

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Combater Equívocos para uma Nova Abordagem

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Fighting Misconceptions for a New Approach

Ricardo Fontes-Carvalho^{1,2} e Adelino Leite-Moreira^{1,3}

Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto¹; Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia²; Centro de Cirurgia Torácica do Hospital de São João³, Porto - Portugal

Resumo

Durante as últimas décadas, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) foi alvo de menor atenção por parte das comunidades médica e científica, o que levou ao aparecimento de um conjunto de equívocos relativamente às suas características, diagnóstico e abordagem terapêutica.

Nos últimos anos surgiram novos estudos que alteraram os conceitos classicamente associados à ICFEP, contribuindo para uma nova visão dessa doença. Com esta revisão pretendemos abordar as mais recentes evidências existentes na área da ICFEP e combater os principais equívocos a ela associados, de forma a melhorar a sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

Temos hoje vários dados que demonstram que a ICFEP é uma entidade que necessita de uma abordagem clínica distinta da utilizada na insuficiência cardíaca sistólica (ICS). A ICFEP deixou de ser vista como uma doença “benigna”, porque está associada a um mau prognóstico e a uma elevada prevalência. A sua fisiopatologia é complexa, não está totalmente esclarecida e, para além da disfunção diastólica, foram recentemente descobertos outros fatores, cardíacos e extracardíacos, que estão também implicados no seu aparecimento. Dispomos hoje de critérios objetivos para o seu diagnóstico, sobretudo recorrendo aos novos parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica, nomeadamente ao cálculo da relação E/e’ obtida por meio do Doppler tecidual. Finalmente, o tratamento da ICFEP continua a ser uma incógnita, porque não dispomos atualmente de nenhuma estratégia terapêutica capaz de alterar o prognóstico da ICFEP. Desse modo, abordaremos também os potenciais novos alvos terapêuticos que poderão revolucionar o tratamento futuro da ICFEP.

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca/terapia, diástole, função ventricular, envelhecimento da população.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa um importante e crescente problema de saúde pública na sociedade atual, afetando 2%-3% da população adulta dos países desenvolvidos¹.

Os doentes com IC são classicamente divididos em dois grupos: os que apresentam IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), também chamada IC diastólica (ICD), e aqueles com IC e redução da fração de ejeção (ICFER), mais conhecida como IC sistólica (ICS)¹.

Nas últimas décadas, a ICFEP tem recebido muito menor atenção por parte das comunidades médica e científica, situação que começa finalmente a inverter-se. Esse déficit de atenção traduziu-se no aparecimento progressivo na comunidade médica de uma série de equívocos e dogmas relativamente à epidemiologia, ao diagnóstico, à fisiopatologia e ao tratamento da ICFEP.

Com esta revisão pretendemos explorar e combater os principais equívocos associados à ICFEP. Abordaremos as mais recentes evidências existentes na área da ICFEP, providenciando uma nova visão dessa complexa síndrome, de forma a melhorarmos a sua abordagem clínica e terapêutica.

Equívocos frequentes na abordagem da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Equívoco 1: a ICFEP é uma entidade benigna

Até há pouco tempo, a ICFEP era vista como uma doença essencialmente “benigna”, e associada a um melhor prognóstico. Os estudos epidemiológicos demonstraram que o prognóstico desses doentes é tão mau como o daqueles que apresentam IC sistólica (ICS)^{2,3}. Os doentes com ICFEP apresentam taxas de mortalidade ao fim de um ano de 29% (*versus* 32% nos doentes com IC sistólica), e de 65% ao fim de cinco anos (*versus* 68%)³.

A morbidade da ICFEP é igualmente muito elevada, com necessidade de hospitalizações frequentes e de um consumo significativo de recursos^{4,5}. Uma vez hospitalizados por IC, esses doentes têm uma elevada taxa de re-hospitalização de 50% ao fim de um ano⁵.

Igualmente preocupantes são as evidências que demonstram que a sobrevida dos doentes com ICFEP não tem vindo a melhorar nas últimas décadas, contrariamente

Correspondência: Ricardo Fontes-Carvalho •

Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto -

Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 - Porto - Portugal

E-mail: fontes.carvalho@gmail.com, ricardo@med.up.pt

Artigo recebido em 01/12/09; revisado recebido em 17/02/10; aceito em 24/03/10.

aquilo que tem sido observado nos doentes com IC sistólica⁶. Essa observação está provavelmente relacionada com o fato de a abordagem e o tratamento desses doentes não estarem a produzir os efeitos desejados, provavelmente devido aos vários equívocos em redor da ICFEP.

Equívoco 2: a IC diastólica é uma síndrome pouco frequente

Um segundo equívoco na ICFEP é o de pensarmos que essa é uma entidade clínica menos frequente do que a ICS. Pelo contrário! Sabemos hoje que a ICFEP é responsável por cerca de 50% de todos os doentes internados com IC, uma proporção que aumenta com a idade^{2,4,6-8}. Além disso, nas últimas duas décadas a proporção de doentes com ICFEP aumentou de 38% para 54% do total de casos de IC⁶, proporção que continuará a aumentar, devido ao progressivo envelhecimento da população e ao esperado aumento da prevalência da hipertensão, da obesidade e da diabetes.

Equívoco 3: a IC diastólica e a IC sistólica são a mesma entidade

A divisão clássica da IC em ICFEP e ICFER é questionada por diversos autores que argumentam que é tudo uma mesma entidade, embora com diferentes fenótipos de apresentação^{9,10}.

Existem, contudo, muitos argumentos demográficos, epidemiológicos, histológicos, moleculares, de estrutura e função ventricular e mesmo de eficácia terapêutica, que parecem claramente indicar que estas duas entidades são distintas (tab. 1)^{6,11}.

A espessura relativa da parede descreve a geometria do ventrículo esquerdo e é definida como a razão entre a espessura do ventrículo esquerdo e o diâmetro da cavidade ventricular esquerda.

Relativamente às características da população, os doentes com ICFEP são mais idosos, mais frequentemente do sexo feminino, e apresentam uma elevada prevalência de hipertensão, diabetes e obesidade, assim como várias comorbidades associadas como fibrilação atrial, insuficiência renal e anemia^{2-4,7,12,13} (tab. 1).

Os corações dos doentes com ICFEP e IC sistólica apresentam também diferenças significativas quanto à estrutura e função ventricular (tab. 1). Os corações dos doentes com ICS apresentam remodelagem ventricular excêntrica com aumento dos volumes diastólicos e a principal anomalia ocorre nas propriedades sistólicas do VE¹⁴ (fig. 1). Pelo contrário, nos doentes com ICFEP ocorre remodelagem concêntrica, os volumes estão normais ou até diminuídos, e a principal alteração ocorre nas propriedades diastólicas, com atraso do relaxamento e/ou aumento da rigidez ventricular¹⁴⁻¹⁶ (fig. 1 e tab. 1).

