

Reversão da Remodelação Cardíaca: um Marcador de Melhor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca

Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure

José Rosino de Araújo Rocha Reis Filho¹, Juliano Novaes Cardoso¹, Cristina Martins dos Reis Cardoso¹, Antonio Carlos Pereira-Barretto^{1,2}

Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Marcelina¹; Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP)², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Na síndrome da insuficiência cardíaca, a disfunção do miocárdio gera um aumento da atividade neuro-hormonal, que é um mecanismo adaptativo e compensatório em resposta à redução do débito cardíaco. A atividade neuro-hormonal é estimulada inicialmente na tentativa de manter o paciente compensado, mas quando permanece aumentada, contribui para a intensificação das manifestações clínicas e do dano miocárdico. A remodelação cardíaca consiste nas alterações no volume do ventrículo bem como na espessura e forma da parede do miocárdio. Com o tratamento otimizado, pode ocorrer a reversão da remodelação, com melhora gradual da função cardíaca e consequente melhora do prognóstico.

Introdução

Quando o coração tem redução de sua função, ocorre aumento da atividade neuro-hormonal, um importante mecanismo compensatório em resposta a redução do débito cardíaco, mas que é também o maior componente de progressão da síndrome e do processo de remodelação cardíaca. A atividade neuro-hormonal é estimulada inicialmente na tentativa de manter compensados os pacientes, mas que permanecendo aumentada contribui para a intensificação das manifestações clínicas e do dano miocárdico. De maneira semelhante à remodelação cardíaca, o mecanismo fisiopatológico de Frank Starling, é ativado inicialmente na tentativa de manter compensados os pacientes, mas persistindo a dilatar os corações leva a progressão do dano miocárdico e das manifestações clínicas da síndrome da insuficiência cardíaca (IC)¹⁻⁵.

A remodelação ventricular é o processo pelo qual o tamanho, forma e função do ventrículo são regulados por fatores mecânicos, neuro-hormonais e genéticos. Pode ser

definida por alterações moleculares, celulares e intersticiais do miocárdio, levando a modificação no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, como resultado de uma agressão ao miocárdio⁵.

A sua importância fisiopatológica foi bem demonstrada nos trabalhos da família Pfeffer, Marc e Janice inicialmente, em estudos experimentais com ratos. No modelo de infarto do miocárdio, demonstraram que a mortalidade dos animais guardava forte relação com o grau de dilatação cardíaca e redução da fração de ejeção^{6,7}. Os ratos infartados com maior dilatação cardíaca e menor fração de ejeção evoluíram pior do que os com menor comprometimento^{6,7}. No pós-infarto convencionou-se dividir a evolução em duas fases: a precoce (até 72 horas) e a tardia (após 72 horas)⁸. O remodelamento inicial envolve expansão da área infartada que pode resultar em ruptura ventricular ou formação de aneurisma⁸. Nesta fase inicial após um infarto de moderado a grande, a cavidade ventricular aumenta em decorrência da expansão ou alongamento e afinamento do segmento infartado^{8,9}. O remodelamento tardio envolve o ventrículo como um todo e está associado à dilatação tempo - dependente, distorção da forma do ventrículo e hipertrofia das paredes ventriculares, que pode continuar por meses até anos^{8,9}. Pfeffer e Pfeffer⁶ constataram que os ratos com infarto pequeno (com área infartada menor que 20%) não apresentavam dilatação cardíaca na evolução, e os ratos com infarto moderado - entre 20% a 40% de área infartada - apresentavam dilatação progressiva que ocorria em área não infartada. A demonstração de sua importância fisiopatológica e no prognóstico da IC foram ampliadas com os resultados dos estudos com inibidores da ECA no tratamento destes ratos infartados. Estes estudos mostraram que os inibidores da ECA preveniam a remodelação cardíaca e em alguns casos promoviam a sua reversão⁷. Os ratos tratados com inibidores da ECA que apresentavam prevenção da dilatação ou reversão da remodelação evoluíram melhor do que os que não a apresentavam^{6,7}. Quanto ao benefício do tratamento observaram que ele era mais significativo nos ratos com infarto moderado⁷.

