

Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

Treatment of Heart Failure with Normal Ejection Fraction

Evandro Tinoco Mesquita e Antonio José Lagoeiro Jorge

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil

Resumo

Diferente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), que grandes estudos têm comprovado a eficácia de medicamentos em melhorar a morbidade e mortalidade, nenhum estudo de tratamento mostrou resultados definitivos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN). A ICFEN é mais prevalente em mulheres e idosos, estando associada a múltiplas comorbidades. Apesar do ótimo tratamento não ter sido ainda definido, o controle da hipertensão arterial e a redução da sobrecarga líquida são medidas importantes no controle da síndrome.

No Brasil, as recomendações no tratamento da IC estão baseadas na Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca 2002. Porém, nenhuma das recomendações é específica para pacientes com ICFEN, já que estão embasadas em medidas gerais propostas por especialistas.

Esta revisão objetiva mostrar as evidências científicas provenientes de recentes ensaios clínicos na ICFEN e as perspectivas para o futuro em termo de novos medicamentos.

Introdução

Nos últimos anos, vêm se observando de modo crescente que muitos pacientes que apresentam insuficiência cardíaca (IC) têm a fração de ejeção (FEVE) normal e apresentam prevalência entre 13% e 74%, dependendo do critério diagnóstico e do perfil da população¹.

Com o envelhecimento da população, a tendência será observamos nos próximos anos um crescimento dessa prevalência, principalmente entre mulheres portadoras de comorbidades como hipertensão arterial, obesidade, diabetes e fibrilação atrial².

Estudos^{3,4} mostram que a ocorrência de eventos clínicos aumenta acentuadamente após a primeira hospitalização por IC, sendo que um terço dos pacientes com IC podem ser reinternados no período de um ano⁵. Owan e cols.⁴ mostraram que a mortalidade um ano após a primeira internação por

ICFEN seria de 29% e por ICFER de 32% - e após cinco anos a mortalidade dos pacientes com ICFEN e ICFER seria de 65% e 68% respectivamente⁴. O mesmo estudo observou que apesar da taxa de sobrevida ter sido maior entre pacientes com ICFEN, os portadores de ICFER tiveram um aumento da probabilidade de sobrevida durante o período do estudo⁴. Tal ocorrência se deve ao desenvolvimento ao longo dos anos de um tratamento efetivo embasado em evidências científicas proveniente de ensaios clínicos para ICFER (quadro 1).

O prognóstico, tanto de ICFEN como de ICFER, é ruim. Nos pacientes hospitalizados, a mortalidade é semelhante nos dois grupos e qualquer diferença observada favorecendo a ICFEN se torna insignificante após três meses da alta hospitalar⁶.

A mortalidade na ICFEN permanece elevada porque as causas de morte não são completamente definidas, existindo uma lacuna no conhecimento da causa específica da morte na ICFEN, que começa a ser entendida a partir dos últimos estudos. Um estudo⁷ observou que indivíduos com IC apresentam alta mortalidade, independente de serem classificados em ICFEN ou ICFER, porém, pacientes com ICFEN tem uma menor prevalência de comorbidades cardiovasculares, sendo que a morte na ICFEN está associada a causas pulmonares e neoplasias⁷ (figura 1). Esses achados realçam a heterogeneidade da IC e têm implicações no desenho e nas interpretações de estudos de intervenção para reduzir a mortalidade, principalmente em ICFEN⁷. Além disso, foi observado que no momento da alta, pacientes com ICFER recebiam um tratamento mais intenso do que pacientes com ICFEN. Logo, estratégias terapêuticas mais agressivas poderão ter, no futuro, um impacto significativo nos resultados da ICFEN³.

Existe hoje uma necessidade de se desenvolver um tratamento efetivo baseado em grandes estudos clínicos para pacientes com ICFEN.

O objetivo desta revisão é apresentar os avanços terapêuticos para o tratamento da ICFEN no contexto da prática ambulatorial.

Identificando os alvos terapêuticos na ICFEN

Para que se possa desenvolver um tratamento efetivo para ICFEN, há necessidade de se entender sua fisiopatologia, cujo conhecimento nos últimos anos tem sido revisto de forma abrangente através de estudos invasivos e por métodos de cardioimagem⁸.

As anormalidades da disfunção diastólica presentes na ICFEN consistem em alterações do relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) e/ou aumento de sua rigidez, que resultam em anormalidades no enchimento do ventrículo e aumento da pressão de enchimento.

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca/terapia, função ventricular esquerda, hipertrofia ventricular esquerda.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Rua General Polidoro, 192 - Botafogo - 22280-000 - Rio de Janeiro - RJ

E-mail: etmesquita@gmail.com

Artigo recebido em 06/08/08; revisado recebido em 03/10/08;

aceito em 07/10/08.

ESTUDOS DE TRATAMENTO PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA			
ICFER			
1. IECA CONSENSUS - 1 SOLVD V-HeFT II OVERTURE	2. BRA ELITE ELITE 2 CHARM alternative CRARM added	3. ARA RALES EPHESUS	4. Digital DIG
5. Beta bloqueador PRECISE COPERNICUS COMET MDC/MERIT-HF	CIBIS CIBIS II SENIORS BEST	6. TRC COMPANION CARE-HF	7. Desfibrilador SCD-HeFT
8. Estatinas CORONA			
ICFEN			
1. IECA PeP-CHF	2. BRA CHARM reserved I-Preserve	3. Digital DIG Ancillary	4. ARA Top Cat
5. Beta Bloqueador SENIORS	6 – Diuréticos Hong Kong		

Quadro 1 - Relação dos principais estudos de tratamento para ICFEN e ICFER; ICFER - Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEN - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA – Bloqueador do receptor da angiotensina; TRC – terapia de ressincronização cardíaca; ARA –Antagonista do receptor da aldosterona.

Tabela 1 – Comparação estruturais e funcionais entre ICFEN e ICFER

	ICFEN	ICFER
Disfunção diastólica	+++	+++
Disfunção Sistólica	+	+++
Remodelamento	-/+	+++
Hipertrofia do VE	concêntrico	excêntrico
Rigidez vascular	+++	++
Descompensação	aguda	Crônica/subaguda

Adaptado de Willian C. Little Heart Failure with a normal left ventricular ejection fraction: Diastolic heart Failure; Transactions of the American Clinical and Climatological Association, vol 119,2008

Outras condições como aumento da rigidez vascular, disfunção atrial, ativação neuro-humoral e perda de reserva cronotrópica durante o exercício também podem contribuir para o desenvolvimento de ICFEN². Como na ICFER, evidências mostram que a ativação do sistema renina angiotensina

aldosterona (SRAA) tem papel importante no desenvolvimento da ICFEN, principalmente através dos efeitos tróficos da angiotensina II nos vasos e no miocárdio, levando a hipertrofia e fibrose, que piora o relaxamento e resulta em aumento da pressão diastólica do VE² (figura 2).

Existem diferenças estruturais e funcionais entre ICFEN e ICFER (tabela 1). Em relação à morfologia do VE, a principal é o aumento do volume do ventrículo e a mudança de sua forma devido ao processo de remodelamento, que é mais acentuado nos pacientes com ICFER do que nos pacientes com ICFEN⁹.

Pacientes com ICFEN podem ter disfunção sistólica significativa com FEVE normal quando avaliados pelo encurtamento do eixo longitudinal, que pode ser identificado pelo ecodoppler tecidual (EDT). A preservação da FEVE está diretamente relacionada com a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE)¹⁰.

