

Insuficiência Cardíaca com Fracção de Ejecção Preservada

Autora: Dalila Marisa Rodrigues Teixeira;

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: dalilateixeira21@hotmail.com

Orientador: Dr. Severo Torres

Resumo

A insuficiência cardíaca com fracção de ejecção preservada define-se como um síndrome clínico caracterizado pela presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, fracção de ejecção preservada e anormalidades da função diastólica.

Enquanto problema de saúde pública esta entidade tem vindo progressivamente a ganhar expressão. Com efeito ainda que ao longo das ultimas décadas a incidência da insuficiência cardíaca com fracção de ejecção preservada se tenha mantido estável, a sua prevalência tem vindo a aumentar, devido ao envelhecimento da população. É de referir ainda a alta taxa de mortalidade anual associada a insuficiência cardíaca com fracção de ejecção preservada, variando conforme os estudos de 19% a 29 %.

A disfunção diastólica é o principal mecanismo fisiopatológico subjacente à insuficiência cardíaca com fracção de ejecção preservada, resultando do relaxamento prejudicado ou do aumento da rigidez do ventrículo esquerdo.

Foi proposto pelo Grupo de Estudo da Insuficiência Cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia três critérios diagnósticos: presença de sintomas e/ou sinais de insuficiência cardíaca, presença de função sistólica normal e evidência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Ensaio randomizados de grande dimensão e qualidade executados com o objectivo de testar a eficácia dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos receptores da aldosterona, beta-bloqueadores e digoxina não demonstraram qualquer melhoria nas taxas de sobrevivência. O tratamento da insuficiência cardíaca com fracção de ejecção preservada deve ser assim orientado para o tratamento das co-morbilidades, como a hipertensão arterial, fibrilação auricular e doença arterial coronária.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; fracção de ejecção preservada; fracção de ejecção reduzida; diástole; disfunção diastólica.

Definição de insuficiência cardíaca congestiva

Ao longo dos últimos anos tem surgido diversas definições de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Estas realçam um ou vários aspectos deste complexo síndrome como o estado hemodinâmico, a capacidade de exercício e os sinais físicos de retenção de fluidos.

A Sociedade Cardiovascular Canadiana definiu a ICC como um complexo síndrome no qual a função cardíaca anormal resulta na presença, ou aumenta o risco de desenvolver sintomas clínicos e sinais de baixo débito cardíaco e/ou congestão pulmonar ou sistémica. (4)

Classicamente a ICC estava associada á incapacidade do ventrículo esquerdo ejectar o sangue para a circulação sistémica. Porém a disfunção diastólica (DD) tem vindo crescentemente a ser reconhecida como uma importante causa de ICC.

Definição de disfunção diastólica

Conceptualmente, a diástole engloba o período de tempo durante o qual o miocárdio perde a capacidade de gerar força e de encurtamento, regressando a um estado de força e comprimento das fibras miocárdicas sem tensão.

A DD ocorre quando estes processos são prolongados, lentificados ou incompletos (61)

Definição de insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada

É um síndrome clínico caracterizado por sinais e sintomas de ICC, uma fracção de ejeção (FE) preservada e anormalidade da função diastólica. Partindo deste conceito, a

insuficiência cardíaca com fracção de ejeção preservada (ICFEP) ocorre quando a cavidade do ventrículo é incapaz de receber um volume adequado e sangue durante a diástole, resultando na incapacidade de manter pressões diastólicas normais e um volume de sangue suficiente para suprimir as necessidades metabólicas. (61)

Estas anormalidades são causadas por uma diminuição da capacidade de relaxamento do ventrículo e/ou aumento da rigidez ventricular.

Não há consenso em relação ao “cut-off” para FE preservada, variando de 35 a 55%, conforme a fonte. (24; 57)

Essa variabilidade poderá, no entanto ter uma relevância limitada. Um recente estudo [OPTIMIZE-HF (21)] demonstrou que os resultados clínicos quando a ICFEP é definida como FE $\leq$ 40% ou FE > 50% são maioritariamente similares, apesar dos pacientes com FE > 50% serem mais frequentemente mulheres e terem uma etiologia isquémica menos vezes implicada.