Outros estudos recentemente publicados demonstraram também diferenças a nível histológico e molecular. Por exemplo, a análise de biópsias endomiocárdicas revelou que os cardiomiócitos dos doentes com ICFEP são estruturalmente diferentes, apresentando maiores diâmetros, maior rigidez e aumento da densidade de miofilamentos, comparativamente aos dos doentes com ICS¹⁷. Também foram descobertas diferenças significativas a nível molecular. A titina é uma molécula existente no interior do sarcômero que, dadas as suas propriedades elásticas, é o principal

Tabela 1 – Comparação das características dos doentes com ICFEP e IC sistólica

Características	ICFEP	IC sistólica
Função sistólica		
Fração ejeção	N (ou ↑)	↓↓
Volume de ejeção	N (ou ↓)	↓ (ou N)
Contratilidade	N	↓
Função diastólica		
Pressão telediastólica VE	↑↑	↑
Constante tempo de relaxamento	↑↑	↑
Espessura relativa da parede ¹	↑	↓
Taxa de enchimento ventricular	↓↓	↓
Rigidez ventricular	↑↑	↓
Rigidez do miocárdio	↑	N
Remodelagem ventricular		
Volume do VE	N (ou ↓)	↑↑
Massa do VE	↑	↑
Geometria do VE	Concêntrica	Excêntrica
Cardiomiócitos	↑ Diâmetro	↑ Comprimento
Colágeno matriz extracelular	↑↑	↓ (ou N ou ↑)
BNP	↑	↑↑
Idade	Frequentemente idosos	Todas idades, tipicamente 50-70 A
Sexo	Frequentemente mulheres	Mais frequente em homens
Comorbidades		
Hipertensão	+++	++
Diabete	+++	++
Infarto miocárdio prévio	+	+++
Obesidade	+++	+
Insuficiência renal	++	0
Fibrilação atrial	++	+
Doença pulmonar crônica	++	0

VE - ventrículo esquerdo; N - normal; ↑ - aumentado; ↓ - diminuído; BNP - brain natriuretic peptide; A espessura relativa da parede descreve a geometria do ventrículo esquerdo e é definida como a razão entre a espessura do ventrículo esquerdo e o diâmetro da cavidade ventricular esquerda.

determinante da rigidez do cardiomiócito. Descobriu-se que nos doentes com ICFEP há uma alteração na expressão das isoformas dessa molécula - com aumento da expressão da isoforma mais rígida - ou do seu grau de fosforilação, o que contribui para o aumento da rigidez ventricular observada nesses doentes^{17,18}. Foram também detectadas diferenças na fibrose e na rede de colágeno extracelular entre os doentes com ICFEP e IC sistólica, com a presença de padrões muito distintos de expressão das metaloproteinases da matriz extracelular (MMP) e dos inibidores tecidulares dessas metaloproteinases (TIMP). Enquanto na ICFEP ocorre

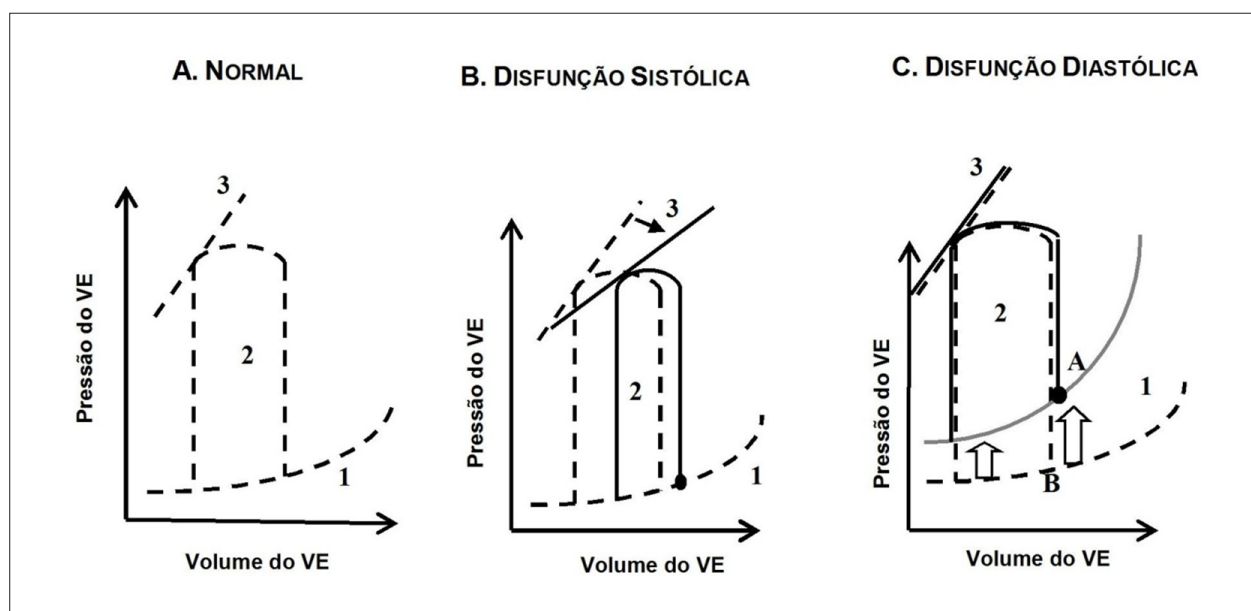


Fig. 1 - Alças e relações pressão-volume (P-V) ventriculares esquerdas na disfunção sistólica e diastólica. Nos painéis A, B e C estão representadas a tracejado as alças e relações P-V de um coração normal. A linha 1 corresponde à relação pressão-volume telediastólica, a linha 2 à alça P-V e a linha 3 à relação pressão-volume telessistólica. Na presença de disfunção sistólica (painel B, linha a cheio) observa-se uma diminuição da fração de ejeção (traduzida pela menor largura da alça P-V) e uma redução da contratilidade miocárdica, expressa pelo menor declive da relação P-V telessistólica (seta). Pelo contrário, na disfunção diastólica (Painel C) a relação P-V telediastólica está deslocada para cima e para a esquerda (linha a cinzento). Isso faz que um determinado volume de enchimento ventricular só seja alcançado à custa de pressões de enchimento muito superiores às observadas para o mesmo volume num indivíduo normal (ver pontos A e B do painel C). (Adaptado de Rev Port Cardiol, 2009, 28: p. 63-82).

uma diminuição da degradação da matriz extracelular (originando aumento da rigidez ventricular), na cardiopatia dilatada ocorre aumento da degradação da matriz^{19,20}. Na fisiopatologia da ICFEF ocorrem não só alterações nas propriedades passivas do miocárdio - com aumento da rigidez ventricular-, como também ocorrem alterações no relaxamento miocárdio. Na fisiopatologia da ICFEF observou-se que o atraso do relaxamento ventricular se deve também a alterações da cinética do cálcio, nomeadamente a uma diminuição da atividade da SERCA₂ - a principal proteína responsável pela recaptação do cálcio de novo para o retículo sarcoplasmático²¹.