Na sequência de estudos, Pfeffer e cols.¹⁰ coordenaram o estudo SAVE e demonstrou que este conceito de remodelação também se aplicava aos humanos, e que o tratamento com inibidores da ECA modificava a história natural do infarto do miocárdio e da Insuficiência Cardíaca a ele relacionado. Os pacientes com infarto do miocárdio e fração de ejeção inferior a 40% tratados com captopril tiveram uma redução de eventos cardiovasculares de aproximadamente 40%¹⁰.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / terapia; Remodelação Ventricular; Volume Sistólico / fisiologia; Prognóstico.

Correspondência: José Rosino de Araújo Rocha Reis Filho • Hospital Santa Marcelina. Rua Santa Marcelina, 177, Itaquerá. CEP 08270-070, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: joserosinofilho@gmail.com, jrfilho86@gmail.com
Artigo recebido em 18/10/14; revisado em 05/01/15; aceito em 07/01/15.

DOI: 10.5935/abc.20150025

Outros estudos mostraram que este conhecimento sobre remodelamento cardíaco também se aplicava à pacientes com dilatação cardíaca sem infarto do miocárdio. Dados do estudo de Framingham nitidamente documentaram que a dilatação cardíaca se associava com quadros de IC¹¹. Os pacientes com dilatação cardíaca tiveram um risco de 1,47 vezes maior de desenvolver IC do que os não dilatados¹¹.

O papel da remodelação cardíaca foi e vem sendo destacada nos estudos de IC e nos Registros, confirmando esses achados. Neste contexto, no estudo Val-HeFT pode-se observar que os pacientes que tinham os maiores volumes ventriculares e menores fração de ejeção do VE basais apresentaram maior mortalidade¹².

A reversão da remodelação ventricular

A dilatação cardíaca é identificada como um importante marcador de pior prognóstico. A sua reversão, por outro lado, está associada à melhora na evolução. Diversos estudos têm demonstrado que medicamentos ou procedimentos que modificam a remodelação ventricular, prevenindo ou retardando a dilatação cardíaca, estão associadas à melhor evolução dos pacientes. Não são todos os fármacos utilizados no tratamento da IC que influem na remodelação cardíaca¹³. Estudos em animais no pós-infarto mostraram que betabloqueadores, bloqueadores da aldosterona e inibidores do sistema renina angiotensina preveniam a dilatação cardíaca, enquanto a hidralazina e o digital não o faziam. Desta forma, evidências clínicas e experimentais sugerem que o sistema renina – angiotensina - aldosterona e o sistema simpático têm papel importante no processo.

Os inibidores da ECA, como demonstrado nos estudos SOLVD, reduziram a velocidade da dilatação dos corações, e nas formas iniciais, promoveram regressão da dilatação cardíaca^{10,13,14}.

As pesquisas com os bloqueadores dos receptores da angiotensina II mostraram que estes medicamentos também interferiam beneficemente na remodelação ventricular. No estudo ELITE, tanto os pacientes com inibidores da ECA, como os com antagonista dos receptores AT₁ da angiotensina II (BRA), apresentaram a mesma evolução quanto à remodelação ventricular, com prevenção da dilatação cardíaca. Não houve diferenças de resposta entre o inibidor da ECA e o BRA analisados neste estudo¹⁴.

A reversão da dilatação cardíaca não ocorre em todos os pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção ventricular. Nos pacientes com pequeno comprometimento não se documenta usualmente reversão, sendo ela identificada nos casos de comprometimento moderado a intenso, e sendo de maior magnitude nos casos de moderado comprometimento^{7,10,12,14}. Estudos revelam reversão da dilatação cardíaca em cerca de 30 a 60% dos casos tratados com bloqueadores neuro-hormonais.

Cioffi e cols.¹⁵ estudando pacientes com mais de 70 anos encontraram, durante o seguimento médio de 17 meses, melhora da fração de ejeção em 36% dos pacientes do ambulatório. Foram preditores desta melhora: a ausência de diabetes, história de hipertensão e o tratamento com betabloqueadores, este último aumentando a chance de

reversão em 3,4 vezes¹⁵. Nos estudos V-HeFT I e II também se observou reversão do remodelamento tanto no grupo tratado com hidralazina e nitrato como no grupo tratado com enalapril¹⁶. O aumento de cinco unidades na fração de ejeção foi o melhor preditor de mortalidade entre as variáveis estudadas¹⁶. Cerca de 30% dos pacientes apresentaram aumento da fração de ejeção superior a 5 unidades e 50% deles superior a 10 unidades.

