

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal

Heart Failure with Normal Ejection Fraction

Meliza Goi Roscani, Luiz Shiguero Matsubara, Beatriz Bojikian Matsubara

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN) é uma síndrome complexa que vem sendo largamente estudada, desde a última década. É causada por disfunção ventricular diastólica evidenciada por métodos complementares, como estudo hemodinâmico ou ecocardiograma, na presença de fração de ejeção preservada. Acomete preferencialmente indivíduos mais idosos e com comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronariana e obesidade. Os mecanismos fisiopatológicos são complexos e multifatoriais, envolvendo a rigidez passiva do miocárdio, a geometria ventricular, a força de contenção do pericárdio e a interação entre os ventrículos. Os objetivos principais do tratamento são reduzir a congestão venosa pulmonar, a frequência cardíaca e controlar as comorbidades. Ainda não há evidências fortes de que o uso de medicações específicas, como inibidores de enzima de conversão ou betabloqueadores, interfiram na mortalidade. Os fatores de pior prognóstico incluem a idade avançada, presença de disfunção renal, diabetes, classe funcional III e IV (NYHA) e estágio avançado de disfunção diastólica, com padrão restritivo ao enchimento ventricular. Outro aspecto que vem ganhando espaço na literatura é o questionamento do papel da disfunção sistólica nos quadros de ICFEN. Todos esses aspectos são abordados detalhadamente na presente revisão.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa caracterizada por intolerância aos exercícios físicos, retenção de líquidos e fenômenos congestivos, e, após o início dos sintomas, apresenta altas taxas de morbimortalidade. Trata-se de uma condição com prevalência crescente no mundo e estima-se que, em 2025, haverá cinco milhões de casos no Brasil¹. O risco acumulado de desenvolver IC no decorrer

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca, diástole, cardiomegalia, ecocardiografia, complacência.

Correspondência: Meliza Goi Roscani •

R. Doutor José Augusto de Arruda Botelho, 70 - Jardim Maria Lu - 17203-030 - Jaú, SP - Brasil

E-mail: meliza10@cardiol.br, meliza10@hotmail.com

Artigo recebido em 27/07/09; revisado recebido em 04/09/09; aceito em 21/09/09.

de uma década é maior na população idosa do que em jovens². Portanto, nos idosos com sinais ou sintomas clássicos de IC, a intolerância aos esforços físicos frequentemente se deve ao aumento da pressão no átrio esquerdo, ainda que a fração de ejeção permaneça nos limites da normalidade. Essa condição corresponde à insuficiência cardíaca diastólica (ICD). A entidade vem sendo foco de discussão na última década e vários conceitos foram reformulados, justificando a presente revisão.

Terminologia

Existe controvérsia na literatura sobre qual a denominação mais apropriada para essa condição clínica “IC diastólica” ou “IC com função sistólica preservada”. Aqueles que defendem a denominação de IC com função sistólica preservada referem que essa forma mais descritiva evita confusão ou diagnóstico incorreto, tendo em vista que a disfunção diastólica está presente em quase todos os casos de IC³.

Os autores que defendem a denominação de IC diastólica referem que ao se especificar o termo “diastólica”, já se subentende que está sendo excluída disfunção sistólica significativa e o fenômeno congestivo é dependente da disfunção diastólica (DD). Referem também que o termo insuficiência cardíaca com função sistólica preservada não permite a distinção dos casos de valvopatia mitral em que a fração de ejeção (FE) é normal e a IC não se deve à disfunção diastólica⁴.

Atualmente, vários autores substituíram o termo função sistólica preservada por FE normal, entendendo que pacientes com IC diastólica podem ter algum grau de disfunção sistólica. Na literatura, essas denominações são utilizadas como sinônimas. Nesta revisão, preferencialmente, será utilizado o termo IC com FE normal, ou ICFEN, por ser mais descritivo.