Logo, alterações no relaxamento cardíaco, a presença de hipertrofia miocárdica e o remodelamento são anormalidades chaves que alteram a rigidez do ventrículo e as pressões de enchimento, levando a intolerância ao exercício, que seria o primeiro sintoma de ICFEN e determinante de redução de qualidade de vida¹¹.

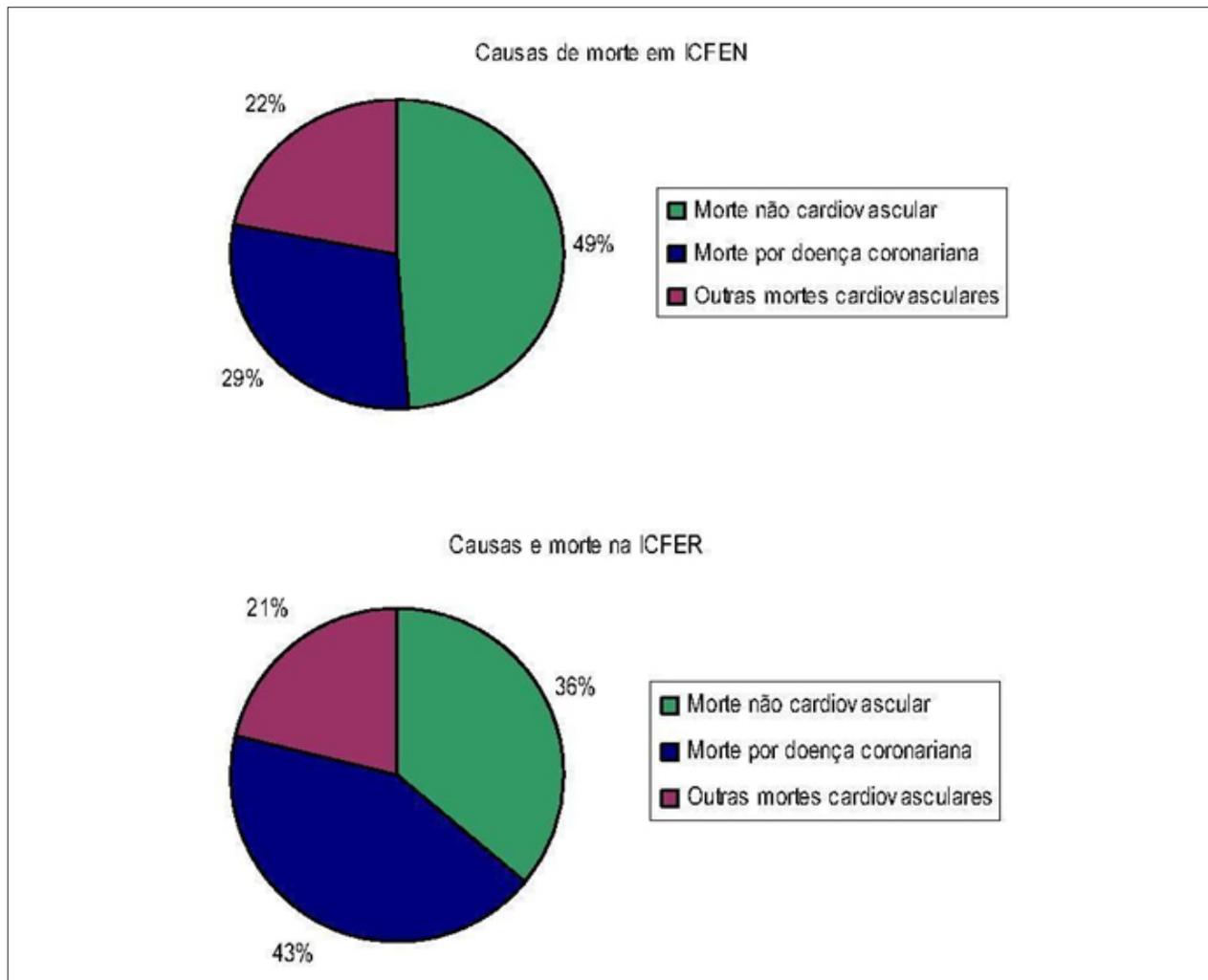


Fig. 1 - Causa de morte na Insuficiência Cardíaca – comparação entre ICFEN e ICFER. Maior incidência de morte cardiovascular em pacientes com ICFER do que em ICFEN. Adaptado de: Danielle Henkel et al; Death in Heart Failure: A Community Perspective; Circulation: Heart Failure; 2008.

O EDT e o peptídeo natriurético tipo B (BNP) são importantes ferramentas diagnósticas na avaliação dos pacientes com ICFEN, sendo que a medida da FEVE e o volume diastólico final (VDF) auxiliariam na separação dos casos de ICFER e IC de alto débito da ICFEN¹². A ICFEN apresenta alterações na função diastólica e sistólica que são melhores avaliadas pelo EDT do que pelo ecodoppler padrão (análise do fluxo transmitral). A avaliação da função regional pela medida do eixo longitudinal (S') e a relação E/E' para avaliação da função diastólica são medidas importantes que só podem ser obtidas pelo EDT⁸.

Como fazer o diagnóstico

O paciente com ICFEN frequentemente não apresenta sinais de congestão sistêmica ou pulmonar, excetuando os quadros agudos de descompensação. Portanto, no ambulatório a queixa mais comum é a de dispnéia¹³.

A Diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia¹³ publicada em 2007, propôs novos critérios diagnósticos para a ICFEN (figura 3) centrados em torno de parâmetros obtidos pelo EDT, onde se

destaca a medida da relação E/E' . Onde E seria o pico inicial do fluxo mitral, ao passo que E' seria a velocidade do anel mitral obtida pelo EDT. A medida de E' pode ser considerada como um substituto não invasivo do relaxamento ventricular. A relação E/E' supera a influência do relaxamento do VE na medida do pico de E, e com isso reflete a pressão do átrio esquerdo¹⁴.

A diretriz européia estabelece que um $E/E' > 15$ (que se relaciona com a pressão diastólica final do VE > 18 mmHg), na presença de FEVE $\geq 50\%$ em ventrículos não dilatados (índice de volume diastólico final < 97 ml/m²), em pacientes com sintomas ou sinais de IC é diagnóstico de ICFEN¹³. Um valor de $E/E' < 8$ exclui a presença de ICFEN. Entretanto, se a relação está entre oito e 15, pode sugerir a disfunção diastólica, mas outros parâmetros ecocardiográficos deverão também ser usados para suportar esse diagnóstico. Estes incluem medidas da massa do VE indexada (> 122 g/m² em mulheres e > 149 g/m² em homens), volume de átrio esquerdo indexado (VAE-I > 40 ml/m²), doppler do fluxo transmitral (relação $E/A < 0,5$ e tempo de desaceleração de E > 280 ms) e doppler do fluxo venoso pulmonar (Ard-Ad > 30 ms). A diretriz também

