J Echocardiogr **7**(2): 79-108.
- Lee, D. S., P. Gona, et al. (2009). "Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction: Insights From the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute." Circulation **119**(24): 3070-3077.
- Lenzen, M. J., W. J. M. Scholte op Reimer, et al. (2004). "Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey." Eur Heart J **25**(14): 1214-1220.
- Lubien, E., A. DeMaria, et al. (2002). "Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings." Circulation **105**(5): 595-601.
- MacDonald, M. R., M. C. Petrie, et al. (2008). "Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme." Eur Heart J **29**(11): 1377-1385.

- Maisel, A. S., J. McCord, et al. (2003). "Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study." J Am Coll Cardiol **41**(11): 2010-2017.
- Masoudi, F. A., E. P. Havranek, et al. (2003). "Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function." J Am Coll Cardiol **41**(2): 217-223.
- Masutani, S., W. C. Little, et al. (2008). "Restrictive Left Ventricular Filling Pattern Does Not Result From Increased Left Atrial Pressure Alone." Circulation **117**(12): 1550-1554.
- Maurer, M. S., D. Spevack, et al. (2004). "Diastolic dysfunction: Can it be diagnosed by Doppler echocardiography?" J Am Coll Cardiol **44**(8): 1543-1549.
- Nagueh, S., K. Middleton, et al. (1997). "Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures." J Am Coll Cardiol **30**(6): 1527-1533.
- Nichol, K. L., J. Nordin, et al. (2003). "Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly." N Engl J Med **348**(14): 1322-1332.
- Oh, J. K., L. Hatle, et al. (2006). "Diastolic Heart Failure Can Be Diagnosed by Comprehensive Two-Dimensional and Doppler Echocardiography." J Am Coll Cardiol **47**(3): 500-506.
- Ommen, S. R., R. A. Nishimura, et al. (2000). "Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures : A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study." Circulation **102**(15): 1788-1794.
- Owan, T. E., D. O. Hodge, et al. (2006). "Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction." N Engl J Med **355**(3): 251-259.
- Paulus, W. J., C. Tschope, et al. (2007). "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 **28**(20): 2539-2550.
- Persson, H., E. Lonn, et al. (2007). "Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Systolic Function: Need for Objective Evidence: Results From the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES." J Am Coll Cardiol **49**(6): 687-694.
- Phan, T. T., K. Abozguia, et al. (2009). "Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency." J Am Coll Cardiol **54**(5): 402-409.
- Pritchett, A. M., D. W. Mahoney, et al. (2005). "Diastolic dysfunction and left atrial volume: A population-based study." J Am Coll Cardiol **45**(1): 87-92.
- Redfield, M. M. (2002). "Heart failure--an epidemic of uncertain proportions." N Engl J Med **347**(18): 1442-1444.
- Redfield, M. M., S. J. Jacobsen, et al. (2005). "Age- and Gender-Related Ventricular-Vascular Stiffening: A Community-Based Study." Circulation **112**(15): 2254-2262.
- Redfield, M. M., S. J. Jacobsen, et al. (2003). "Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic." JAMA **289**(2): 194-202.
- Redfield, M. M., R. J. Rodeheffer, et al. (2004). "Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction: A Community-Based Study." Circulation **109**(25): 3176-3181.
- Smart, N. and T. H. Marwick (2004). "Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity." Am J Med **116**(10): 693-706.

- Smith, G. L., F. A. Masoudi, et al. (2003). "Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: Mortality, readmission, and functional decline." J Am Coll Cardiol **41**(9): 1510-1518.
- Solomon, S. D., N. Anavekar, et al. (2005). "Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients." Circulation **112**(24): 3738-3744.
- Tan, Y. T., F. Wenzelburger, et al. (2009). "The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction: Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of Both Systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion." J Am Coll Cardiol **54**(1): 36-46.
- The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994). "Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels." 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co
- Tsang, T. S. M., M. E. Barnes, et al. (2003). "Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography." J Am Coll Cardiol **42**(7): 1199-1205.
- Tschope, C., M. Kasner, et al. (2005). "The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements." Eur Heart J **26**(21): 2277-2284.
- Vasan, R. S. and D. Levy (2000). "Defining Diastolic Heart Failure : A Call for Standardized Diagnostic Criteria." Circulation **101**(17): 2118-2121.
- Wachter, R., S. Schmidt-Schweda, et al. (2009). "Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure." Eur Heart J: ehp341.

- Wang, J., D. S. Khoury, et al. (2008). "Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure." *Eur Heart J* **29**(10): 1283-1289.
- Wang, J. and S. F. Nagueh (2009). "Current Perspectives on Cardiac Function in Patients With Diastolic Heart Failure." *Circulation* **119**(8): 1146-1157.
- Westermann, D., M. Kasner, et al. (2008). "Role of Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Normal Ejection Fraction." *Circulation* **117**(16): 2051-2060.
- Yancy, C. W., M. Lopatin, et al. (2006). "Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function: A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database." *J Am Coll Cardiol* **47**(1): 76-84.
- Zile, M. R., C. F. Baicu, et al. (2004). "Diastolic Heart Failure -- Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle." *N Engl J Med* **350**(19): 1953-1959.
- Zile, M. R. and D. L. Brutsaert (2002). "New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function." *Circulation* **105**(11): 1387-1393.
- Zile, M. R., W. H. Gaasch, et al. (2001). "Heart Failure With a Normal Ejection Fraction: Is Measurement of Diastolic Function Necessary to Make the Diagnosis of Diastolic Heart Failure?" *Circulation* **104**(7): 779-782.

AGRADECIMENTOS

Professor Doutor Pedro Monteiro – Professor associado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra;

Dr. Rogério Teixeira – Interno do internato complementar de Cardiologia, serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Coimbra, Janeiro de 2010