Epidemiologia

A incidência da ICC tem-se mantido estável nas últimas décadas. (43, 10). Não obstante, o crescimento da população idosa nos países desenvolvidos culminou num dramático crescimento do número de indivíduos afectados. Com efeito, num estudo de revisão que englobou os primeiros estudos epidemiológicos foi reportada uma prevalência média da ICFEP de 36%, com o intervalo de variação entre 13 e 74%. (15)

Diversos factores contribuem para a disparidade verificada entre estudos relativamente á prevalência da ICFEP: ausência de definição padrão, doença com significativa

heterogeneidade, ausência de testes prontamente disponíveis para caracterizar e quantificar a função diastólica, dificuldade em estudar aspectos atribuídos ao envelhecimento e a presença concomitante de outras disfunções dos sistemas orgânicos. (30)

Os estudos mais recentemente publicados apontam para uma prevalência da ICFEP a variar entre 33 e 55%, com o valor médio de 40%.

Esta tendência crescente na prevalência da ICFEP ficou claramente patente num recente estudo desenhado com o objectivo de avaliar as tendências em termos de prevalência e resultados da ICFEP, entre os anos de 1987 a 2001, o qual reportou um aumento na prevalência da ICFEP de 38% para 54%, durante este período de 15 anos. (44)

Ainda não está claramente esclarecido se a ICFEP tem um prognóstico melhor ou semelhante à insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida (ICFER).

Os estudos realizados entre 1980 e 1990 sugerem um melhor prognóstico para a ICFEP. (58)

A literatura mais recente aponta para reduções similares na qualidade de vida entre pacientes com ICFEP e ICFER, avaliada através dos índices da ICC. (31) Os pacientes com ICFEP ou ICFER tem uma significativa diminuição da capacidade de exercício comparativamente aos indivíduos do grupo de controlo. (31)

Adicionalmente, nos pacientes hospitalizados com evidência clínica de ICC, as taxas de readmissão para os pacientes com ICFE > 50% são semelhantes às dos pacientes com ICFE < 50%. (48)

Destaque-se ainda a alta taxa de mortalidade associada a esta entidade, evidenciada em várias pesquisas

sistemáticas. Num estudo que envolveu 2801 pacientes do Canada (8), os pacientes com FE preservada ou reduzida tiveram taxa de mortalidade ao fim de um ano de 22 e 26%, respectivamente; num outro estudo com 4596 doentes de Minnesota, USA as taxas de mortalidade nos pacientes com ICFEP e ICFER ao fim de um ano foram de 29% e 32%, respectivamente (45); num terceiro estudo com 1720 pacientes da Califórnia, USA (16) a mortalidade foi 27% entre os pacientes com FE preservada e 36% entre os pacientes com FE reduzida.

Resultados comparáveis foram também encontradas relativamente aos custos financeiros - verificou-se que os pacientes com ICFEP consomem os mesmos recursos de saúde que os pacientes com ICFER.

As taxas de morbilidade reflectidas no número de consultas, admissões hospitalares e outros recursos a cuidados de saúde são idênticas entre os pacientes com ICFER e ICFEP, sendo que ambos os grupos experimentam alta taxa de eventos cardiovasculares. (21,61)

Características dos pacientes com ICFEP

Consistentemente a literatura reporta os pacientes com ICFEP como sendo mais velhos, mais frequentemente mulheres e com maiores taxas de FA e HTA, comparativamente aos pacientes com ICFER. Inversamente, a doença vascular periférica, a doença cardíaca isquémica e os factores de risco cardiovasculares modificáveis estão menos frequentemente associados à ICFEP. (8,21, 44)

Num recente estudo realizado por Massie et al a HTA e a doença cardíaca isquémica foram reportados como tendo uma prevalência de 64% e 25%, respectivamente. Ainda neste estudo a FA estava presente em 29% dos

pacientes e a diabetes mellitus em 27%. (41)

Fisiopatologia da ICFEP

A diástole inicia-se com o relaxamento isovolumétrico, sendo este um processo dependente de energia seguindo-se um enchimento rápido do ventrículo e finalmente a contracção auricular.

O enchimento diastólico prejudicado como resultado da DD provoca elevação das pressões pulmonares e consequentemente congestão e edema dando assim origem aos sinais e sintomas de ICFEP.

A DD pode decorrer de factores intrínsecos e extrínsecos ao ventrículo esquerdo. (36) Os factores intrínsecos causam disfunção diastólica através de um de dois mecanismos: relaxamento prejudicado ou aumento da rigidez (36). A restrição pericardica é um dos factores extrínsecos que também podem causar DD (62).

O relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo pode ser prejudicado por diminuição da energia disponível ou por mudanças na homeostasia do cálcio. (36;62) A adenosina trifosfato (ATP) é necessária para a dissociação das pontes entre a actina e a miosina e para a recaptação de cálcio dentro do retículo sarcoplasmático. (36) Condições associadas a alterações da concentração de cálcio nas células ou a uma diminuição na disponibilidade de ATP, como a isquemia pode prejudicar o relaxamento. (36; 62; 5)

A hipertrofia ventricular aumenta a rigidez ventricular e consequentemente prejudica a função diastólica. (36, 9) A rigidez ventricular aumenta quando a espessura da parede aumenta relativamente ao tamanho da cavidade. (36) Este tipo de hipertrofia, também designada de hipertrofia concêntrica é

frequentemente secundária hipertensão arterial (HTA) ou estenose aórtica. (36) O crescimento desproporcional da matriz extracelular secundariamente às condições supra-citadas, conduz à rigidez do ventrículo esquerdo.

O coração hipertrofiado torna-se incapaz de atingir um relaxamento completo, conduzindo a um aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo. (55)

Diagnóstico

O Grupo de Estudo da Insuficiência Cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia (46) propôs a seguinte tríade diagnóstica:

- Presença de sintomas e/ou sinais de ICC;
- Presença de função sistólica normal
- Evidência de DD do ventrículo esquerdo.

Presença de sintomas e/ou sinais de ICC

Os sintomas ou sinais de ICC incluem - dispneia de esforço, fadiga, crepitações pulmonares, edema e hepatomegalia.

A dispneia é particularmente difícil de interpretar nos idosos e nos obesos, representando estes a maior proporção da população de pacientes com ICFEP. (47)

Evidencia objectiva de redução da capacidade de exercício pode ser fornecida pelo “teste de exercício metabólico” com medição do pico de consumo de oxigénio (Vo_{2max}), (Vo_{2max} reduzido $25ml/kg/min$; Vo_{2max} baixo $< 14ml/kg/min$) ou pelo “teste da caminhada durante 6min”, (limitação marcada $< 300m$).(47)

Presença de função sistólica normal

A presença de função do ventrículo esquerdo normal constitui o segundo critério para o diagnóstico de ICFEP.

Dado que a FE do ventrículo esquerdo dos pacientes com ICC representa uma distribuição unimodal, a escolha de um valor de “cut-off” específico permanece arbitrário. (47)

“The National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study” estabeleceu uma FE do ventrículo esquerdo $> 50\%$ como “cut-off” para função sistólica normal.

Uma FE do ventrículo esquerdo $> 50\%$ foi também considerada consistente com a presença de função sistólica do ventrículo esquerdo normal pela Sociedade Europeia de Cardiologia.

Evidência de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.

Evidência de anormalidades no relaxamento do ventrículo esquerdo, enchimento, distensibilidade diastólica e rigidez diastólica pode ser obtida de um modo invasivo durante a cateterização cardíaca. Evidência de DD do ventrículo esquerdo avaliada por meios invasivos continua a ser considerada como necessária para estabelecer o diagnóstico definitivo de ICFEP. Esta evidência consiste numa constante tempo de relaxamento do ventrículo esquerdo superior a 48ms, numa pressão telediastólica do ventrículo esquerdo superior a 16mmHg ou uma pressão capilar pulmonar superior a 16mmHg. (47)

Apesar do cateterismo cardíaco constituir o “gold standard” para o diagnóstico de ICFEP, o eco doppler é mais frequentemente usado por ser mais amplamente disponível e constituir um

meio auxiliar de diagnóstico não invasivo.

Múltiplos parâmetros ecocardiográficos podem ser medidos, sendo os mais usados a velocidade de fluxo transmitral e o tempo de desaceleração. O fluxo sanguíneo através da válvula mitral ocorre em duas fases: fluxo transmitral precoce (onda E) e o fluxo tardio (onda A), correspondendo esta à contracção auricular. O contributo relativo de cada um é expresso na razão E/A. (27)

Uma razão E/A $< 0,75$ ou $> 1,5$ indica DD. A DD pode estar presente quando a razão E/A se encontra entre 0,75 e 1,5 se outros parâmetros como o tempo de desaceleração estiverem anormais. (27)

A DD desenvolve-se quando o relaxamento do ventrículo esquerdo está prejudicado, levando a que a pressão ventricular caia lentamente. Como resultado, a onda E diminui e a razão E/A é $< 0,75$. (27)

As velocidades das ondas E e A são influenciadas pelo volume sanguíneo, anatomia da válvula mitral, função da válvula mitral e fibrilação auricular, aspectos que fazem do ecocardiograma um método de avaliação pouco rigoroso. (52)

Constituem também limitações do ecocardiograma, problemas decorrentes de factores fisiológicos (frequência cardíaca, idade, condições constitucionais) e factores técnicos, tais como aptidão do operador e janela ecocardiográfica. (52)

Estas limitações práticas criam a necessidade de recorrer a estratégias alternativas para definir a DD, no sentido de confirmar o diagnóstico de ICFEP.