Aspectos históricos e conceitos

Segundo Roelandt, a primeira associação entre relaxamento miocárdico e função ventricular foi descrita em 1923, por Yendell Handerson, o qual afirmou que o relaxamento miocárdico era tão importante quanto a contração⁵. Exemplificou que um paciente idoso, com relaxamento miocárdico retardado, poderia apresentar intolerância aos esforços físicos. Portanto, era descrito o que viria a se constituir a insuficiência cardíaca com FE normal (ICFEN).

No entanto, o conceito somente recebeu atenção nos anos 60⁶ e na década seguinte, com estudos associando a isquemia miocárdica com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE)^{7,8}.

Em 1984, Brutsaert descreveu sua teoria sobre o triplo controle do relaxamento miocárdico⁹, o qual dependeria da pré-carga, da inativação muscular e da uniformidade de inativação no tempo e no espaço.

Gaasch definiu o termo disfunção diastólica em 1994, como “incapacidade do coração de acomodar o volume de sangue durante a diástole com baixas pressões; o enchimento ventricular é retardado ou incompleto e a pressão atrial aumenta, causando congestão pulmonar ou sistêmica”¹⁰. Dez anos mais tarde, em 2004, o mesmo autor¹¹ redefiniu a entidade, escrevendo: “A disfunção diastólica pode ocorrer independente da FE ser normal ou reduzida. Se o paciente com FE normal desenvolve intolerância ao esforço, dispneia e congestão, é preciso usar o termo Insuficiência Cardíaca Diastólica.”

Pesquisadores argumentaram que a ICD seria, de fato, a manifestação clínica de disfunção sistólica transitória, secundária à isquemia ou hipertensão. Para refutar essa argumentação, Baicu e colaboradores avaliaram pacientes com diagnóstico de ICD e indivíduos sem disfunção ventricular por meio de manometria do VE associada ao cálculo do volume ventricular¹². Os pacientes com ICD apresentaram todos os índices de função sistólica global e de contratilidade miocárdica preservados. Os autores concluíram que, mesmo na presença de discretas alterações da função sistólica, o termo ICD é aplicável, tendo em vista a evidente contribuição da disfunção diastólica no quadro de IC.

Epidemiologia

Dentre os pacientes com a síndrome clínica de IC, a prevalência de ICFEN varia amplamente nos diferentes estudos, de 40%-71%, com média de 56%¹³. Essa variação se deve, provavelmente, à definição adotada para o termo “função sistólica preservada” e às características da população estudada, como idade, raça e prevalência de sexo feminino. Por exemplo, dois estudos publicados em 2000, um desenvolvido na população americana e outro na população europeia, utilizaram três categorias de função sistólica: preservada, discretamente reduzida e moderada ou gravemente reduzida. No entanto, no estudo americano a função sistólica foi considerada preservada se $FE \geq 0,50$ e correspondeu a 24% dos pacientes¹⁴; no estudo europeu a $FE \geq 0,45$ foi considerada preservada e correspondeu a 38% dos pacientes¹⁵. Outro aspecto é o fato de alguns estudos agruparem pacientes com FE normal ou discretamente reduzida¹⁶.

Com relação à idade, sabe-se que a prevalência da ICFEN está diretamente associada a essa variável⁴. Estudo populacional incluindo indivíduos com mais de 45 anos descreveu prevalência de IC igual a 2,6%. Desses indivíduos, 41% apresentavam FE maior que 0,50¹⁷. Resultados semelhantes foram encontrados em publicações posteriores¹⁸⁻²⁰. Em populações de idosos com mais de 70 anos, a prevalência pode ultrapassar 50%²¹. Finalmente, casuísticas de pacientes com IC e com predominância do sexo feminino podem apresentar taxas de FE preservada com frequências tão elevadas quanto 60%²².

Fisiopatologia

O enchimento ventricular na diástole é definido pelas características físicas da câmara, que estabelecem as relações entre pressão e volume. Essas características físicas são regidas pela complacência ventricular que descreve a razão entre uma dada variação de volume e sua correspondente variação de pressão²³⁻²⁷. Embora esses conceitos sejam aplicáveis aos dois ventrículos, será utilizado o ventrículo esquerdo como referência para facilitar a compreensão.