A melhora no remodelamento cardíaco também foi observada em Registros. No Registro IMPROVE-HF, que analisou 3.994 pacientes hospitalizados para compensação, a fração de ejeção aumentou mais que 10% em 28,6% dos pacientes¹⁷.

A atividade adrenérgica aumentada parece ter um papel maior na remodelação ventricular. Estudos revelam que os betabloqueadores têm proporcionado uma reversão mais intensa da dilatação cardíaca quando comparado aos inibidores da ECA (Figura 1). Se com os inibidores da ECA há prevenção da dilatação ventricular e discretos aumentos da fração de ejeção, com os betabloqueadores a redução dos diâmetros ventriculares é mais expressiva, bem como o aumento da fração de ejeção^{13,18}.

O conjunto das pesquisas parece documentar que a atividade adrenérgica tem realmente um papel importante na remodelação ventricular, maior do que a do sistema renina angiotensina, pelo menos nas formas mais sintomáticas da doença. Por outro lado, nas formas iniciais da disfunção ventricular é possível que o sistema adrenérgico não seja muito estimulado, pois o seu bloqueio nas formas assintomáticas de disfunção ventricular não promoveu uma redução de mortalidade muito expressivo, como demonstrado no estudo CAPRICORN¹⁹.

Prognóstico e o remodelamento

Na literatura é crescente o número de estudos documentando a importância da reversão da remodelação ventricular no prognóstico da IC¹⁹⁻²³. Os pacientes que apresentam regressão da dilatação ventricular ou aumento da fração de ejeção com o tratamento instituído, têm melhor qualidade de vida.

No seguimento dos pacientes, Cioffi e cols.¹⁵ demonstraram que os pacientes que apresentaram reversão do remodelamento cardíaco evoluíram com menor mortalidade (3%) comparados com os que não apresentaram reversão (22%). No estudo V-HeFT I, a mortalidade no primeiro ano de seguimento foi de 29%, 16% e 6%, respectivamente para aqueles que tiveram redução da fração de ejeção maior que 6 unidades, variação dos valores entre menos cinco e mais 5, e aqueles que tiveram aumento da fração de ejeção superior a 5 unidades¹⁶.

Hoshikawa e cols.¹⁸ verificaram que o prognóstico guarda relação com a reversão da dilatação cardíaca. Dividiu seus pacientes em três grupos: aqueles que apresentaram total reversão do remodelamento cardíaco, ficando com diâmetro de VE < 55 mm e fração de Delta D > 25%, aqueles com reversão parcial, e aqueles que não tiveram reversão. Constataram que todos os pacientes sem reversão da dilatação cardíaca morreram no seguimento médio de cerca de cinco anos¹⁸. Todos que apresentaram alguma