Vários estudos demonstraram que os marcadores serológicos de fibrose

cardíaca estão significativamente aumentados nos pacientes com DD e ICFEP. (39, 7, 2, 50)

Um recente estudo que envolveu um pequeno grupo de indivíduos seleccionados de uma população de hipertensos demonstrou que marcadores do “turnover” do colagénio são preditores de DD e ICFEP, destes a metaloproteinase-2 da matriz (MMP-2) foi o que revelou uma melhor sensibilidade e especificidade; com um “cut-off” de 1585 ng/ml, a MMP-2 tem uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 76% na predição de ICFEP. Foi ainda demonstrado que o uso combinado de MMP-2 com BNP pode ser útil para melhorar o seu poder preditivo positivo ou negativo na detecção de ICFEP.

Outro resultado interessante deste estudo foi a demonstração do propeptideo do colagénio tipo 1 como um potente preditor de padrão restritivo, a mais severa forma de DD. (40)

Tratamento não farmacológico

Intervenções não farmacológicas podem diminuir a progressão da IC. (18) A obesidade, a alimentação desequilibrada, o sedentarismo, hábitos tabágicos e etílicos acentuados, representam factores de risco para o desenvolvimento e evolução da progressão da IC. (18;52)

Modificações do estilo de vida devem ser incentivadas de forma a potenciar o estado de saúde do doente.

Foi reportado por um recente estudo uma associação entre obesidade e desenvolvimento de DD, bem como uma tendência de crescimento de massa muscular do ventrículo esquerdo que acompanha o aumento do índice de massa corporal ($p < 0,001$). (49)

Estes resultados enfatizam a importância de aconselhar o paciente a manter um peso adequado para a sua altura.

A redução do consumo de sal é um aspecto chave nas modificações dietéticas dos pacientes com ICFEP. (6)

A redução do consumo de sódio permite eficazmente reduzir a pressão sanguínea global, a qual foi identificada como um factor causal no desenvolvimento de ICFEP. (12) Nos pacientes com IC é recomendado limitar a ingestão de sal a 2g/dia. (12)

Os efeitos do consumo de álcool, assim como o tipo e quantidade de álcool são actualmente controversos e assunto de grande debate. (32;38;51)

Algumas fontes advogam a redução do consumo de álcool a uma bebida por dia ou menos para obter os efeitos protectores a nível cardíaco e redução da HTA.

Vários estudos sugerem que o consumo leve a moderado de álcool se associam a uma significativa diminuição da taxa de eventos cardíacos e aumento da sobrevivência, (38) com um baixo risco de mortalidade por outras causas nas pessoas com HTA. (51)

Outros estudos indicam que o consumo excessivo de álcool aumenta a incidência de HTA, arritmia, cardiomiopatia dilatada e AVC.

Assim se conclui que o consumo de álcool deve ser individualizado e moderadamente encorajado.

Gary *et al* (2004) estudaram o efeito de um programa de exercícios na qualidade de vida e capacidade funcional das mulheres com ICPEP. Foi concluído que o grupo de intervenção obteve melhorias significativas na qualidade de vida e na capacidade funcional em

relação ao grupo de controlo ($p < 0,002$). Estes resultados sugerem que um programa de exercício pode ser benéfico e deve ser encorajado.

Tratamento farmacológico

A insuficiência cardíaca caracteriza-se por alterações em vários mecanismos neuro-hormonais, destacando-se as alterações nos sistemas simpático e renina-angiotensina-aldosterona.

Foi com base neste raciocínio fisiopatológico que foram empiricamente propostas várias terapêuticas para a ICDEF visando bloquear estes dois sistemas.