Finalmente, existem fortes argumentos relacionados com a resposta à terapêutica farmacológica que justificam a separação dessas duas entidades. Os (poucos) ensaios clínicos conduzidos até à data na ICFEF mostram que esses doentes não respondem tão bem à terapêutica habitualmente usada na IC sistólica, sugerindo que existem diferentes mecanismos fisiopatológicos a operar nas duas entidades.

Essas diferenças fazem que a abordagem terapêutica da ICFEF tenha de ser diferente da utilizada na IC sistólica, tal como vem já contemplado nas “*guidelines*” de insuficiência cardíaca^{1,22}.

Equívoco 4: a fisiopatologia da IC diastólica caracteriza-se apenas por alterações na diástole

Persistem ainda muitas dúvidas quanto à compreensão completa da fisiopatologia da ICFEF, até porque, a ICFEF engloba um grupo heterogêneo de doentes em que diferentes mecanismos fisiopatológicos poderão ter uma importância relativa distinta.

A disfunção diastólica desempenha um papel central na fisiopatologia dessa entidade, uma vez que a grande maioria dos doentes evidencia um atraso do relaxamento do miocárdio e/ou um aumento da rigidez ventricular²³. De tal forma que a ICFEF é frequentemente designada por IC diastólica. Mais recentemente, após a descoberta de outros mecanismos que também parecem contribuir para a fisiopatologia dessa entidade, preferiu-se a substituição do termo IC diastólica pelo termo mais abrangente de ICFEF^{1,24}.

Por outro lado, sabemos que a disfunção diastólica do VE, por si só, não parece ser suficiente para causar o quadro clínico de insuficiência cardíaca. Existe um grupo importante de doentes, que apresentam disfunção diastólica, apesar de se manterem assintomáticos e sem IC²⁵. Além disso, a prevalência de disfunção diastólica na população em geral (presente em até 25% da população²⁶) é muito superior à prevalência de IC. Permanece contudo por explicar por que é que alguns doentes com disfunção diastólica têm ICFEF, enquanto outros permanecem assintomáticos.

Para além da disfunção diastólica: contribuição de outros mecanismos fisiopatológicos

Recentemente, vários estudos têm demonstrado que na fisiopatologia da ICFEF estão envolvidos outros mecanismos fisiopatológicos adicionais, incluindo fatores “cardíacos” e “extracardíacos” (fig. 2)^{27,28}. A explicação para a diferença sintomática entre os doentes com disfunção diastólica assintomática e com ICFEF pode dever-se à existência simultânea dessas alterações fisiopatológicas adicionais apenas nos doentes com ICFEF.

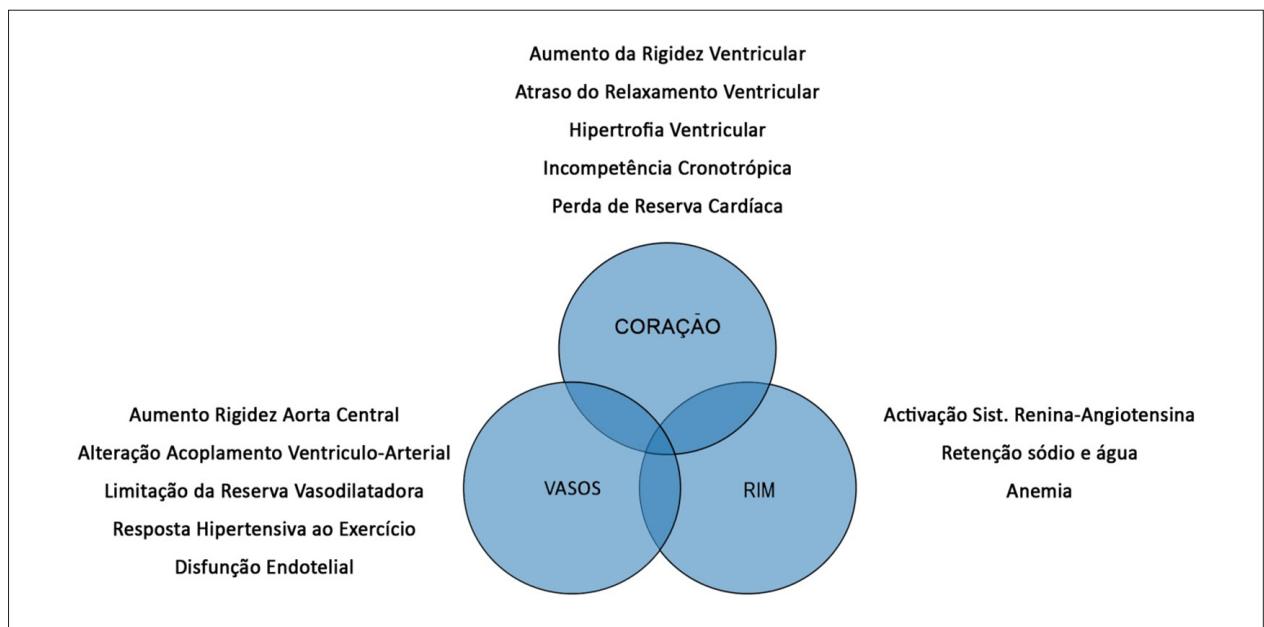


Fig. 2 - Potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na fisiopatologia da ICPEP.

Entre as alterações “extracardíacas” presentes na ICPEP, tem sido dado um particular relevo para as alterações a nível da árvore arterial, nomeadamente a um aumento da rigidez arterial, a alterações do acoplamento entre o ventrículo e a árvore arterial^{29,30} e à presença de disfunção endotelial e diminuição da reserva vasodilatadora³¹.

Existem outros fatores extracardíacos potencialmente envolvidos na ICPEP. Demonstrou-se que nesses doentes o aumento das pressões de enchimento ventriculares é também devido a um aumento do volume circulante efetivo, devido a uma maior retenção de sódio e água a nível renal³². De salientar que na ICPEP, devido ao aumento simultâneo da rigidez ventricular e arterial, os doentes são muito sensíveis a pequenas variações do volume “central”¹⁶.

Recentemente, foram descobertos novos fatores “cardíacos” que ajudam a compreender a fisiopatologia dessa síndrome. Foi demonstrado que nos doentes com ICPEP uma parte da intolerância ao esforço pode ser também devida a uma incompetência cronotrópica³¹ e, recorrendo a dados obtidos por speckle tracking foram demonstradas alterações no estiramento, na rotação e na torção ventriculares³³.