A complacência deve ser analisada, considerando-se um dado ventrículo, ao final do enchimento diastólico, após a contração atrial, quando todos os fenômenos ativos da diástole, teoricamente, já se completaram (Figura 1). Nesse momento particular do ciclo cardíaco, se o ventrículo opera em diferentes condições de carga, os pontos de associação pressão-volume descrevem uma curva característica no plano cartesiano, típica de uma função exponencial.

A primeira implicação clínica dessa característica é que em um dado ventrículo contendo pouco volume, aumentos adicionais expressivos de volumes são tolerados, sem variação da pressão. No entanto, após um certo limite, pequenos acréscimos de volume causam variações importantes da pressão diastólica. Isto é, um mesmo ventrículo pode apresentar complacência variável, dependendo do volume em que opera²⁵.

A segunda implicação é que ventrículos pequenos suportam volumes menores, enquanto grandes ventrículos podem conter volumes maiores com baixa pressão. A Figura 2 ilustra de forma esquemática os desvios da curva de complacência nas situações patológicas. Na hipertrofia

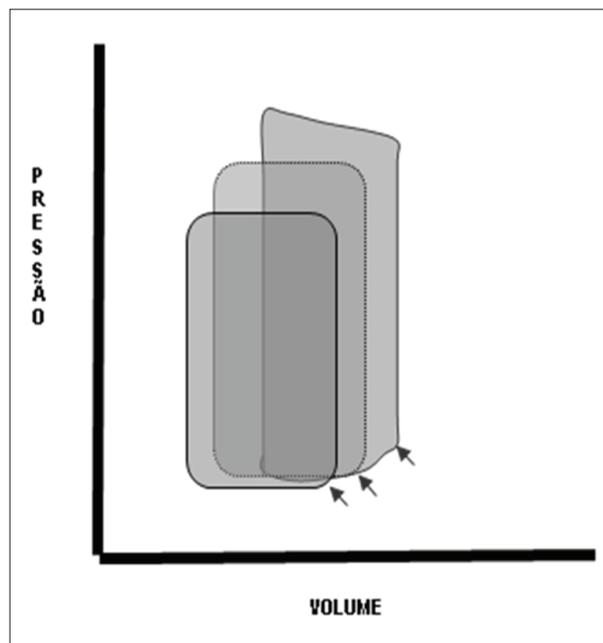


Fig. 1 - Representação esquemática de alças pressão-volume do ventrículo esquerdo ocorrendo em uma situação hipotética, em três diferentes condições de carga. As setas indicam os pontos dos diagramas correspondentes ao final da diástole. Esses pontos compõem a curva característica da complacência ventricular.

concêntrica, por exemplo, ocorrem variações mais acentuadas da pressão para uma dada variação de volume, mesmo dentro dos limites considerados normais. Nesses casos, o paciente é propenso a desenvolver congestão venosa, ainda que a FE esteja preservada. Ao contrário, nas câmaras dilatadas, quando a curva está desviada para a direita, a pressão diastólica atingirá valores elevados somente quando houver excesso de volume. É o que ocorre nas disfunções sistólicas, quando o volume residual na cavidade é aumentado^{23,25}.

A diástole compreende quatro fases: relaxamento isovolumétrico, enchimento ventricular rápido, diástase e contração atrial. Durante o relaxamento isovolumétrico, não há enchimento ventricular. A fase de enchimento rápido vai de 70% a 80% do enchimento ventricular total, em indivíduos normais e depende diretamente do gradiente de pressão atrioventricular. A diástase é a fase em que as pressões do átrio e do ventrículo estão praticamente iguais e o fluxo transvalvar mitral corresponde a apenas 5% do fluxo total. A diástase poderia ser entendida como a reserva funcional que garante o enchimento ventricular, apesar de variações da frequência cardíaca. Isto é, havendo taquicardia, o período a ser consumido seria a diástase. Assim, dentro de certos limites, o enchimento não seria prejudicado. A contração atrial contribui com 15% a 25% do volume diastólico e, em situações fisiológicas, cursa com a manutenção da pressão atrial média.