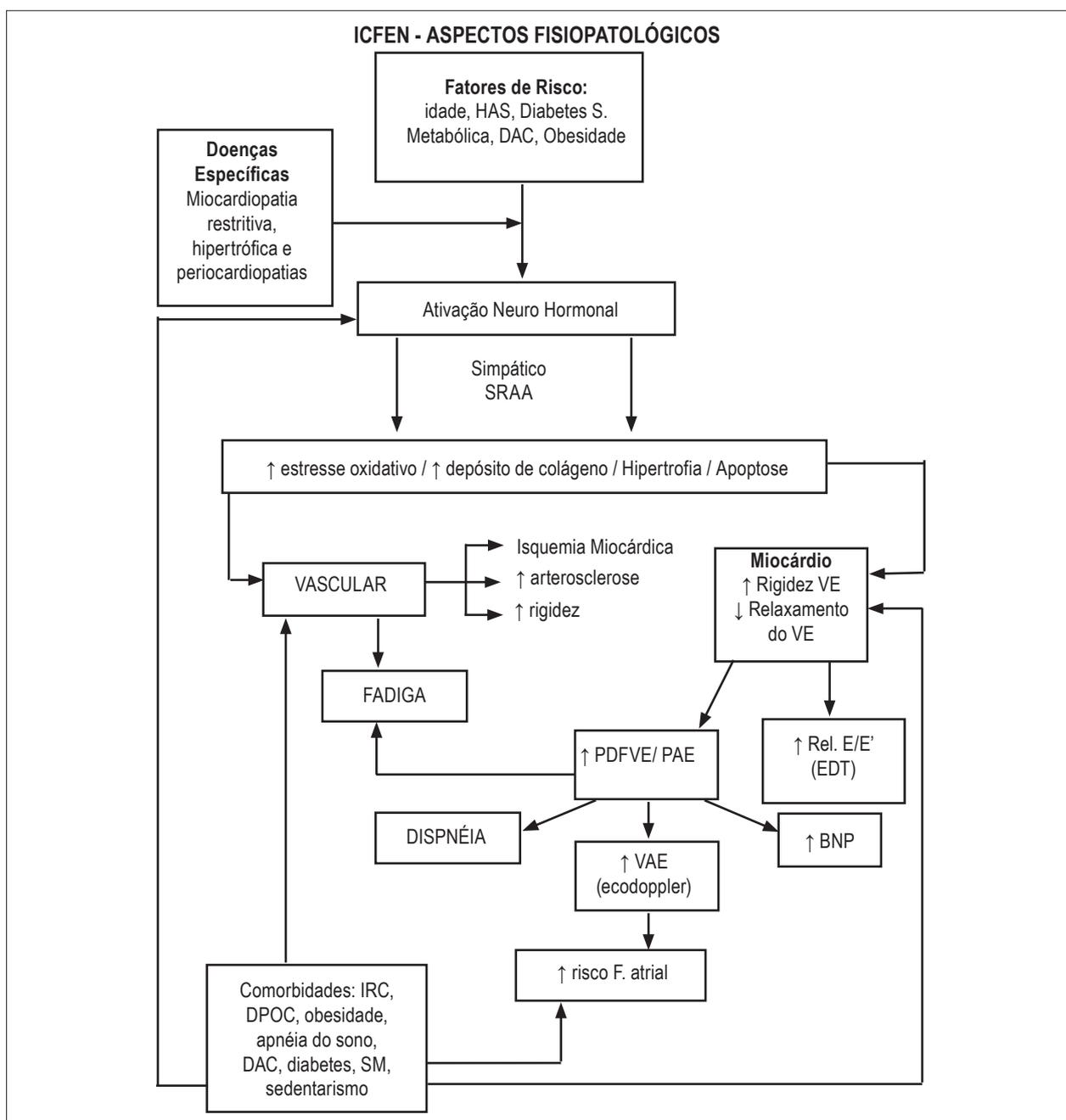


Fig. 2 - Aspectos fisiopatológicos. ICFEN - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; DAC - Doença Aterosclerótica Coronariana; SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona; VE - ventrículo esquerdo; PDF - pressão diastólica final; PAE - pressão de átrio esquerdo; Rel. E/E' - relação E/E'; E - velocidade fluxo transmitral no início da diástole; E' - Velocidade miocárdica no início da diástole; VAE - Volume do átrio esquerdo; BNP - Peptídeo Natriurético tipo B; F. atrial - fibrilação atrial; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC - Insuficiência renal crônica; SM - Síndrome Metabólica.

permite diagnosticar a ICFEN sem os parâmetros do EDT, utilizando o eletrocardiograma (ECG - presença de fibrilação atrial) e a dosagem do BNP/Pró-BNP¹³.

Tratamento

As metas de tratamento da ICFEN são semelhantes àquelas da ICFER. Objetivam melhorar a qualidade de vida com melhora dos sintomas, aumentar a tolerância ao exercício e reduzir as

internações hospitalares, aumentando a sobrevida (tabela 2).

As diretrizes mais recentes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002)¹⁵, Sociedade Européia (2008)¹⁶ e ACC/AHA (2005)¹⁷ para o diagnóstico e tratamento da IC fazem referência a ICFEN. Porém, as recomendações para o tratamento são especulativas pela limitação de dados disponíveis. Na diretriz Européia 2008, a recomendação é utilizar uma abordagem terapêutica semelhante a da ICFER. A diretriz da ACC/AHA faz