Importa ainda salientar que praticamente todos os estudos para a compreensão da fisiopatologia da ICPEP foram efetuados em doentes em repouso. Os poucos estudos que avaliaram as alterações fisiopatológicas em resposta ao exercício mostraram importantes alterações durante o esforço^{31,34-36}.

Será que na ICPEP a função ventricular sistólica é inteiramente normal?

O fato dos doentes com ICPEP terem uma fração de ejeção normal não significa que a sua função sistólica seja inteiramente normal. A fração de ejeção é um parâmetro impreciso para a avaliação da função sistólica pelo que a função sistólica pode estar profundamente alterada, mesmo

quando mantida uma fração de ejeção normal. Na ICPEP alguns doentes têm alterações da função sistólica, quando essa é avaliada por Doppler tecidual^{37,38}. Muito recentemente, em doentes com ICPEP foram demonstradas alterações da função sistólica sobretudo em resposta ao exercício³³.

Equívoco 5: não existem critérios objetivos para o diagnóstico da ICPEP

Uma parte da polémica e dos equívocos em torno da ICPEP resultou da ausência de consenso quanto aos seus critérios de diagnóstico.

Essa limitação foi recentemente ultrapassada após a publicação em 2007 de um documento de consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia com a atualização dos critérios de diagnóstico da ICPEP²⁴. Segundo esse documento têm de ser preenchidas simultaneamente três condições para o diagnóstico de ICPEP: 1) presença de sintomas e sinais de IC; 2) uma FE > 50%, num VE não dilatado (definido como um VE com um volume telediastólico < 97 ml/m²); 3) evidência de pressões de enchimento do VE elevadas.

A demonstração da elevação das pressões de enchimento do VE pode ser feita por meio do estudo hemodinâmico invasivo (o exame *gold-standard*, mas de difícil aplicação na prática clínica) ou pela combinação de vários parâmetros ecocardiográficos e da dosagem dos peptídeos natriuréticos. Com o ecocardiograma é possível obter vários parâmetros diastólicos que permitem estimar as pressões de enchimento do VE³⁹. O parâmetro mais utilizado e mais fácil de interpretar é a relação E/e', obtida pela razão entre o pico de velocidade do fluxo transmitral (onda E) e a velocidade de deslocação do anel mitral, determinada a partir do Doppler tecidual (onda e') (fig. 3). A presença de uma relação E/e' > 15, a nível da parede septal, significa a presença de pressões de enchimento elevadas, enquanto um valor de E/e' < 8 traduz

Artigo de Revisão

pressões normais²⁴. Para valores intermédios de E/e' , entre 8 e 15, é necessário integrar este valor com os outros parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica, como será abordado mais à frente.

O novo algoritmo diagnóstico da ICFEP, apesar de apresentar algumas limitações²⁸, permitiu uniformizar o diagnóstico da ICFEP.

Equívoco 6: os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica são ainda pouco específicos e não influenciam a abordagem clínica

A avaliação da função diastólica do VE deve ser uma parte integrante da avaliação ecocardiográfica de rotina⁴⁰, sobretudo nos doentes com dispneia e/ou insuficiência cardíaca, pela sua importância diagnóstica²⁴ e prognóstica⁴¹.

Inicialmente a avaliação da função diastólica por ecocardiografia era feita sobretudo pela análise por Doppler pulsado do padrão do fluxo transmitral, um parâmetro que quando usado isoladamente é pouco específico e que apresenta várias limitações. Esse fato levou ao aparecimento da ideia (equivocada) de que a avaliação ecocardiográfica da função diastólica é pouco específica e pouco útil na prática clínica. Existem hoje vários parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica, cujas aplicações, vantagens e limitações foram alvo de um documento de consenso das sociedades europeia e americana de ecocardiografia³⁹, e que serão em seguida brevemente abordadas (tab. 2).

Análise Doppler do padrão do fluxo transmitral

A análise do fluxo transmitral por Doppler pulsado é simples de obter em praticamente todos os doentes (fig. 4,

A). Por meio da análise do padrão de enchimento transmitral podem ser definidos quatro graus de disfunção diastólica, para além do padrão normal (fig. 3).

Esse parâmetro, contudo, apresenta várias limitações (tab. 2)³⁹ e, isoladamente, não permite a distinção entre um indivíduo normal e um indivíduo com padrão pseudonormal (fig. 3). Apesar das suas limitações, a análise da relação E/A e do DT, quando usada de forma integrada com outros parâmetros, é importante na prática clínica auxiliando no diagnóstico de ICFEP²⁴ e dando informação prognóstica, quando está presente um padrão restritivo⁴¹.

Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)

Esse parâmetro, que avalia sobretudo o relaxamento ventricular, mede o intervalo de tempo entre o encerramento da valva aórtica e a abertura da valva mitral (fig. 5, painel C). O valor normal de TRIV é de 70-90 mseg, valor que vai aumentar com o atraso do relaxamento, mas encurtar quando as pressões de enchimento estão muito aumentadas³⁹.

Velocidade de propagação do fluxo mitral (V_p)

A velocidade de propagação do fluxo mitral (V_p) é avaliada de acordo com a figura 5, painel A. Quando surge disfunção diastólica, o atraso do relaxamento ventricular reduz a inclinação do V_p .

Análise do fluxo nas veias pulmonares

Pela análise do fluxo nas veias pulmonares podem ser obtidos múltiplos parâmetros, mas aquele que demonstrou ser