Remodelação Ventricular Papel das drogas

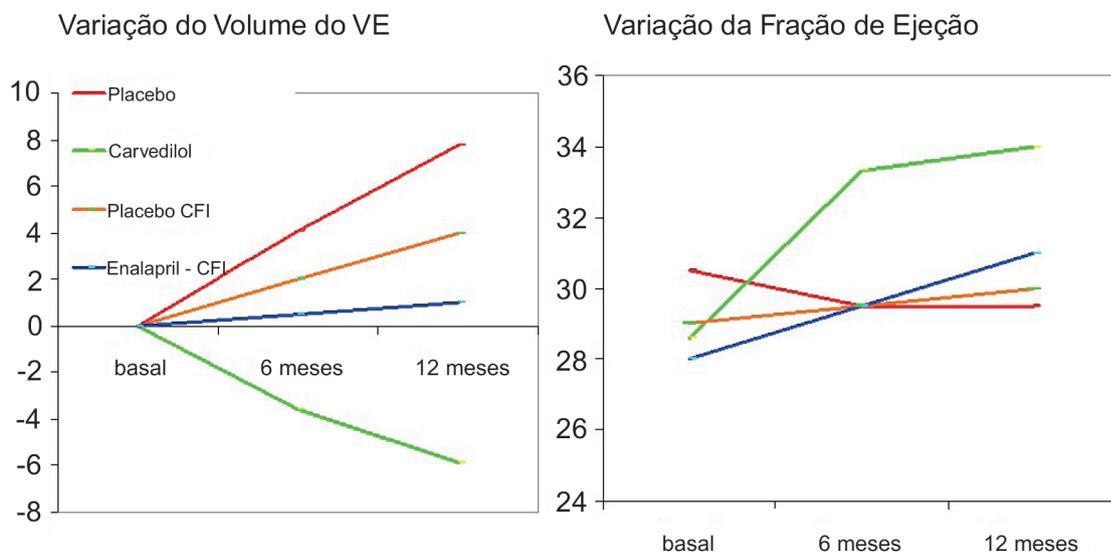


Figura 1 – Os inibidores da ECA previnem a dilatação cardíaca e os betabloqueadores revertem. *Coh JN et al JACC 2000; 35: 569-82.*

reversão, permaneceram vivos. Nesta população estudada, todos foram tratados com bloqueadores neuro-hormonais, com 78% apresentando reversão da dilatação cardíaca, e destes, 57% apresentaram reversão completa¹⁸.

Este mesmo grupo analisou novamente seus pacientes e Matsumura e cols.²⁴ demonstraram o papel da reversão do remodelamento na evolução a longo prazo. Esse estudo revelou que em 12 anos de seguimento, todos os pacientes que tiveram regressão da dilatação cardíaca sobreviveram, entretanto, aqueles que apresentaram aumento da dilatação morreram ou necessitaram de transplante. Nesta população de pacientes com cardiomiopatia dilatada, observaram que 35,6% dos pacientes apresentaram alguma reversão, 37% destes apresentaram normalização dos diâmetros e da fração de ejeção²⁴. No conjunto, constataram que todos os pacientes que apresentaram alguma reversão permaneceram vivos ao final de 12 anos, mostrando que mesmo pequenas reversões são indicativas de boa resposta ao tratamento²⁴.

Ao lado da análise dos ensaios clínicos e dos estudos em pequenos grupos, o tema reversão do remodelamento cardíaco foi motivo de uma meta-análise envolvendo 69.766 pacientes em 30 “trials” randomizados²⁵. Esta meta-análise constatou uma forte relação entre a melhora da fração de ejeção e a redução de mortalidade. No conjunto houve redução significativa de 49% na mortalidade dos pacientes que tiveram melhora da fração de ejeção em relação aos que não tiveram²⁵. Baseado na análise de regressão, um aumento de 5% na média da fração de ejeção correspondeu a uma redução relativa de 14% na mortalidade (OR 0,86; IC 95% de 0,77 a 0,96; $p = 0,013$). No conjunto, os pacientes com reversão apresentaram 4,9 vezes

chance de não morrer do que os não apresentaram reversão, para cada incremento absoluto de 5% na fração de ejeção. Resultados semelhantes são descritos para a variação do volume do ventrículo esquerdo²⁵.

Tratamento e a reversão da remodelação

A evolução é melhor nos pacientes que revertem à disfunção cardíaca, mesmo que parcialmente, por este motivo deveríamos considerá-la como um dos objetivos primordiais do tratamento. Os pacientes que não apresentam esta reversão deveriam ter seu esquema terapêutico reavaliado, e, na ausência da reversão, serem acompanhados com mais cuidado, pois são pacientes que terão uma evolução pior. Um tratamento eficaz deveria reverter a remodelação cardíaca²⁶⁻²⁸. Vale ressaltar que todos os medicamentos eficazes, bem como os procedimentos como a ressincronização cardíaca, promovem reversão da dilatação cardíaca^{18,29-32}. A não reversão pode estar sinalizando que as doses dos medicamentos prescritas são insuficientes ou que a gravidade da doença é tão acentuada que o paciente não responderá como desejado ao esquema proposto.