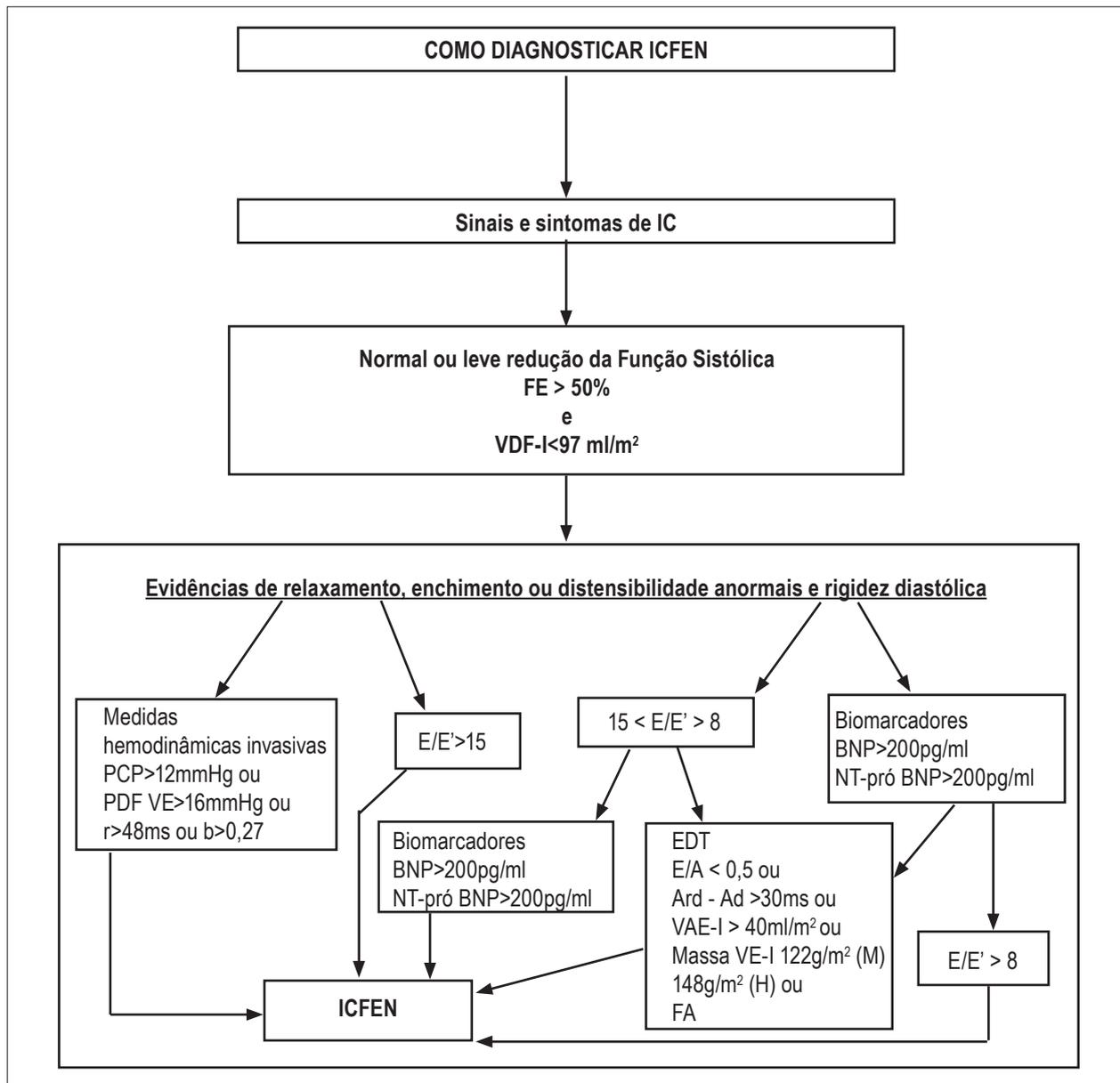


Fig. 3 - Como diagnosticar ICFEN: Fluxograma. PCP – média de pressão capilar pulmonar; r – constante de tempo do Relaxamento do VE; b – constante de rigidez da câmara do VE; PDF – pressão diastólica final; VE – ventrículo esquerdo; EDT ecocardiograma com Doppler tecidual esquerdo indexado; FA – fibrilação atrial; M – mulher / H – homem; ICFEN - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; E – velocidade do fluxo transmitral no início da diástole; E' – velocidade estiramento no início da diástole; BNP – peptídeo natriurético do tipo B; E/A – índice de velocidade fluxo mitral inicial e tardio; DT – tempo de desaceleração; VAE-I – volume de átrio; Ard – duração do fluxo reverso da sístole atrial para veia pulmonar; Ad – duração do fluxo atrial pela válvula mitral; ICFER – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

recomendações no manejo da ICFEN com classe IIIb com nível de evidência C. As diretrizes da SBC, também por falta de dados consistentes, recomendam os mesmos medicamentos utilizados na ICFER com classe IIa e recomendação grau B.

A escolha do medicamento na ICFEN, de acordo com a diretriz da ACA/AHA, está fundamentada em evidências para quatro pontos chaves:

- 1) Controle da hipertensão sistólica e diastólica;
- 2) Controle da resposta ventricular em pacientes com fibrilação atrial;

3) Controle da congestão pulmonar e edema periférico com diuréticos;

4) Revascularização coronariana em pacientes com DAC nos quais a isquemia tem um efeito adverso na função diastólica.

A redução da HVE é uma importante meta terapêutica na ICFEN, pois pode levar a melhora da função diastólica. Uma meta-análise publicada em 2003 avaliou a eficácia de diferentes medicamentos em reverter a HVE em pacientes com hipertensão. Oitenta estudos foram avaliados para a redução relativa de massa do VE indexada (figura 4)¹⁸.

Tabela 2 – Medidas no cuidado da ICFEN

Metas	Medidas	Medicamentos / dose diária
Reduzir a congestão	Restrição de sal diuréticos	< 2g de sal por dia, furosemida 10-120 mg hidroclorotiazida 12,5 – 25 mg
	Inibidores ECA	Enalapril 2,5 – 40 mg Captopril 37,5 mg a 150 mg Losartam 25 – 100 mg Candesartan 4 – 32 mg
	BRA	
Controlar a hipertensão	Reduzir a PA < 130 x 80 mmHg	Clortalidona 12,5 – 25 mg hidroclorotiazida 12,5 – 25 mg Bisoprolol 1,25 – 10 mg Amlodipina 2,5 – 10 mg Enalapril 2,5 – 40 mg Candesartan 4 – 32 mg Losartam 50-100 mg Valsartan 80 – 320 mg Ibesartan 150 – 300 mg
Regressão da HVE, prevenir a fibrose miocárdica	Inibidores ECA	Enalapril 2,5 – 40 mg Captopril 37,5 mg a 150 mg Ramipril 5 - 20 mg
	BRA	Losartam 25 – 100 mg Candesartana 4 – 32 mg
	ARA	Espironolactona 25 – 75 mg
Tratar e prevenir a isquemia miocárdica	Nitratos	Dinitrato Isosorbida 30 – 180 mg Mononitrato Isosorbida 30 - 90 mg
	Betabloqueadores	Metoprolol 12,5 – 200 mg Bisoprolol 1,25 – 10 mg Carvedilol 6,25 – 50 mg Diltiazem 120 – 540 mg
	BCC	Verapamil 120 – 360 mg
	Procedimentos Invasivos	Angioplastia percutânea Cirurgia revascularização
Manter a contração atrial e prevenir taquicardia	Fibrilação atrial	Anticoagulantes Cardioversão – amiodarona 100-400mg
	Betabloqueadores	Sotalol 160-320 mg Metoprolol 12,5 – 200 mg Bisoprolol 1,25 – 10 mg Carvedilol 6,25 – 50 mg

ECA enzima conversora da angiotensina; BRA bloqueador do receptor da angiotensina; HVE hipertrofia do ventrículo esquerdo; ARA antagonista do receptor da aldosterona; BCC bloqueador do canal de cálcio; Adaptado de Michael R Zile; Treatment and Prognosis of Diastolic Heart Failure; UpToDate; review 31/01/2008.

O tratamento da ICFEN ainda é empírico, sendo as recomendações embasadas em resultados de pequenos estudos clínicos, experiência pessoal e no controle das comorbidades que se relacionam com a ICFEN (figura 5).

Com exceção dos estudos CHARM-preserved¹⁹, SENIORS, PEP-CHF e o estudo DIG²⁰, nenhum grande estudo - randomizado, duplo cego, placebo controlado - se encontra disponível para o cuidado de pacientes com ICFEN²¹.

Abordagem não medicamentosa

O primeiro grande desafio é como conduzir a mudança de estilo de vida, particularmente em idosos com ICFEN, já que poucos pacientes irão aderir a um programa de novos padrões de estilo de vida em substituição a modelos enraizados há várias décadas.

Parar de fumar é mudança fundamental de comportamento no tratamento da ICFEN²².

O álcool tem efeito deletério no coração e aumenta a pressão

arterial, devendo ser evitado em pacientes com ICFEN.

A atividade física regular reduz a pressão arterial e melhora a função endotelial, logo, pacientes em classe funcional II deveriam ser encorajados a realizar algum tipo de atividade física diariamente²².

A perda de peso reduz a pressão arterial e tem papel importante em pacientes diabéticos. O controle do sal também é efetivo no controle da pressão arterial²³.

A preservação da função renal é importante em pacientes com ICFEN, medidas profiláticas para evitar o deterioramento da capacidade de filtração renal devem ser sempre adotadas.

Outras comorbidades associadas que pioram de modo direto ou indireto a função diastólica, como anemia, hipotireoidismo, obesidade e apnéia do sono, devem ser investigadas e tratadas adequadamente²³.

Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores de canal de cálcio (BCC), por serem

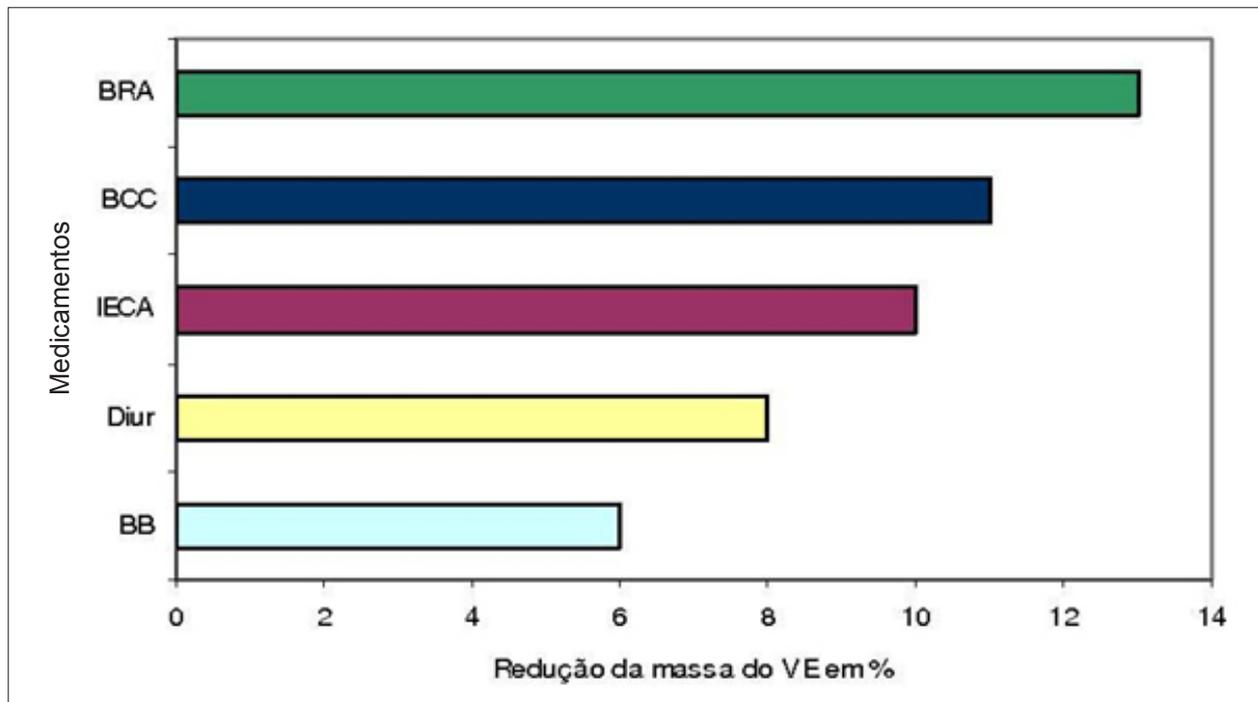


Fig. 4 - Efeito da terapia com cada um dos cinco medicamentos anti-hipertensivos na regressão da hipertrofia do VE. (Klingbeil, AU, Schneider M, et al, Am J Méd;2003(115):41-46.

medicamentos que reduzem a FC e a contratilidade miocárdica, podem ser benéficos para pacientes com ICFEN²⁴.

Existem dois pequenos estudos comparando placebo com verapamil^{25,26}. Setaro e cols.²⁵ estudaram 22 pacientes com IC e FEVE > 45% e observaram que o verapamil melhorou os sintomas e a tolerância ao exercício quando comparado ao placebo²². Os resultados de Hung e cols., que estudaram 15 pacientes, foram bastante semelhantes, com melhora dos sintomas e da tolerância ao exercício²⁶.

Betabloqueadores

No coração normal, quando ocorre um aumento da FC, teremos como resposta um aumento na contratilidade e da velocidade de relaxamento. Na ICFEN, devido ao lento declínio da pressão do VE, ocorre um aumento da pressão diastólica final (PDF). Em pacientes com grau I e II de disfunção diastólica, a duração da diástole é fundamental, e betabloqueadores (BB) melhoram os sintomas, pois reduzindo a FC aumentam o tempo de duração do relaxamento, e, com isso, ocorre um maior enchimento diastólico. Ao contrário, nos pacientes em fase III e IV de disfunção diastólica, o enchimento do ventrículo se completa no meio da diástole e estes pacientes têm um volume sistólico fixo. A redução da FC entre 50 e 60 bpm pode reduzir ainda mais o débito cardíaco (DC), piorando os sintomas desses pacientes. O tratamento com betabloqueadores deve ser iniciado com doses baixas, que devem ser aumentadas gradativamente até alcançarmos a dose máxima recomendada²⁷.

Aronow e cols.²⁸ estudaram 158 pacientes com IC e FEVE > 40% pós infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo que um grupo recebeu propranolol e o outro não. Após um ano de tratamento, foi observada a melhora da FEVE, uma maior redução

da massa do VE e uma menor mortalidade (56% x 76%) no grupo propranolol, quando comparado ao grupo que não fez uso do medicamento²⁸. O estudo tem falhas metodológicas devido à falta de um grupo placebo, e também por ter selecionado um grupo de pacientes isquêmicos, já que a ação benéfica de betabloqueadores em pacientes com IAM é bem reconhecida.

Dobre e cols.²⁹ observaram 443 pacientes com IC com FEVE > 40%, internados por IC descompensada, em que 227(51%) receberam BB no momento da alta. Os pacientes foram seguidos por 25 meses. Os resultados mostram que a mortalidade por todas as causas foi de 17,6% no grupo que recebeu BB e de 33,8% no grupo sem BB. Apesar de suas limitações (não randomizado) esse estudo prospectivo observacional foi o primeiro a sugerir que a prescrição de um BB está associada com a redução de mortalidade em pacientes com avançada ICFEN²⁹.

O estudo SENIORS³⁰ que envolveu 2000 pacientes randomizados para placebo e nebivolol foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos do nebivolol em pacientes idosos com IC, dos quais 35% tinham FEVE preservada³⁰. O nebivolol reduziu o desfecho primário combinado de morte ou internação hospitalar, mas o efeito em todas as causas de mortalidade foi menor quando comparado com pacientes mais jovens e com disfunção sistólica. O estudo não foi desenhado para avaliar em separado os efeitos do nebivolol em pacientes com ICFEN³⁰.

O estudo Swedic³¹ avaliou 113 pacientes com sintomas de ICFEN que foram randomizados para tratamento com carvedilol ou placebo, com avaliação pelo ecocardiograma na avaliação inicial e após seis meses. O carvedilol resultou em melhora da relação E/A, mas sem significante melhora no TD, tempo de relaxamento isovolumétrico ou velocidade do fluxo da veia pulmonar³¹.