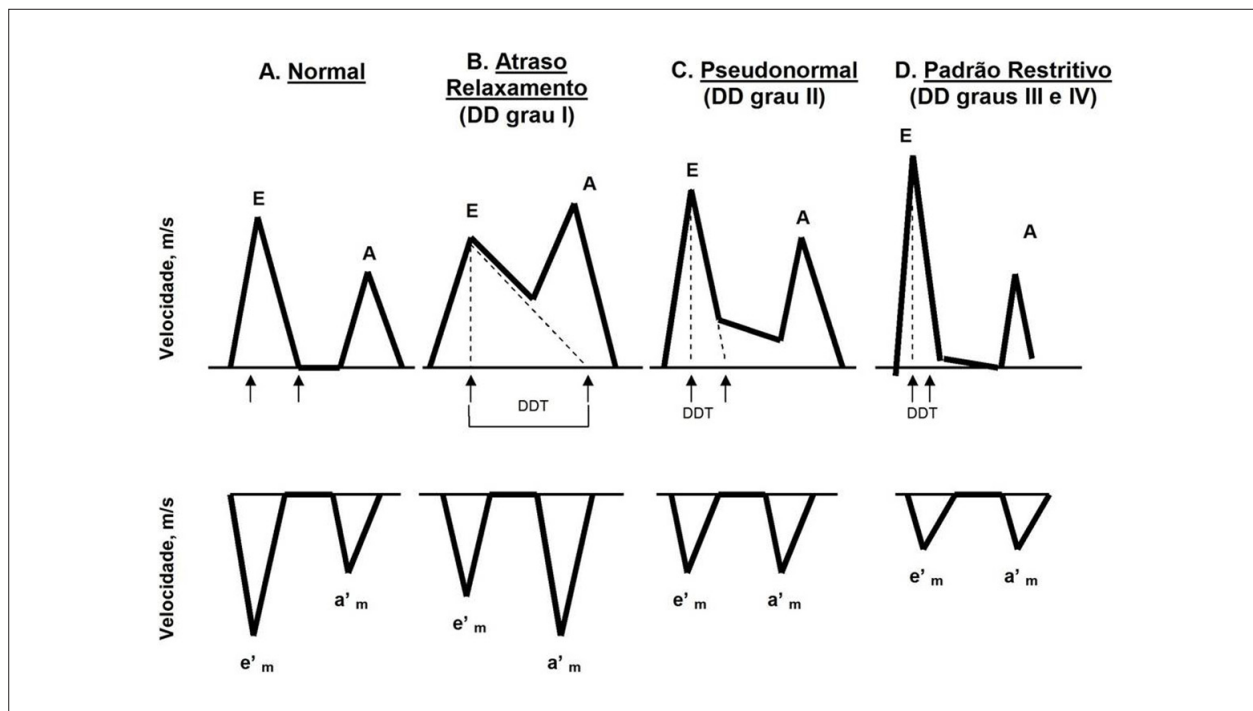


Fig. 3 - Avaliação dos diferentes graus de disfunção diastólica utilizando os dados obtidos do padrão de fluxo transmitral (em cima) e da análise do Doppler tecidual a nível do anel mitral (em baixo). Legenda: DD - disfunção diastólica; DDT - tempo de desaceleração diastólica; E - velocidade de fluxo transmitral durante o enchimento ventricular precoce; A - velocidade de fluxo transmitral durante a contração atrial; e' - velocidade do Doppler tecidual a nível do anel mitral durante o enchimento ventricular precoce.

Tabela 2 – Vantagens e limitações dos diferentes parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica

Parâmetros ecocardiográficos	Vantagens	Limitações
Padrão do fluxo transmitral	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fácil de obter em todos doentes 2. Fornece informação diagnóstica e prognóstica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dependente da pré-carga 2. Depende da posição de colocação da amostra do Doppler pulsado 3. Difícil de valorizar na fibrilação atrial, frequências cardíacas elevadas, ritmos de marca-passo 4. Varia com a idade
Doppler tecidual (relação E/E')	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pode ser obtido na maioria dos doentes 2. Não influenciado pela pré-carga ou pela frequência cardíaca 3. Marcador precoce de disfunção diastólica 4. Relação com o prognóstico 5. Pode ajudar a excluir pericardite constritiva 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Influenciado por alterações da contratilidade segmentar (p.ex. após infarto) 2. Requer cuidado na interpretação em doentes com doença mitral significativa 3. Subsistem algumas dúvidas em relação ao melhor local para avaliação do e' (lado septal, lateral ou média das duas) 4. Dificuldade de interpretação quando E/e' está entre 8 e 15 5. Menos fiável em indivíduos normais e nas cardiopatias hipertrófica e dilatada
Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Avalia a fase mais precoce da diástole (relaxamento) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade técnica de registrar 2 eventos no mesmo plano de imagem 2. Baixa reprodutibilidade 3. Dependente da pré-carga
Análise do fluxo das veias pulmonares	<ol style="list-style-type: none"> 1. O parâmetro Ar pulm - A mitral permite uma boa estimativa das pressões de enchimento do VE 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Difícil de obter em alguns doentes 2. Influenciado pela frequência cardíaca e pela presença de fibrilação atrial
Velocidade de propagação do fluxo mitral		<ol style="list-style-type: none"> 1. Grande variabilidade interobservador 2. Dependente da pré-carga e do tamanho das câmaras cardíacas
Volume do átrio esquerdo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fornece evidência de pressões de enchimento cronicamente aumentadas 2. Informação prognóstica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Existem outras situações clínicas associadas a aumento do volume da AE (doença mitral, Fib. Atrial, anemia) 2. Não detecta alterações agudas das pressões de enchimento
Análise da deformação miocárdica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Independente do ângulo de avaliação 2. Potencialmente útil quando valor E/e' entre 8 e 15 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Experiência e aplicabilidade na prática clínica ainda limitadas
Teste de esforço diastólico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Avalia a resposta da função diastólica (relação E/e') com o exercício físico 2. Útil em doentes com dispneia de esforço inexplicada e pressões de enchimento normais em repouso 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade técnica na execução 2. As mesmas do Doppler Tecidual

Adptado de [43].

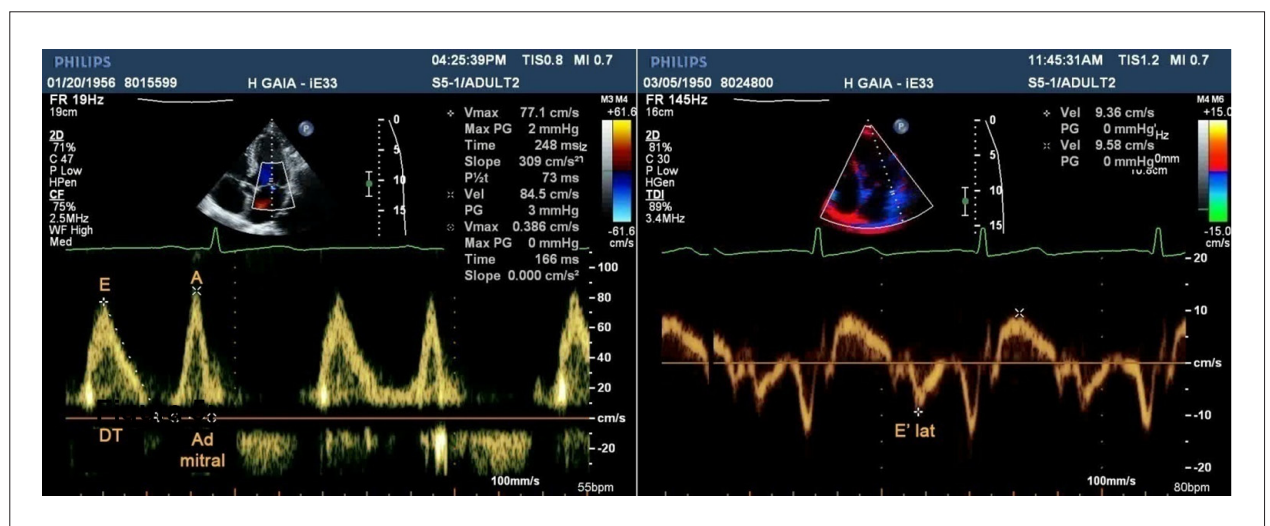


Fig. 4 - Determinação da relação E/e'. No painel da esquerda é mostrado o padrão do Doppler pulsado transmitral, com as ondas E e A, tempo de desaceleração da onda E (DT) e a duração da onda A. No painel da direita é mostrado o padrão do Doppler tecidual, a nível da parede lateral do anel mitral, com determinação da velocidade de E' lat.