No tratamento da IC, as doses em que são prescritos os medicamentos são muito importantes. Muitas vezes não se observa a reversão do remodelamento por ter-se empregado baixas doses. A importância da dose pode ser observada no estudo FAST – Carvedilol³³. Neste estudo, metade dos pacientes tiveram alta hospitalar com dose de 3,125 mg ou 6,25 mg duas vezes ao dia, e a outra metade teve a dose aumentada de maneira rápida durante a hospitalização e tiveram alta com a maior dose tolerada. No ambulatório a dose do carvedilol não

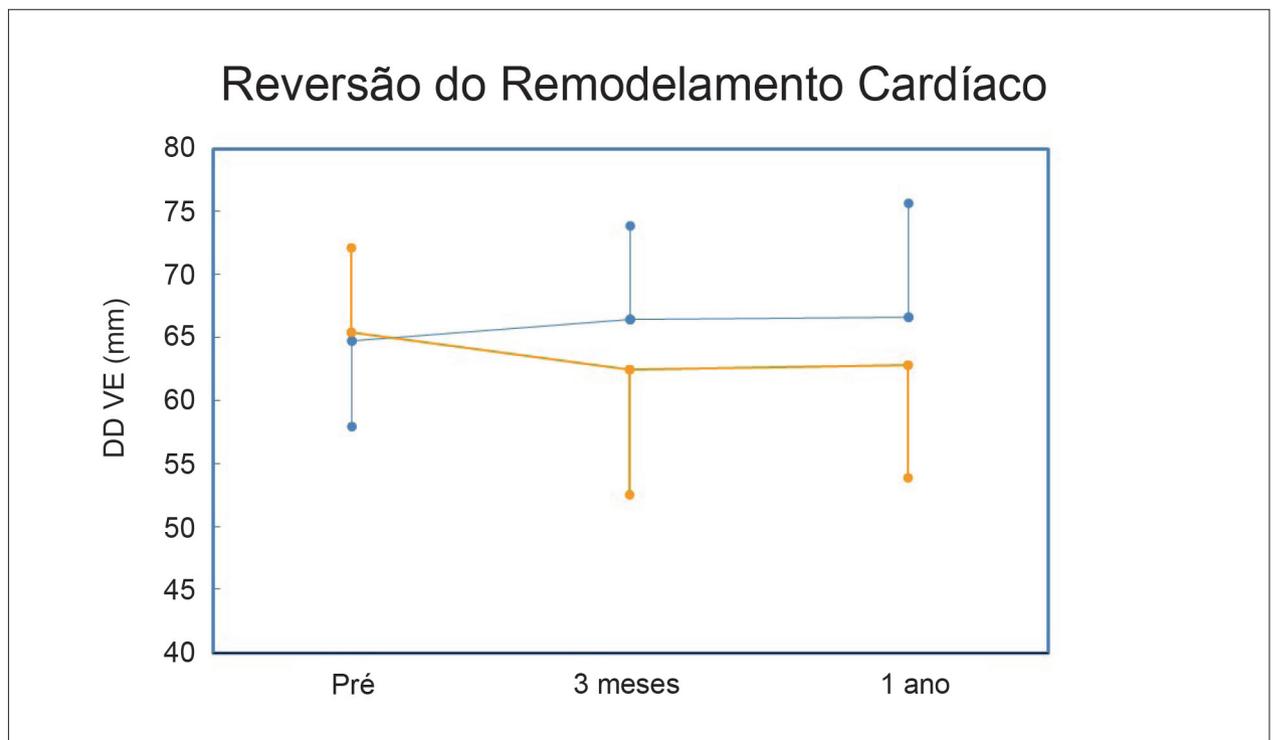


Figura 2 – Betabloqueadores empregados na dose correta revertem a dilatação cardíaca, redução esta já evidenciada com 3 meses de tratamento. Melo D et al. JACC 2011; 57 (supl A): 17.

foi aumentada pelos seus médicos por motivos variados, mais frequentemente pressão arterial limítrofe, de tal forma que no grupo controle a dose média de carvedilol foi de 6,99 mg/dia e no grupo intervenção de 16,19 mg/dia. No seguimento, o grupo intervenção apresentou reversão da dilatação cardíaca, sendo ela observada já nos três primeiros meses de tratamento (Figura 2)³³. O grupo tratado com doses baixas não apresentou reversão. No seguimento, a sobrevida foi de 43,5% no primeiro ano no grupo controle contra 65,2% no grupo intervenção. Os dados chamam atenção para a importância da dose tanto na reversão da dilatação cardíaca como na redução de mortalidade e que provavelmente estão interligadas³³.