Komukai *et al* demonstraram que a administração de inibidores da enzima conversora da angiotensina e /ou antagonistas dos receptores da angiotensina previnem a re-hospitalização por ICC nos pacientes com ICDEF. (33)

Outros ensaios randomizados suportam o uso destas duas classes de fármacos. (35,56,60)

Todavia, estudos multicêntricos recentes de grande dimensão falharam em revelar claramente a eficácia destas terapêuticas em termos de redução da morbidade e mortalidade associada à ICDEF (ver tabela 1, em anexo). (13;21;59;19;41;59)

Apesar dos teóricos efeitos benéficos na diminuição da frequência cardíaca e na inibição dos efeitos das catecolaminas nos pacientes com ICDEF muitos poucos estudos foram realizados sobre a eficácia dos β bloqueadores.

Zile *et al* recomendam o uso dos β bloqueadores pelo seu efeito na diminuição da frequência cardíaca e melhoria do enchimento diastólico,

aspectos que podem também melhorar a perfusão coronária. (62)

O estudo SENIORS (20) reportou um efeito benéfico do nebivolol no tratamento da ICDEF, porem é importante salientar que este estudo incluiu uma “cohort” que pode ter uma relativa redução da função sistólica com base nos critérios de entrada.

É de salientar que embora os fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina – aldosterona e sistema adrenérgico não tenham revelado consistentemente benefício em termos de diminuição da mortalidade da ICDEF, alguns estudos de grande amplitude demonstraram capacidade destes fármacos diminuírem a taxa de hospitalização e induzirem uma melhoria sintomática. (13,59) Dado que estes pacientes são geralmente idosos frequentemente com outras comorbilidades, a qualidade de vida e capacidade de exercício podem ser mais relevante nos resultados que a mortalidade.

Os antagonistas do cálcio são frequentemente propostos para o tratamento da ICDEF. Estes fármacos aumentam o relaxamento das células miocárdicas por inactivarem os canais de cálcio e resultarem no aumento do fluxo de cálcio para o exterior da célula. Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser usados para aumentar o relaxamento e diminuir a pressão sanguínea.

Em dois estudos em que foram utilizados os antagonistas do cálcio foi verificada melhoria significativa nos sintomas e na capacidade de exercício. (28;53)

No entanto, Little *et al* concluíram que o verapamil não teve um efeito significativo na tolerância ao exercício e qualidade de vida. (35)

Um outro recente ensaio randomizado de grande dimensão, sugeriu um efeito adverso associado ao uso de antagonistas de cálcio no tratamento de ICFEP (19)

Cite-se ainda dois pequenos ensaios clínicos randomizados que examinaram os efeitos do ramipril e quinapril, não se tendo verificado diferença significativa entre os grupos de tratamento e de controlo na capacidade de exercício, qualidade de vida ou sintomas. (58, 62)

A digoxina é um fármaco amplamente usado para o tratamento da ICFER. Trata-se de um glicosídeo que aumenta a força de contracção cardíaca. Tipicamente os fármacos inotrópicos positivos não são usados nos pacientes com ICFEP por causa do seu efeito benéfico mínimo e da possibilidade de agravar a IC. (62;19)

Foi sugerido pelo “Digitalis Investigation Group Trial” que os pacientes com ICFEP que recebem terapia digitálica associada a inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e diuréticos não tem diminuição da mortalidade ou hospitalização por causa cardíaca. (1)

O excesso de fluidos e congestão são ameaças constantes nos pacientes com ICFEP. Os diuréticos actuam aumentando a excreção de sódio e inibindo o transporte electrolítico no sistema renal. Este aumento na excreção e inibição do transporte electrolítico reduz o volume de fluidos corporais.

Os diuréticos indicados para o paciente com ICFEP incluem – tiazidas, diuréticos de ansa e espironolactona. (62)

Talvez a abordagem terapêutica mais benéfica no tratamento da ICFEP seja o bloqueio da aldosterona. Esta hormona tem um efeito pró-fibrotico e pró-hipertrofico, um complemento chave no mecanismo fisiopatológico da ICFEP.

MOTTRAM et al sugeriram benefícios da espironolactona na função diastólica nos pacientes com ICFEP, pela demonstração de que o tratamento tende a diminuir a área da aurícula esquerda.