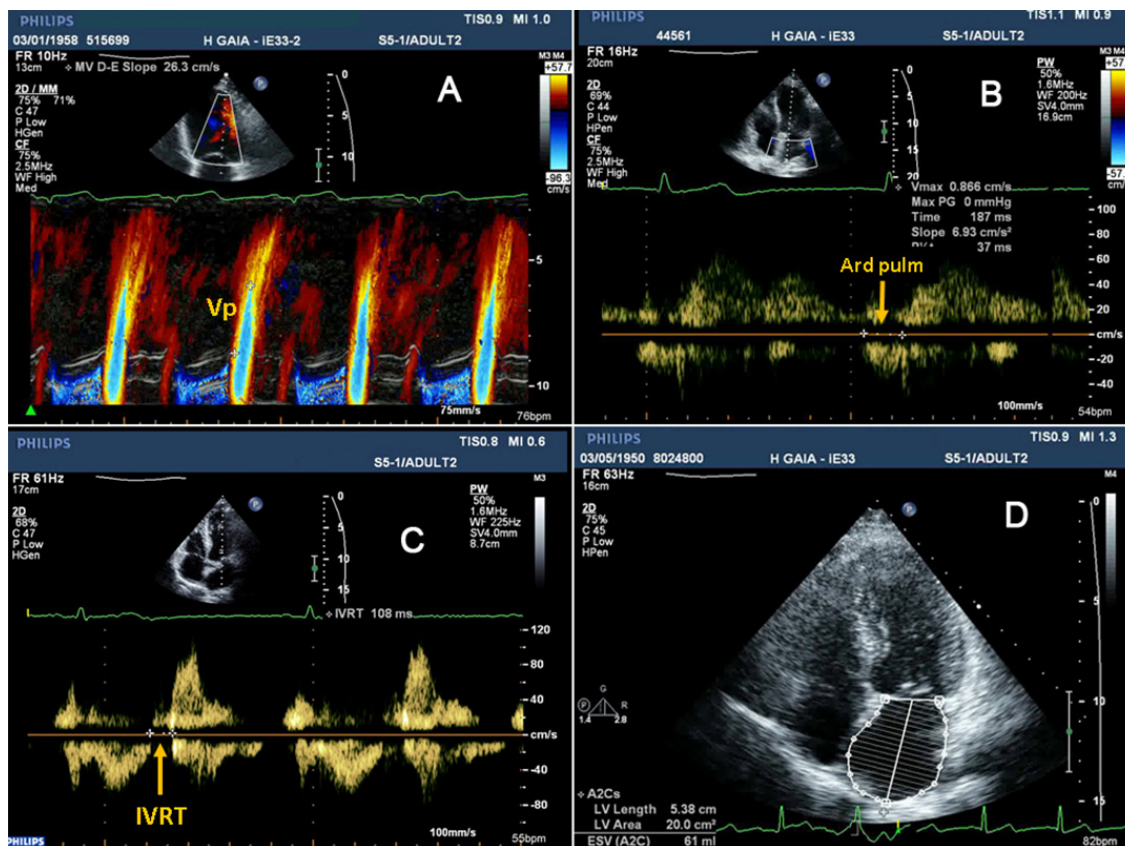


Fig. 5 - Utilização dos diferentes parâmetros ecocardiográficos de avaliação ecocardiográfica da função diastólica. No painel A é mostrada a forma de avaliação da velocidade de propagação do fluxo mitral (V_p); no painel B encontra-se registrado o fluxo nas veias pulmonares, a partir do qual é possível determinar a duração da onda A reversa do fluxo pulmonar (Ar pulm), e assim a relação entre Ar pulm- Ad mitral (painel A, fig. 4); no painel C é mostrado o cálculo do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV); finalmente, no painel D, é calculado o volume do átrio esquerdo.

mais fiável é a análise da diferença entre a duração da onda A reversa do fluxo nas veias pulmonares e a duração da onda A do fluxo transmitral (Ar pulm - A mitral; fig. 5, B), que quando > 30 msec traduz pressões de enchimento aumentadas²⁴.

Velocidades a nível do anel mitral por Doppler tecidual e relação E/e'

O parâmetro ecocardiográfico mais utilizado para avaliação da função diastólica é o cálculo da relação E/e' (fig. 4)^{24,40}, que quantifica a razão entre a velocidade da onda E do fluxo transmitral e a velocidade da onda e' obtida por Doppler tecidual. Aplicando o Doppler pulsado tecidual, no lado septal ou no lado lateral do anel mitral, é possível avaliar a velocidade de deslocamento do anel mitral e calcular as velocidades das ondas sistólica (S), diastólica precoce (E', e' ou Ea) e diastólica tardia (A', a' ou Am).

Foi demonstrado que a relação E/e' se relaciona com as pressões de enchimento do VE, independentemente dos valores da fração de ejeção. Um valor E/e' > 15 , a nível da parede septal, indica pressões de enchimento aumentadas, enquanto um E/e' < 8 se associa a pressões normais. De notar

que quando o e' é avaliado a nível da parede lateral, em vez da parede septal, deve ser usado um cut-off de E/e' lat > 12 (em vez de 15) uma vez que as velocidades de deslocamento são maiores a nível lateral⁴².

Volume do átrio esquerdo

O aumento do volume do átrio esquerdo (AE) (fig. 5, D) é um marcador morfológico de pressões de enchimento diastólicas cronicamente aumentadas⁴³ (não traduz as pressões no momento do exame) e é também um importante preditor de mortalidade⁴⁴. Uma vez que esse parâmetro pode também estar aumentado em situações como a fibrilação atrial ou doença mitral significativa, é importante integrá-lo com o estado clínico do doente e com os outros marcadores de avaliação da função diastólica³⁹.

Análise da deformação miocárdica (Strain)

A deformação miocárdica pode ser agora avaliada por ecocardiografia recorrendo a *speckle-tracking*, o que pode fornecer informações essenciais em relação à função diastólica³⁹, e ser mais fiável do que a relação E/e'⁴⁵.