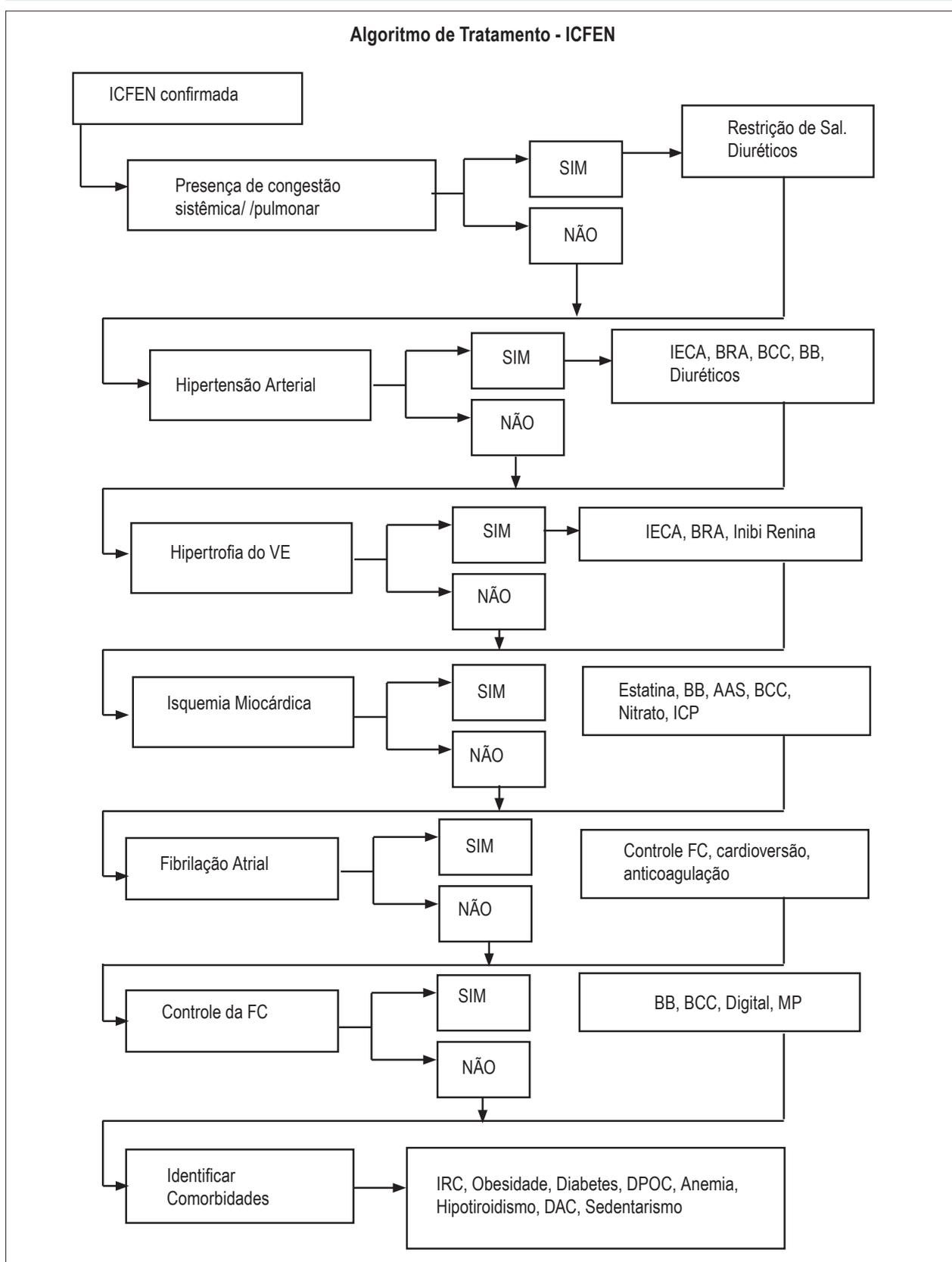


Fig. 5 - Efeito da terapia com cada um dos cinco medicamentos anti-hipertensivos na regressão da hipertrofia do VE. (Klingbeil, AU, Schneider M, et al, Am J Méd;2003(115);41-46.

Os principais benefícios dos BB na ICFEN estão relacionados ao aumento do enchimento diastólico, que melhora a perfusão miocárdica e com isso reduz a isquemia, além de proporcionar a ação anti-hipertensiva, a redução da hipertrofia do VE e a redução de arritmias cardíacas²⁹.

Diuréticos

Diuréticos melhoram os sintomas da ICFEN, pois reduzem o volume intravascular e levam o VE para uma melhor posição na curva de relação volume pressão diastólica final²⁷.

Terapias que resultam simplesmente em uma mudança de posição na curva de relação volume pressão, sem modificar a forma da curva, são provavelmente análogas ao tratamento da febre com paracetamol, ou seja, melhoram os sintomas, mas não influenciam a causa, não tendo, portanto, impacto na sobrevida ao longo do tempo²⁷.

O estudo Hong-Kong³², interrompido precocemente por dificuldade de recrutamento, mostrou que a terapia com diuréticos melhora os sintomas de ICFEN e que nem a irbesartana nem o ramipril tiveram um efeito adicional ao uso de diuréticos³².

Pacientes com ICFEN moderada e hipertensão arterial devem utilizar baixas doses de diuréticos tiazídicos, já que a eficácia de baixas doses de diuréticos como terapia de primeira linha para prevenção de eventos cardiovasculares tem sido bem documentada³³.

Em pacientes que apresentam ICFEN severa pode ser necessária a utilização de um diurético de alça para controle da congestão pulmonar. A base para este tratamento reside na maior efetividade do diurético de alça, principalmente se a função renal está comprometida³⁴.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Moduladores neuro-hormonais são medicamentos que influenciam a hipertensão arterial, a doença arterial coronariana, a fibrilação atrial e o diabetes melito. Esses medicamentos formam a base do tratamento da ICFEN, pois são efetivos no controle dessas doenças que contribuem para piora da função diastólica⁶.

A angiotensina II predispõe ao aparecimento da HVE, reduz o relaxamento e aumenta a rigidez ventricular²⁴. Medicamentos que modulam o sistema neuro-hormonal, além de apresentar efeitos hemodinâmicos benéficos, também reduzem o crescimento de células do músculo liso, previnem o depósito de colágeno, reduzem a expressão do fator de crescimento e promovem a regressão da fibrose miocárdica²⁷.

Estudos têm mostrado a redução da massa do VE com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Brilla e cols.³⁵ descreveram a regressão da fibrose miocárdica pelo lisinopril em pacientes com doença cardíaca hipertensiva. O estudo examinou 35 pacientes que tinham hipertensão arterial primária, HVE e disfunção diastólica. Os pacientes foram randomizados para receberem lisinopril ou hidroclorotiazida. O desfecho primário foi a avaliação da fibrose miocárdica através de biópsia endomiocárdica, com a medição da fração do volume de colágeno e da concentração miocárdica de hidroxiprolina. No grupo lisinopril houve uma redução média

de 6,9% na concentração de hidroxiprolina e de uma média de 9,9 ug/mg para 8,3 ug/mg de peso do VE. Os resultados foram associados com um aumento da relação E/A (0,72 para 0,91) e uma redução do tempo de relaxamento isovolumétrico (123 ms para 81 ms). O estudo concluiu que, em pacientes com cardiopatia hipertensiva o lisinopril regride a fibrose miocárdica, independente da regressão da HVE, o que é acompanhado de melhora da disfunção diastólica³⁵.

No estudo PEP-CHF³⁶, duplo cego, comparando placebo com perindopril 4mg, com 850 pacientes (idade > 70 anos) com IC e fração de ejeção preservada, o desfecho primário combinado foi mortalidade por todas as causas e hospitalização após um ano de seguimento. Os efeitos do perindopril sobre a morbimortalidade ao longo de um ano foram incertos, já que o estudo teve pouco poder estatístico para avaliação de desfechos primários. Entretanto, houve melhora dos sintomas e da capacidade para realizar exercícios no grupo perindopril, tendo sido também observado um menor número de internações hospitalares no primeiro ano de seguimento³⁶.

Bloqueadores dos receptores da angiotensina

O estudo CHARM-Preserved¹⁹ foi desenhado para avaliar o papel dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) em pacientes com ICFEN (FEVE > 40%). O estudo avaliou 3.023 pacientes randomizados para candesartana ou placebo após 36,6 meses de seguimento. O desfecho primário do estudo (morte cardiovascular ou internação hospitalar por IC) ocorreu em 22% do grupo candesartana e em 24% do grupo placebo. O estudo mostrou uma taxa de mortalidade semelhante entre os dois grupos e o número de internações hospitalares foi menor no grupo candesartana. A candesartana mostrou um moderado impacto em prevenir internações hospitalares por IC em pacientes com FEVE > 40%, porém sem diferença na taxa de mortalidade entre os dois grupos¹⁹.

Antagonistas dos receptores da aldosterona

Bloqueadores dos receptores de aldosterona, como espironolactona e eplerenona, são diuréticos poupadores de potássio capazes de reduzir a pressão arterial, melhorar a função endotelial e inibir a formação de fibrose. A diferença entre a espironolactona e o eplerenona é que este tem um reduzido efeito no receptor da progesterona e do androgênio. Estudos comparativos têm mostrado que a eplerenona tem efeito anti-hipertensivo semelhante ao enalapril, a amlodipina, ao losartan e a espironolactona⁶.