Nos limites fisiológicos de variação da frequência cardíaca, e considerando essas quatro fases da diástole, os fatores que afetam a complacência ventricular e estão associados a ICFEN são: rigidez passiva do miocárdio, geometria ventricular, força de contenção do pericárdio e interação entre os ventrículos.

Rigidez passiva miocárdica

Rigidez passiva do miocárdio também corresponde a uma

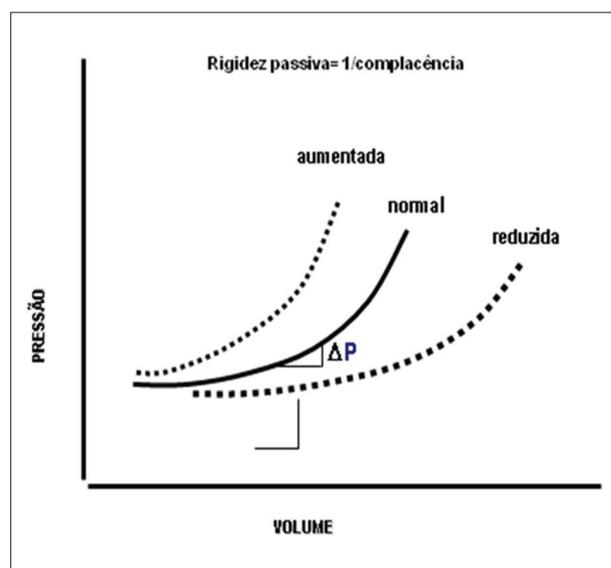


Fig. 2 - A curva exponencial típica da complacência ventricular desvia-se para a esquerda, quando a complacência está reduzida. Nos casos de complacência aumentada, o desvio ocorre para a direita. Para uma dada variação de volume ventricular, a pressão diastólica (P) aumenta em função da complacência. A rigidez passiva da câmara é a propriedade inversa à complacência.

propriedade mecânica e descreve a força necessária a ser aplicada ao músculo para produzir uma dada deformação. Portanto, segundo esse conceito físico, o miocárdio é considerado um material inerte, com característica física que depende intrinsecamente da sua composição e não do processo ativo do relaxamento²⁷.

Porém, biologicamente, o relaxamento alterado pode aumentar a rigidez passiva do miocárdio, na medida em que não se completa. Isto é, ao final da diástole, o músculo ainda parcialmente contraído, comporta-se como um material mais rígido. Outro aspecto relevante é o caso de relaxamento miocárdico apenas retardado. Teoricamente, essa alteração não deveria prejudicar a complacência ventricular e nem causar IC. No entanto, havendo taquicardia e supressão da diástase, o relaxamento mais lento pode se comportar como um relaxamento incompleto, e o enchimento ventricular ocorrerá com pressão elevada, podendo causar fenômenos congestivos. Essa é uma das explicações do porquê pacientes com ICFEN não toleram elevações da frequência cardíaca.

De modo simplificado, pode-se afirmar que a rigidez passiva miocárdica depende do relaxamento e da composição do músculo.

Relaxamento miocárdico

O relaxamento miocárdico requer gasto de energia e tem início durante a fase final da ejeção sistólica. Esse processo influencia principalmente as fases iniciais da diástole. Em corações normais, mesmo durante o exercício físico, o processo se completa nesse período. A liberação de catecolaminas acelera o relaxamento das fibras miocárdicas, mantendo a baixa pressão diastólica, apesar da taquicardia e do aumento do retorno venoso. É o relaxamento miocárdico que gera o gradiente de pressão entre o átrio esquerdo (AE) e o VE, sem elevação adicional da pressão atrial esquerda, prevenindo a congestão pulmonar²⁴.

O relaxamento depende principalmente da oferta de ATP e da homeostase do cálcio intracelular. A função inadequada de várias proteínas envolvidas na homeostase do cálcio também pode afetar profundamente o processo de relaxamento²⁸.