Teste de estresse diastólico

Uma vez que muitos doentes com disfunção diastólica só desenvolvem sintomas com o exercício físico, é importante avaliar as pressões de enchimento do VE em resposta ao exercício, realizando um teste de estresse diastólico. Nessa prova é sobretudo avaliada a variação da relação E/e' em resposta ao exercício físico, uma vez que, enquanto nos indivíduos com relaxamento normal as velocidades da onda E e e' aumentam proporcionalmente (mantendo-se a relação E/e'), nos doentes com disfunção diastólica há um aumento progressivo da relação E/e' .⁴⁶

Em conclusão, apesar de subsistirem ainda algumas limitações⁴⁷, uma avaliação integrada e passo a passo da função diastólica por ecocardiograma, iniciada com análise da relação E/e' , disponibiliza informação essencial para o diagnóstico, prognóstico e abordagem dos doentes com IC e particularmente daqueles com ICFEP⁴².

Equívoco 7: sabemos tratar a IC com FE preservada

Provavelmente o maior equívoco na ICFEP é o de pensarmos que existem estratégias terapêuticas eficazes para a ICFEP e que esse tratamento poderá ser semelhante ao da IC sistólica.

Em primeiro lugar, apesar da sua relevância clínica e epidemiológica o tratamento da ICFEP permanece largamente empírico e não baseado na evidência uma vez que poucos foram os ensaios clínicos dirigidos especificamente a essa população de doentes.

Em segundo lugar, os poucos ensaios clínicos realizados na ICFEP avaliaram apenas a eficácia dos inibidores do eixo renina-angiotensina. Em todos eles os resultados foram decepcionantes, dado que nenhum dos agentes testados evidenciou um benefício significativo em termos de aumento de sobrevivência dos doentes. Desse modo, a utilização outros agentes na ICFEP só pode ser recomendada com base em argumentos teóricos ou em dados extraídos de estudos de caráter observacional.

Finalmente, nas últimas décadas, o prognóstico da ICFEP tem-se mantido inalterado ao longo dos tempos, contrariamente ao observado na ICS⁶, demonstrando que o tratamento e a abordagem desses doentes não estão a ser os mais corretos.

Utilização de antagonistas do eixo renina-angiotensina

Contrariamente ao que se observa na IC sistólica, na ICFEP o bloqueio do eixo renina-angiotensina é pouco útil em termos de redução dos eventos clínicos ou da mortalidade, como foi demonstrado nos estudos com perindopril (PEP-CHF)⁴⁸, com irbesartan (I-PRESERVE)⁴⁹ ou candesartan (CHARM-Preserved)⁵⁰.

Papel dos bloqueadores beta na ICFEP

De um ponto de vista teórico, os bloqueadores beta (BB) têm benefícios potenciais no tratamento da ICFEP: i) ao reduzirem a frequência cardíaca aumentam a duração da diástole e o tempo de enchimento ventricular; ii) reduzem as necessidades de oxigénio do miocárdio; iii) diminuem a pressão arterial; iv) podem induzir regressão da HVE. Por outro lado, esses efeitos benéficos poderão ser parcialmente

atenuados pelo fato de os BB atrasarem o relaxamento ventricular e reduzirem a contratilidade¹⁶.

Apesar de não existirem ensaios clínicos a avaliar especificamente os BB nesse grupo de doentes, é de esperar que a utilização de BB poderá ser potencialmente benéfica na ICFEP, sobretudo daqueles com ação vasodilatadora associada (por exemplo, nebivolol e carvedilol) pelo seu efeito na redução da rigidez arterial.

Relativamente à eficácia dos BB na ICFEP praticamente só dispomos de dados extraídos de estudos observacionais, que apontam para um benefício em termos de redução da mortalidade⁵¹. Recentemente, numa subanálise do estudo SENIORS, observou-se que no subgrupo de doentes com uma FE > 35% os benefícios dos BB foram semelhantes, o que parece demonstrar que a eficácia deste BB é independente da fração de ejeção⁵². Com tantas incertezas é urgente a realização de um ensaio clínico que teste a utilização dos BB na ICFEP.

Os antagonistas da aldosterona na ICFEP

A utilização dos antagonistas da aldosterona na ICFEP pode ser benéfica, pelo menos do ponto de vista teórico. A aldosterona atua sobre o miocárdio e sobre os vasos, induzindo hipertrofia miocitária, fibrose e deposição de colágeno, levando ao aumento da rigidez miocárdica e arterial e contribuindo para a fisiopatologia da ICFEP⁵³. Num pequeno ensaio clínico foi demonstrado que a espironolactona melhorou os índices ecocardiográficos de disfunção diastólica⁵⁴. Está atualmente em curso um ensaio clínico, designado TOPCAT, que avaliará o papel da espironolactona nos doentes com ICFEP.

Outras estratégias terapêuticas

Desse modo, perante tantas incertezas, apenas são recomendados alguns princípios gerais para o tratamento da ICFEP [1]: i) *controle agressivo* da pressão arterial, para a prevenção do aparecimento da ICFEP, para a redução do número de descompensações da IC, para a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoria do acoplamento ventrículo-arterial; ii) redução das pressões de enchimento ventricular, mediante a restrição da ingestão de sal e pela administração de diuréticos, uma vez que esses doentes são extremamente sensíveis a variações do volume e da pré-carga; iii) na manutenção do ritmo sinusal, para preservar a contração atrial; iv) no controle da frequência cardíaca, evitando a taquicardia, que encurta o tempo de duração da diástole; e v) no tratamento das comorbidades subjacentes, numa abordagem integrada e multidisciplinar.

Potenciais novos alvos terapêuticos na ICFEP

O futuro do tratamento da ICFEP está dependente de uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e da intervenção sobre os vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Dada a heterogeneidade dos mecanismos causadores da ICFEP, o seu tratamento será sempre multifatorial e individualizado a cada doente.

Assumindo que as alterações do relaxamento e o aumento da rigidez são a principal alteração fisiopatológica

Artigo de Revisão

na ICPEP é necessário desenvolver estratégias terapêuticas especificamente dirigidas. O alagebrium, ou ALT-177, induz a quebra das ligações cruzadas dos produtos de glicosilação avançada, permitindo melhorar a função diastólica (pela redução da rigidez ventricular), a função vascular (pelo aumento da distensibilidade arterial) e, o acoplamento ventrículo-arterial, o que mostrou resultados promissores num pequeno ensaio clínico com doentes com ICPEP⁵⁵.

Dada a importância da fibrose no aumento da rigidez ventricular, estão a ser estudados (com resultados promissores) os efeitos antifibróticos não só dos antagonistas da aldosterona, como de fatores de crescimento, citocinas e moléculas de sinalização⁵⁶.

Nos últimos anos, o nosso grupo de investigação tem também contribuído para o esclarecimento dos determinantes das propriedades passivas do ventrículo esquerdo, demonstrando que a rigidez ventricular não é apenas uma propriedade passiva, mas que pode ser ativamente modulada (e reduzida) por meio da manipulação neuro-hormonal (por exemplo do sistema renina-angiotensina ou da endotelina, entre outros), abrindo novos alvos terapêuticos para a redução da rigidez ventricular⁵⁷⁻⁶⁰.