Está a decorrer um amplo ensaio randomizado com o objectivo de avaliar o efeito do uso dos antagonistas da aldosterona no tratamento da ICFEP (TOP CAT: Trial of aldosterone Antagonism therapy in Adults with preserved ejection Fraction congestive Heart)

Embora, nenhum tratamento se tenha demonstrado consistentemente útil na diminuição da morbilidade e mortalidade nos pacientes com ICFEP, há evidências científicas sólidas de que muitos tratamentos podem melhorar a qualidade de vida dos doentes. A mais recente directriz publicada para o diagnóstico e tratamento da ICC, recomendação da Sociedade Europeia de Cardiologia, propõe o uso de diuréticos para o controlo da dispneia e do edema, bem como o adequado tratamento da hipertensão arterial e doença cardíaca isquémica.(17)

Várias abordagens adicionais estão sob investigação. Estas incluem fármacos com acção anti-fibrótica directa e inibidores dos produtos finais da glicolização. (29,34). A inibição dos produtos finais da glicosilação pode ter um papel benéfico na ICC, mesmo na ausência de diabetes mellitus.(29)

Conclusão

A ICFEP representa um problema de grande magnitude e apesar do emergente interesse que se tem gerado em torno desta patologia, reflectida na activa investigação que tem decorrido, continua a controvérsia em torno de vários elementos chave desta entidade, incluindo, o principal mecanismo fisiopatológico, meios de diagnóstico precisos, a melhor estratégia terapêutica e como melhorar o prognóstico.

A estratégia terapêutica ideal ainda não foi estabelecida. Nenhuma terapêutica mostrou consistentemente poder diminuir a mortalidade e alterar o prognóstico destes doentes. No entanto está demonstrado que a actual estratégia terapêutica reduz os sintomas e as taxas de re-hospitalização, melhorando assim a qualidade de vida, aspecto particularmente importante numa população idosa com várias comorbilidades.

Agradecimentos

Ao Dr. Severo Torres por todo o apoio concedido

Bibliografia

- 1) Ahmed A, Rich M, W Fleg, Zile, MR, Young J (2006). Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*, 114:397-403.
- 2) Alla F, Kearney-schwartz A, et al (2006) Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur j Heart Fail* 8: 147-153.
- 3) Appleton CP, Hatle JK, Popp RL (1998) relation of diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am coll Cardiol* 12:42-40.
- 4) Arnold JM, LIU P, Demers C, et al (2006) Caradian Cardiovascular society consensus conference recommendation on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J cardiol* 22:23 – 45
- 5) Apstein CS, Morgan JP (1994) Cellular mechanism underlying left ventricular diastolic failure. In: Gaasch WH, LeWinter MM, editors. *Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure*. Philadelphia: Lea & Febiger, 3-24.
- 6) Arcand J, Brazel A, Joliffe S, Choleva C, Berkoff M, (2005). Education by a dietitian in patients with heart failure results in improved adherence with a sodium-restricted diet: A randomized trial. *American Heart Journal*, 150: 716.
- 7) Atimed SH, Clark LL, et al (2006) matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease *circulation* 113:2089-2096.
- 8) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*; 355:260-269
- 9) Bonow RO, Udelson JE (1992) Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: mechanism and management. *Ann Intern Med*; 117: 502-10.
- 10) Braunwald E. shattuvk lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 337:1360-9.
- 11) Brutsaert DI, sys SU, Gilleert TC (1993) Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implication. *J Am coll cardiol* 22:318-25.