A espironolactona suprime a conversão vascular da angiotensina II, melhorando a função endotelial e inibindo a fibrose perivascular. O tratamento crônico com espironolactona reduz a massa do VE e os marcadores plasmáticos da fibrose miocárdica⁶.

A eplerenona tem efeitos similares aos da espironolactona. Estudos como 4E-Left Ventricular Hypertrophy³⁷ confirmam os efeitos benéficos da eplerenona em reduzir a massa do VE em pacientes com hipertensão arterial. Nesse estudo, pacientes que receberam 200 mg de eplerenona foram comparados com pacientes recebendo 40 mg de enalapril e pacientes que receberam uma combinação de 200mg de eplerenona com 10 mg de enalapril. O desfecho primário foi a mudança da massa do

VE em 9 meses. A eplerenona foi tão efetiva quanto o enalapril na redução da HVE e no controle da pressão arterial. A combinação de eplerenona e enalapril foi mais efetiva em reduzir a massa do VE e pressão sistólica do que a eplerenona isoladamente³⁷.

As mudanças de massa do VE e da hipertrofia têm implicações importantes para o tratamento da ICFEN. Embora IECA e BRA reduzam os níveis de aldosterona no sangue no início do tratamento, após algum tempo ocorre um efeito rebote em que os níveis de aldosterona voltam a subir apesar do tratamento mantido. Então, medicamentos que inibem a ação da aldosterona podem ter um papel diferencial no tratamento da ICFEN⁶.

Inibidores da renina

O bloqueio do SRAA pode ser obtido também pela inibição da renina através do aliskireno, um novo inibidor da renina (IR) ativo por via oral. Nenhum estudo foi realizado ainda em pacientes com ICFEN, havendo apenas estudos concluídos com pacientes que apresentam ICFER³⁸.

Digoxina

O digital é um dos medicamentos mais antigos usados no controle da IC, mas tem sido historicamente considerado contra-indicado em pacientes com ICFEN². Considerações teóricas sugerem um potencial benefício, bem como um dano ocasionado pela digoxina nesse grupo de pacientes. Por exemplo, a digoxina pode melhorar a ativa dependência de energia da função diastólica³⁹, que conseqüentemente pode levar a efeitos benéficos no perfil neuro-hormonal. Ao contrário, o digital pode produzir um aumento na demanda de energia sistólica, adicionando uma sobrecarga de cálcio citosólico na diástole. Esse efeito pode não ser clinicamente aparente, mas durante um estresse hemodinâmico o digital pode promover ou contribuir para a disfunção diastólica².

O estudo DIG²⁰ era, até recentemente, o único grande estudo de um medicamento para pacientes com ICFEN²⁴. Como parte de todo o Programa DIG, foi feito um estudo com 988 pacientes com IC e FEVE > 45% que foram randomizados para receber placebo ou digoxina. Por comparação, 6800 pacientes com ICFER foram randomizados para placebo ou para digoxina. No grupo ICFEN, o percentual de morte foi o mesmo que no grupo placebo (23,4%). A digoxina não reduziu a mortalidade, mas reduziu a taxa de internação hospitalar (taxa de risco de 0,82 para digoxina)²⁰.

Apesar dos resultados do DIG, a digoxina não é largamente utilizada no tratamento de pacientes com ICFEN, onde outros agentes podem ser mais eficientes.

Estatinas

O uso de estatinas tem se expandido na última década, principalmente devido ao grande número de estudos clínicos que demonstram sua eficácia em vários modelos de doença².

No geral, o benefício das estatinas em pacientes com ICFEN pode ser dividido em dois tipos. Primeiro, as estatinas estão associadas com a redução dos níveis sanguíneos dos lipídios, o que está associado com a redução de eventos cardiovasculares. Segundo, as estatinas podem ter um efeito independente da redução dos lipídios (efeito pleiotrópico), que pode incluir a

diminuição da massa do VE, a redução da fibrose cardíaca, um efeito favorável no sistema neuro-hormonal e um aumento da elasticidade arterial, efeitos que podem ter impacto na evolução da disfunção diastólica².

Em uma análise retrospectiva de um pequeno grupo de 137 pacientes com ICFEN³⁷, o uso de estatina foi associado com uma melhora na sobrevida, com um risco relativo de morte de 0,22⁴⁰.

Trimetazidina

A trimetazidina é um medicamento que modifica o uso de substratos de energia no coração através da inibição da oxidação de ácidos graxos cardíacos, melhorando com isso a isquemia miocárdica. Um estudo mostrou que o uso de trimetazidina, com terapia específica otimizada em pacientes idosos com miocardiopatia isquêmica, tem efeitos benéficos na função sistólica e diastólica e melhora a qualidade de vida⁴¹.

Perspectivas futuras

O agente terapêutico ideal deveria ter como objetivo os mecanismos que causam a ICFEN. Esse agente deveria então melhorar a homeostasia do cálcio, bloquear a ativação neuro-hormonal, prevenir e regredir a fibrose e melhorar a elasticidade ventricular e arterial. Alguns medicamentos existentes já possuem essas propriedades e muitos outros estão em desenvolvimento. Infelizmente, existem poucos estudos randomizados, duplos cegos e placebos controlados que avaliem a eficácia e segurança desses medicamentos no tratamento da ICFEN. As dificuldades que tem impedido a realização desses estudos - falta de reconhecimento da importância da ICFEN, dificuldade em definir o perfil da população a ser estudada, falta de concordância na definição de critérios diagnósticos para ICFEN - parecem que vêm diminuindo ao longo dos últimos anos com a melhora do conhecimento sobre a fisiopatologia da ICFEN, e também em relação a novos métodos diagnósticos como o BNP e o EDT.

O I-Preserve⁴² é um grande estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado

envolvendo 4.128 pacientes que irá investigar os benefícios da irbesartana na ICFEN. O recrutamento foi completado em 2005 e os resultados finais estão previstos para o final de 2008. Os critérios de inclusão foram: pacientes com no mínimo 60 anos de idade, sintomas de IC com FEVE \geq 45% e hospitalização por IC nos últimos seis meses ou evidências de IC com disfunção diastólica. O desfecho primário é morte por todas as causas ou hospitalização por doença cardiovascular. A grande diferença entre o I-Preserve e o CHARM está no ponto de corte da FEVE (40% x 45%)⁴².

Outro estudo em andamento (fase de recrutamento) é o TopCat, que irá avaliar os efeitos da espirolactona versus placebo em pacientes com ICFEN (FEVE \geq 45%). O desfecho primário é uma composição entre mortalidade cardiovascular, morte cardíaca abortada ou hospitalização por IC. O estudo deverá estar finalizado em julho de 2012².

O aumento da rigidez ventricular e vascular presentes na ICFEN é devido em parte a formação de pontes cruzadas não enzimáticas que se desenvolvem entre produtos finais de glicação avançada (AGE) e proteínas como o colágeno e a elastina. Um

derivado do thiazolium conhecido como alagebrium (ALT 711) parece ser eficiente em quebrar as pontes cruzadas, e como isso melhorar a distensibilidade ventricular e aumentar a complacência arterial. Estudos clínicos iniciais mostraram um aumento da complacência arterial em idosos com hipertensão arterial sistólica. O alagebrium pode então ser um agente benéfico no tratamento da ICFEN²².