NA ICPEP deverá também ser melhorado o relaxamento ventricular. Como foi abordado anteriormente, o

relaxamento está dependente da recaptação de cálcio para o retículo sarcoplasmático por ação da SERCA_{2A}, que por sua vez é regulada pelo fosfolamban⁶¹. Estudos animais demonstraram que a terapêutica de transferência genética da SERCA_{2A} ou de fosfolamban modificado melhora a função ventricular diastólica^{62,63}.

Atendendo aos efeitos benéficos do óxido nítrico (NO) sobre a função endotelial, sobre a função vascular e sobre a função miocárdica, os *inibidores* da fosfodiesterase tipo 5 (exemplo do sildenafil) poderão desempenhar um papel no tratamento da IC, incluindo na ICPEP⁶⁴, o que está a ser estudado num ensaio clínico em doentes com ICPEP.

Potencial Conflito de Interesses

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. 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. *Eur Heart J*. 2008; 29 (19): 2388-442.
2. Tribouilloy C, Resinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Levy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008; 29 (3): 339-4.
3. Bhatia RS, Tu J, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355 (3): 260-9.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. 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*. 2007; 50 (8): 768-77.
5. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002; 105 (11): 1387-93.
6. Owan TE, Hodge D, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355 (3): 251-9.
7. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the ADHERE Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (1): 76-84.
8. Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MB, Rosa ML, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (2): 132-7.
9. Brutsaert DL, De Keulenaer. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21 (3): 240-8.
10. De Keulenaer GW, Brutsaert D. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3044-6.
11. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this DHF? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (9): 1519-22.
12. Lee DS, Gona P, Vasani RS, Larson MB, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the NHLBI Institute. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3070-7.
13. Chen HH, Lainchbury J, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail*. 2002; 8 (5): 279-87.
14. Zile MR, Baicu C, Bonema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005; 47 (5): 307-13.
15. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006; 92 (5): 712-8.
16. Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AF. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction and its therapeutic implications. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28 (1): 63-82.
17. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van Der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 113 (16): 1966-73.
18. Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Edes I, Gavina C, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009; 104 (6): 780-6.
19. Ahmed SH, Clark L, Pennington WR, Webb CS, Bonema DD, Leonardi AH, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006; 113 (17): 2089-96.
20. Spinale FG, Coker M., Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Tohto, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000; 102 (16): 1944-9.

21. Periasamy M, Jansen P. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart Fail Clin.* 2008; 4 (1): 13-21.
22. Hunt SA, Abraham W, Chin MH, Feldman AM, Francis S, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (15): e1-e90.
23. Zile MR, Baicu C, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004; 19 (19): 1953-9.
24. Paulus W, Tchoppe C, Sanderson J, Rusconi C, Flachskampf FE, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28 (20): 2539-50.
25. Redfield MM, Jacobsen S, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289 (2): 194-202.
26. Kuznetsov T, Herbotz L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thys L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail.* 2009; 2 (2): 105-12.
27. Maurer MS, King D, El-Khoury R, Packer M, Burkhoff D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiological mechanisms. *J Card Fail.* 2005; 11 (3): 177-87.
28. Maeder M, Kaye D. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (11): 905-18.
29. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003; 107 (5): 714-20.
30. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4 (1): 23-36.
31. Borlaug BA, Melenovski V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006; 114 (20): 2138-47.
32. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitzman DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (9): 972-81.
33. Wang J, Khoury D, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2008; 29 (10): 1283-9.
34. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. 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.* 2009; 54 (10): 36-46.
35. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riead A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation.* 2008; 117 (16): 2051-60.
36. Kitzman DW, Higginbotham M, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17 (5): 1065-72.
37. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16 (10): 1031-6.
38. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart Fail Clin.* 2002; 8 (2): 121-5.
39. Nagueh SF, Appleton C, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth AO, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10 (2): 165-93.
40. Mesquita E, Jorge A. Heart failure with normal ejection fraction: new diagnostic criteria and pathophysiological advances. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (2): 180-7.
41. Somaratne JB, Whalley G, Gamble GD, Doughty R. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail.* 2007; 13 (5): 346-52.
42. Little WC, Oh J. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation.* 2009; 120 (9): 802-9.
43. Lester SJ, Tajik A, Nishimura RA, Oh JK, Khanderia BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (7): 679-89.
44. Douglas P. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (7): 1206-7.
45. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (10): 1504-9.
46. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18 (1): 63-8.
47. Tschöpe C, Paulus W. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation.* 2009; 120 (9): 810-20.
48. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor I. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006; 27 (19): 2338-45.
49. Massie BM, Carson P, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; 359 (23): 2456-67.
50. Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362 (9386): 777-81.
51. Dobre D, van Veldhuisen D, DeJongste MJ, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9 (3): 280-6.
52. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (23): 2150-8.
53. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345 (23): 1689-97.
54. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2004; 110 (5): 558-65.
55. Little WC, Zile M, Kitzman DW, Hundley WG, O'Brien TX, Degroff RC. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail.* 2005; 11 (3): 191-5.
56. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6 (2): 127-39.
57. Leite-Moreira AF, Castro-Chaves P, Pimentel-Nunes P, Lima-Carneiro A, Guerra MS, Soares JB, et al. Angiotensin II acutely decreases myocardial stiffness: a novel AT1, PKC and Na⁺/H⁺ exchanger-mediated effect. *Br J Pharmacol.* 2006; 147 (6): 690-7.
58. Leite-Moreira AF, Bras-Silva C, Pedrosa CA, Rocha-Sousa AA. ET-1 increases distensibility of acutely loaded myocardium: a novel ETA and Na⁺/H⁺ exchanger mediated effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284 (4): 1332-9.

Artigo de Revisão

59. Castro-Chaves P, Fontes-Carvalho R, Pintalhão M, Pimentel-Nunes P, Leite-Moreira AF. Angiotensin II-induced increase in myocardial distensibility and its modulation by the endocardial endothelium in the rabbit heart. *Exp Physiol*. 2009; 94 (6): 665-74.
60. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. Acute neurohumoral modulation of diastolic function. *Peptides*. 2009; 30 (2): 419-25.
61. Periasamy M, Jansen PM. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart. Fail Clin*. 2008; 4 (1): 13-21.
62. Gupta D, Palma J, Molina E, Gaughan JP, Long W, Houser S, et al. Improved exercise capacity and reduced systemic inflammation after adenoviral-mediated SERCA-2a gene transfer. *J Surg Res*. 2008; 145 (2): 257-65.
63. Schmidt U, del Monte F, Miyamoto MI, Matsui T, Gwathmey JK, Rosenzweig A, et al. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2 β)-ATPase. *Circulation*. 2000; 101 (7): 790-6.
64. Goldsmith SR. Type 5 Phosphodiesterase inhibition in heart failure: the next step. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50 (22): 2145-7.