Temos empregado esta conduta como guia para o tratamento, e nos pacientes que não apresentaram reversão da remodelação cardíaca temos aumentado a dose dos medicamentos, em especial dos betabloqueadores, conseguindo desta forma uma reversão da dilatação, que com a dose usual não havia sido obtido. Nos pacientes que persistem com frequência cardíaca acima de 70 bpm na vigência de tratamento otimizado, a prescrição de ivabradina tem sido eficaz na reversão da dilatação cardíaca³⁴.

Conclusão

A dilatação cardíaca é um marcador de pior prognóstico no paciente com IC. Os medicamentos que utilizamos para o tratamento da IC, principalmente os betabloqueadores, os inibidores da ECA e os BRA, promovem a reversão da remodelação. Os pacientes que durante o tratamento cursam

com reversão da remodelação, apresentam uma melhor evolução e menor mortalidade, comparados aos que não revertem a dilatação.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Reis Filho JRAR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Pereira-Barretto, AC. Obtenção de dados: Reis Filho JRAR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Barretto AC. Análise e interpretação dos dados: Reis Filho JRAR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Barretto AC. Redação do manuscrito: Reis Filho JRAR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Barretto AC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Reis Filho JRAR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Barretto AC.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. Atualização das diretrizes brasileiras de insuficiência cardíaca crônica 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(supl 1):1-33.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348(20):2007-18.
3. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol.* 1997;80(11A):15L-25L.
4. Schrier RW, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577-85.
5. Zomoff LA, Cicogna AC, Paiva SA, Spadaro J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2002;12(3):371-8.
6. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced ventricular after myocardial infarction. *Circulation.* 1987;75(5 Pt 2):IV93-7.
7. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg CR, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation.* 1985;72(2):406-12.
8. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. Pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000;101(25):2981-8.
9. Patten RD, Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 1998;13(3):162-7.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial (SAVE). *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336(19):1350-5.
12. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure Val-HeFT echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2022-7.
13. Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharov VG, Scicli G, et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilatation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation.* 1994;89(6):2852-9.
14. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function sub study. *Am Heart J.* 2000;139(6):1081-7.
15. Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Prevalence, predictors and prognostic implications of improvement in left ventricular systolic function and clinical status in patients > 70 years of age with recently diagnosed systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92(2):166-72.
16. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VI17-23.
17. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Heywood JT, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE-HF. *Am Heart J.* 2012;163(1):49-56.e2.
18. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T, Okawa M, Yamasaki N, Kitaoka H, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and betablockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;107(7):1065-70.
19. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90.
20. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):553-9.
21. Kawai K, Takaoka H, Hata K, Yokota Y, Yokoyama M. Prevalence, predictors, and prognosis of reversal of maladaptive remodeling with intensive medical therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;84(6):671-6.
22. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;94(11):2807-16.
23. Levine TB, Levine AB, Keteyian SJ, Narins B, Lesch M. Reverse remodeling in heart failure with intensification of vasodilator therapy. *Clin Cardiol.* 1997;20(8):697-702.
24. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T, Yamasaki N, Furuno T, Kitaoka H, et al. Left ventricular reverse remodeling in long-term (> 12 years) survivors with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(1):106-10.
25. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a Meta-Analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(5):392-406.
26. Oliveira GH, Mukerji S, Hernandez AV, Qattan MY, Banchs J, Durand JB, et al. Incidence, predictors, and impact on survival of left ventricular systolic dysfunction and recovery in advanced cancer patients. *Am J Cardiol.* 2014;113(11):1893-8.
28. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(5):392-406.
29. de Groote P, Delour P, Mouquet F, Lamblin N, Dagnon J, Hennebert O, et al. The effects of b-blockers in patients with stable chronic heart failure: predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis. *Am Heart J.* 2007;154(3):589-95.
30. Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: prevalence, prognosis and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail.* 2004;10(3):250-7.
31. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. *Circulation.* 1992;86(2):431-8.
32. Chan AK, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):591-6.
33. Cioffi G, Tarantini L, de Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefanelli C, et al. Pharmacological left ventricular reverse remodeling in elderly patients receiving optimal therapy for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(6):1040-8.
34. Melo D, Pereira-Barretto AC, Ramires JA. The impact of rapid use of beta-blockers on ventricular remodeling and mortality in end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(Suppl A):17.
35. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85. Erratum in: *Lancet.* 2010;376(9757):1988.