- 12) Champagne CM (2006). Dietary interventions on blood pressure: The dietary approaches to stop hypertension (DASH) trials. *Nutrition Reviews*, 64, S53-S6.
- 13) Cleland J, Tendera M, Adamus J (2006) The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European heart journal* 27:2338-2345.
- 14) Clinicaltrials. Gov. A comparison of outcomes in patients in NYHA class II heart failure when treated with eplerenone or placebo in addition to standard heart failure medications (EMPHASIS-HF)
- 15) Dauterman K, Massie B, et al (1998) Heart failure associated with preserved systolic function: A common and costly clinical entity. *Am Heart j* 135:310-319
- 16) Dauterman KW, Go AS, Rowell R, Gebretsadik T, Gettner S, Massie BM. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. *J Cardiac Fail* 2001;7:221-228.
- 17) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European heart journal* 29:2388-2442
- 18) Ershow AG, Costello RB (2006). Dietary guidance in heart failure: A perspective on needs for prevention and management. *Heart Failure Reviews*, 11, 7-12.
- 19) "Ezekowitz J, Lee D, Tu J (2008) comparison of one-year outcome (death and rehospitalization) in hospitalized heart failure patients with left ventricular ejection fraction >50% versus those with ejection fraction <50%. *Am j cardiol* 102:79-83.
- 20) Flather M, Shibata M, Coats A (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart journal* 26:215-225.
- 21) Fonarow G, Faxon MD, Stough W, et al (2007) Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure, a report from the OPTIMIZE-HF registry. *Journal of the American college of cardiology*, 50:768-77
- 22) Fukuta H, Little WC (2007) Diastolic versus systolic heart failure. In: Smiseth OA, Tendera M, editors. *Diastolic heart failure*. London: Springer; in press.
- 23) Gaasch WH (1994) Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 271:1276-80.
- 24) Gaasch WH, Zile MR (2004) Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure 55:373-94.
- 25) Granch WH, Little WC (2007) Assessment of left ventricular diastolic function and recognition of diastolic heart failure. *Circulation* 115:511-593
- 26) Grossman W (1991) Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:1557-64.
- 27) Haney S, Denise S (2005) Diastolic heart failure: a review and primary care perspective. *The journal of the American board of family practice* 18:189.
- 28) Hung MJ, Cherng WJ, et al (2006) Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int j clin Pract* 56:57-62
- 29) Kaye DM, Krum H (2007) Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat rev Drug Discov* 6:127-39.
- 30) Kitzman D (2002) Diastolic Heart Failure in the elderly. *Heart failure Reviews* 7:17-27.
- 31) Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH (2002) Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* ; 288: 2144-50.
- 32) Kodavali L, Townsend RR (2006). Alcohol and its relationship to blood

- pressure. *Current Hypertension Reports* 8:338–344.
- 33) Komurai K, Yagi H, Ogawa T (2008) Inhibition of the Renin- Angiotensin system Prevents re hospitalization of heart failure patients with preserved Ejection Fraction. *Cir J* 72:2004-2008.
 - 34) Krum H, Abraham W (2009) Heart failure. *Lancet* 373:941-55 A8
 - 35) Little WC, Wesley-Farrington D J, Hoyle J, Brucks S, Robertson S, Kitzman D W (2004). Effect of candesartan and verapamil on exercise tolerance in diastolic dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 43: 288–293.
 - 36) Litwin SE, Grossman W (1993) Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am coll cardiol* 22:49-55.
 - 37) Lubien E, Demaria A, Krishnaswamy P. Utility (2002) utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105:595-601.
 - 38) Maraldi C, Volpato S, Kritchevsky S B, Cesari M, Andresen E, Leeuwenburgh C (2006). Impact of inflammation on the relationship among alcohol consumption, mortality, and cardiac events: The health, aging, and body composition study. *Archives of Internal Medicine*, 166: 1490–1497.
 - 39) Martos R, Baugh J. et al (2007) Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 115:888-895.
 - 40) Martos R, Baugh Y, Ledwidge (2009) Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *European journal of heart failure* 11:191-197.
 - 41) Massie B, Carson P(2008) Irbesartan in Patients with heart Failure and preserved ejection Fraction. *N Engl j med* 359:2456-67.
 - 42) Naqvi TZ (2003) diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. *Rev cardiovasc med* 4:81-99.
 - 43) Owan TE, Redfield MM. (2005) Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 47:320-32.
 - 44) Owan T, David M, Redfield M, (2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J med* 355:251-9
 - 45) Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM.(2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*; 355: 251–259.
 - 46) Paulus E J. (1998) How to diagnostic heart failure. European study group on diastolic Heart Failure. *Eur heart J* 19:990-1003.
 - 47) Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf F A, Rademakers F E (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. *European Heart Journal*, 28: 2539–2550.
 - 48) Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000; 109: 605–13.
 - 49) Powell BD, Redfield MM, Bybee K A, Freeman W K, Rihal C S(2006). Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 98: 116–120.

- 50) Quereja R, Varo N (2000) Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 101:1729-1735.
- 51) Renaud S C, Gueguen R, Conard P, Lanzmann-Petithory D, Orgogozo JM, Henry O (2004). Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: A prospective cohort study in French men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80: 621–625.(9)
- 52) Satpathy C, Mishra T K, Satpathy R, Satpathy H K, Barone E (2006). Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *American Family Physician*, 73: 841–846.
- 53) Setaro JF, zaret BL (1990) usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J. cardiol*; 66:981-986.
- 54) Slama M, Susic D, Varagic J (2002) Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* , 17: 368–73
- 55) Solomon SD, Rice MM, Jablonski K A, Jose P, Domanski M (2006). Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the
- 56) Thomas MD, Fox KF, Coat AJ (2004) The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic function. *Eur J Heart Fail* 6:125-36.
- 57) Vasan Rs, Larson MG, Benjamin EJ, et al (1999) 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* 33:1948-55
- 58) Yip G, Wang N, Wang T, et al (2008) The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomized controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal eflection fraction. *Heart* 94:573-580.
- 59) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger C B, Held, P., McMurray, J. J., et al. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: The Charm-Preserved trial. *Lancet*, 362: 777–781.
- 60) Zile M, Brutsaert D (2002) New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105: 1387-1.
- 61) Zile MR, Brutsaert, DL (2002). New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: Causal mechanisms and treatment. *Circulation*, 105: 1503–1508
- 62) Zim, Carmichael N., Lye M, (2003) The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc drugs therapy* 17:133-9.