Little e cols.⁴³ avaliaram o alagebrium em um estudo aberto com 23 pacientes estáveis com ICFEN (FEVE \geq 50%) por 16 semanas. O alagebrium foi associado com a redução da massa do VE, melhora dos índices de disfunção diastólica pelo EDT e melhora da qualidade de vida. Não houve, porém, mudanças na pressão arterial, na pressão de pulso e na distensibilidade aórtica. Outros estudos em fase II com o medicamento já estão em andamento²² (consulte www.clinicaltrials.gov).

Um dos motivos pelo qual o emprego de betabloqueador tem se mostrado útil no tratamento da IC é devido, em parte, à redução da FC. Como a FC é um dos principais determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio, a redução da FC pode ser relacionada com a melhora da isquemia⁴⁴. A ivabradina, um agente redutor seletivo da FC que atua bloqueando o canal de potássio do tipo If nas células do nódulo sino-atrial, mostrou ter efeitos benéficos na redução da isquemia miocárdica através da redução da FC. A ivabradina poderia ser útil em pacientes com ICFEN, pois existe um paralelo entre redução da FC e melhora clínica na IC. O uso da ivabradina pode melhorar o quadro clínico na ICFEN pelo prolongamento do tempo da diástole através da redução da FC, sem impacto negativo na função ventricular⁴⁵. Existe atualmente em andamento, um estudo com ivabradina em IC com FEVE $<$ 40%, o BEAUTIFUL Study, que será um importante passo para determinar a importância da FC em pacientes com DAC e disfunção ventricular⁴⁴.

Outro estudo em andamento envolve o medicamento MCC-135, que seria utilizado para melhorar a função diastólica aumentando a absorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e inibindo a troca de sódio e potássio. O MCC135-GO1 é um estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado de fase II em 500 pacientes com IC, sendo 230 com ICFEN. Os resultados do estudo não foram ainda apresentados⁴⁶.

Pesquisadores tem tido grande interesse no desenvolvimento de antagonistas dos receptores da endotelina para o tratamento da IC. Entretanto, as tentativas da utilização de bosentan, darusentan e tezosentan, em pacientes com ICFER, não foram bem sucedidas⁴⁷. Atualmente, tem sido reconhecido que a endotelina pode desempenhar um importante papel no desenvolvimento da disfunção diastólica. A endotelina interage

com o SRAA e metaloproteínases no desenvolvimento da disfunção diastólica, e este processo pode ser controlado pelo antagonista do receptor da endotelina tipo A.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) para pacientes em ICFER com dissincronia tem mostrado melhorar tanto a função sistólica como diastólica⁴⁸, sendo que Índices diastólicos parecem melhorar após a TRC especialmente em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica⁴⁸.

A experiência da TRC em pacientes com ICFEN ainda é limitada, e o significado da dissincronia em pacientes com ICFEN não está esclarecido.

Conclusão

Observamos, nos últimos anos, uma expansão no entendimento das alterações fisiopatológicas envolvidas na ICFEN, em que a importância da função diastólica em relação aos mecanismos de enchimento, relaxamento e elasticidade do ventrículo, além da rigidez ventricular/arterial e da função do átrio esquerdo, desempenham um importante papel na fisiopatologia da ICFEN. O perfeito entendimento dessas alterações irão ajudar nas pesquisas por novas terapias para a ICFEN.

O estabelecimento de critérios para o diagnóstico e exclusão de ICFEN é útil não somente para o cuidado individual dos pacientes, mas também para o recrutamento em estudos clínicos que irão avaliar terapias para ICFEN.

Estudos em andamento, com medicamentos já empregados na IC além de novos medicamentos e novas tecnologias em desenvolvimento, irão modificar o tratamento da ICFEN nas próximas décadas permitindo uma melhor qualidade de vida para os portadores dessa grave doença.

Potencial Conflito de Interesses

Evandro Tinoco Mesquita é coordenador nacional do Estudo I-Preserve realizado pelos Laboratórios SANOFI-AVENTIS e Bristol-Myers-Squibb.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Antônio Jorge Lagoeiro Jorge pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1565-4.
2. Das A, Abraham S, Deswal A. Advances in the treatment of heart failure with a preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2008; 23: 233-40.
3. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Lévy 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: 339-47.
4. Owan TE, Hodge DO, 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: 251-9.
5. Hogg K, Swedberg K, McMurray JJV. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll Cardiol.* 2004; 43: 317-27.
6. Rapp JA, Gheorghiadu M. Role of neurohormonal modulators in heart failure with relatively preserved systolic function. *Cardiol Clin.* 2008; 26: 23-40.
7. Henkel D, Redfield MM, Weston S, Gerber Y, Roger V. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 91-7.
8. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization Study. *Circulation.* 2007; 116: 637-47.
9. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005; 111: 2837-49.
10. MacLver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *Heart.* 2008; 94: 446-9.
11. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation.* 2008; 117: 2051-60.
12. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2007; 93: 155-8.
13. Paulus WJ, Tschöpe D, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, 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: 2539-50.
14. Arques S, Roux E, Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007; 5: 5-16.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca: grupo de estudos de insuficiência cardíaca (GEIC). *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79 (supl. 4): 1-30.
16. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2008; 29: 2388-442.
17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Ganiats TG, Jessup M, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and The International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Summary article. *Circulation.* 2005; 112: 1825-52.
18. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmierer RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003; 115: 41-6.
19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362: 777-81.
20. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997; 336: 525-33.
21. Hogg K, McMurray JJV. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005; 47: 357-66.
22. Susic D, Frohlich DE. Optimal treatment of hypertension with diastolic heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008; 4: 117-24.
23. Desai A, Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction: hypertension, diabetes, obesity/sleep apnea, and hypertrophic and infiltrative cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2008; 4: 87-97.
24. Hogg K, McMurray J J V. Treatment of heart failure with preserved systolic function: a review of the evidence. *Eur Heart J Suppl.* 2004; 6: h61-h66.
25. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol.* 1990; 66: 981-6.
26. Hung MJ, Cheng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract.* 2002; 56: 57-62.
27. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 679-89.
28. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 207-9.
29. Dobre D, Van Veldhuisen D, deJongste M, Haaijer-Ruskamp F. 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: 280-6.
30. Dobre D, Van Veldhuisen D, Mordenti G, Vintila M, Haaijer-Ruskamp FM, Coats AJ, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J.* 2007; 154: 109-15.
31. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function: results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 453-61.
32. Yip GWK, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JWH, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised 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 ejection fraction. *Heart.* 2008; 94: 573-80.
33. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 2534-44.
34. Sica DA, Gehr TWB, Frishman WH. Use of diuretics in the treatment of heart failure in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007; 23: 107-21.
35. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 102: 1388-93.
36. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2338-45.
37. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E—Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation.* 2003; 108: 1831-8.
38. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 17-24.

39. Massie BM, Abdalla I. Heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function: do digitalis glycosides have a role? *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 40: 357-69.
40. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little W C. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation.* 2005; 112: 357-63.
41. Vitale C, Wajngarten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1814-21.
42. Carson P, Massie B M, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail.* 2005; 11 (8): 576-85.
43. Little WC, Zile MR, Kitzman DW, Hundley WG, O'Brien TX, Degroof 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: 191-5.
44. Steg P G. Overview of large morbidity/mortality trials with ivabradine: focus on the BEAUTIFUL study. *Eur Heart J Suppl.* 2007; 9: F15-F19.
45. Danchin N. If current inhibition with ivabradine: further perspectives. *Eur Heart J Suppl.* 2003; 5: G52-G56.
46. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation.* 2002; 105: 1503-8.
47. Anand I, McMurray JJV, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 347-54.
48. Waggoner A D, Faddis M N, Gleva M J, de las Fuentes, L, D'Ávila-Román VG. Improvements in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy are coupled to response in systolic performance. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2244-9.