Nos casos de atraso no relaxamento do VE nos quais ainda há manutenção da pressão atrial esquerda, ocorre a diminuição do gradiente de pressão atrioventricular e o prolongamento do tempo de enchimento rápido. Como consequência, há redução do enchimento ventricular na fase inicial da diástole. Em estágios mais avançados, quando além das alterações do relaxamento miocárdico há redução da complacência ventricular, as pressões nas duas câmaras, átrio e ventrículo, crescem e os pacientes podem apresentar algum grau de intolerância aos esforços. Alterações mais graves, como o relaxamento incompleto e complacência reduzida, levam ao aumento da pressão diastólica, a um ponto de restringir o esvaziamento atrial. Nessa condição, em geral, há sinais típicos de IC esquerda, como dispneia aos pequenos esforços ou em repouso.

Composição do miocárdio

Os miócitos ocupam 70% do volume do músculo cardíaco. Além deles, existem os vasos, os fibroblastos e uma rede

fibrilar de colágeno, de estrutura bastante complexa. Embora o colágeno ocupe apenas de 4%-6% do volume do músculo, sua alta rigidez passiva, semelhante à do aço, faz com que pequenas variações em sua concentração produzam efeitos expressivos na rigidez passiva do miocárdio²⁹.

Nas agressões cardíacas, os fatores mecânicos levam à ativação secundária de fatores bioquímicos (ativação neuro-hormonal e liberação de citocinas pró-inflamatórias). Dentre os vários efeitos dessas modificações, estão a perda de miócitos, a produção de inibidores das metaloproteases tissulares pelo endotélio e a produção de colágeno e colagenases pelos fibroblastos. A interação desses fatores determina a concentração de colágeno no processo de remodelação miocárdica

Em se tratando de composição do miocárdio, não é só a alteração do colágeno que promove a disfunção diastólica. A hipertrofia miocárdica é outra variável de importância, que marca a evolução da agressão cardíaca inicial à insuficiência cardíaca e morte cardiovascular (CV). Nos casos de hipertrofia concêntrica, há redução da reserva coronariana e aumento do risco de isquemia miocárdica, independentemente da presença de doença aterosclerótica coronariana, causando os distúrbios de relaxamento já discutidos. A própria mudança da geometria do ventrículo poderá se constituir em fator independente de alteração da complacência e disfunção diastólica³⁰.

Geometria do ventrículo

A hipertrofia excêntrica (multiplicação em série dos sarcômeros) resulta em dilatação da câmara ventricular proporcionando maior tolerância ao volume que chega aos ventrículos. Nesse caso, os fenômenos congestivos somente aparecem quando o volume dentro da câmara excede determinado limite. Isto é, a congestão e a disfunção diastólica são secundárias à disfunção sistólica. É importante compreender que o ventrículo dilatado pode se comportar como câmara complacente, ainda que o miocárdio apresente concentração anormal de fibrose e rigidez passiva aumentada.

A câmara com geometria concêntrica tem comportamento diferente porque o ventrículo é mais propenso à disfunção diastólica, independentemente da presença ou da ausência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Do ponto de vista físico, é fácil entender que uma câmara de raio pequeno e com paredes grossas apresente maior resistência ao estiramento. No entanto, a mudança de geometria é mais complexa e extrapola a característica física. Geometria concêntrica está associada a mudanças metabólicas expressivas, ativação funcional e mudança do perfil de expressão gênica do músculo³¹. Todos esses fatores atuam sinergicamente no sentido de promover a disfunção miocárdica.

Força de contenção do pericárdio

O coração está contido dentro de uma estrutura rígida composta por colágeno que é o saco pericárdico. O pericárdio tem grande capacidade de adaptação em situações de dilatação crônica ventricular, quando há aumento de complacência.

Ao contrário, nas situações de dilatação aguda de qualquer dos ventrículos, como em alguns casos de insuficiência mitral e cor pulmonale, o aumento da pressão diastólica e a eventual

congestão pulmonar podem apresentar componente da força de contenção imposta pelo saco pericárdico.