TABELA 1) Detalhes de ensaios randomizados sobre o tratamento da ICPEP

Estudo	Tipo De estudo	Fármaco	n	Duração do seguimento	“Cut-off”	“Endpoints” primários	Conclusões
PEP-CHF	Ensaio randomizado	Perindopril/ Placebo	850	25 Meses	-	-Mortalidade total -Hospitalização por ICC	Embora sem impacto na morbidade e mortalidade, o perindopril parece melhorar os sintomas e a capacidade de exercício e possivelmente as taxas de hospitalização por ICC.
I-PRESERV	Ensaio randomizado	Placebo/ Irbesartan	4128	49,5 Meses	FE> 45%	- Efeito do irbesartan na mortalidade e morbidade CV, dos pacientes com ICPEP	Ausência de benefício significativo do irbesartan numa variedade de resultados CV, incluindo morte para qualquer causa e hospitalização por causa CV
CHARM	Ensaio randomizado	Candesartan/ placebo	2500	24 Meses	FE> 40%	-Mortalidade CV -Hospitalização por IC	-a hospitalização por IC foi reduzida no grupo de intervenção, mas a morte por causa CV não se modificou.
ONG-CONG	Ensaio randomizado	Diurético Diurético- +Irbesartan; Diurético+ Ramipril	150	12 Meses	FE> 51%	-Qualidade de vida -Distância percorrida aos 6 minutos	-A terapia diurética melhorou significativamente os sintomas e nenhum (irbesartan ou ramipril) teve um efeito adicional significativo. -Os diuréticos combinados com o irbesartan ou o ramipril melhoraram marginalmente a função sistólica e diastólica do VE e diminuiu o pró-BNP ao fim de um ano

Komurai k., et al (2008)	Estudo retrospectivo	IECA/ ARA (-) IECA/ ARA (+)	58	12 Meses	FE> 40%	Inibição do SRAA na prevenção da re-hospitalização dos pacientes com IC com FE preservada	Os IECA/ARA são benéficos no tratamento da ICFEP
SENIORS	Ensaio randomizado	Nobivolol/ placebo	2128	21 Meses	FE> 35%	- Efeito do nebivolol, nos pacientes >= 70 anos, com IC independentemente da FE	O nebivolol é um fármaco bem tolerado e eficaz na diminuição da morbidade e mortalidade nos pacientes com > 70 anos, com IC independentemente da FE inicial
OPTIMIZE -HF	Ensaio prospectivo	ARA ECA BB	41.267	3 Meses	FE> 50%	-Mortalidade e/ou rehospitalização, entre os 60 e 90 dias (após alta) • IECA/ARA vs sem IECA/ARA • B B vs sem BB	-Os BB ou IECA/ARA não se associam a significativa redução das taxas de mortalidade e re-hospitalização entre os 60 e 90 dias, após alta.
EFFECT		IECA, ARA; BB; Ant. Ca ² Espironolactona digoxina; aspirina; varfarina;	2924	12 Meses	FE> 50%	Efeito dos BB, IECA, digoxina e espironolactona na morte e re-hospitalização por ICFEP	-IECA e BB não estiveram associadas a benefício; -A digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio e aspirina associam-se a um resultado significativamente pior.

Legenda: IC- insuficiência cardíaca; ICFEP- insuficiência cardíaca fracção de ejeção preservada; CV- cardiovascular; FE- fracção de injeção; VE-ventrículo esquerdo; IECA- inibidores da enzima conversora da angiotensina; ECA- enzima conversora da angiotensina; ARA- antagonista dos receptores da angiotensina; BB- β bloqueador; SRAA-sistema renina angiotensina aldosterona. Ant. Ca² (antagonistas dos canais de cálcio).