Interação entre os ventrículos

Aumentos agudos do volume e da pressão de um dos ventrículos podem afetar a complacência do outro ventrículo. No entanto, essa interação é muito atenuada na ausência do pericárdio.

Apresentação clínica e diagnóstico

A apresentação clínica é semelhante à da insuficiência cardíaca sistólica. É descrito que, na ICFEN, o quadro de dispneia se instala mais agudamente e a resposta às intervenções também é mais rápida^{32,33}. Em estudo europeu que incluiu pacientes internados com IC, foi observado que a prevalência de ICFEN foi de 40%. Essa entidade foi associada de forma significativa e independente com o sexo feminino, idade avançada e presença de fibrilação atrial (FA). A insuficiência cardíaca sistólica foi associada com classe funcional (NYHA) mais avançada, cardiomegalia, presença de terceira bulha, edema agudo de pulmão e bloqueio de ramo esquerdo³². O Quadro 1 mostra as diferenças entre ICFEN e IC com FE reduzida.

A insuficiência cardíaca secundária à DD é entendida hoje como a entidade das comorbidades. Vários estudos mostraram que pacientes com ICFEN têm hipertensão arterial (HAS), isquemia miocárdica, diabetes melitus (DM), obesidade e

Quadro 1 - Principais características da ICFEN e IC com FE reduzida

	Fração de ejeção normal	Fração de ejeção reduzida
Epidemiologia		
Sexo feminino	+++	+
Idade > 65 anos	+++	+
Sintomas		
Dispneia	+++	+++
Angina	+++	+
Edema pulmonar agudo	+++	+
Sinais		
Terceira bulha	-	+++
Quarta bulha	+++	-
Sinais de hipervolemia	+++	++
Hipertensão arterial	+++	+
Fibrilação atrial	+++	++
Ecocardiograma		
Fração de ejeção < 45%-50%	-	+++
BNP		
> 1.000 pg/ml	+	+++
400 - 1.000 pg/ml	+++	+

Adaptado de Arq. Bras. Cardiol. 2009; 93(1 supl.1): 1-71.

disfunção tireoideana. A associação com doenças intrínsecas do coração é menos frequente^{34,35}.

Os índices capazes de quantificar diretamente a função diastólica são obtidos de forma invasiva. O primeiro deles é a constante de tau, medida largamente utilizada da taxa do relaxamento do ventrículo esquerdo^{36,37}. O segundo indicador direto é a medida da complacência ventricular, que requer o registro simultâneo da pressão e do volume da câmara¹². O ventrículo menos complacente é aquele que apresenta maior elevação da pressão para uma dada variação de volume. É claro que os dois índices são inviáveis para uso rotineiro na prática clínica.

Os marcadores disponíveis na prática clínica refletem, de fato, um conjunto de variáveis que indiretamente avaliam a função diastólica. Embora os indicadores mais utilizados para a avaliação da função diastólica sejam obtidos por meio do ecocardiograma, o diagnóstico deve seguir as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico de IC de qualquer etiologia³⁸. Isto é, diante da suspeita clínica de IC, faz-se necessária a realização do eletrocardiograma, RX de tórax e, se possível, a dosagem do BNP. Se forem detectadas alterações nesses exames laboratoriais, solicita-se o ecocardiograma que permitirá confirmar ou descartar o diagnóstico de ICFEN. Vale destacar, pela facilidade de obtenção do exame, que o RX de tórax, embora não específico, pode auxiliar na suspeição do diagnóstico. Isto é, diante de um caso de IC, a presença de cardiomegalia aumenta a chance de disfunção sistólica. Ao contrário, se a área cardíaca for normal, aumenta a probabilidade de ICFEN.

O ecocardiograma tem maior acurácia e permite o diagnóstico de alterações estruturais, como a hipertrofia e áreas de hipocinesias, frequentemente associadas com disfunção diastólica. A hipocinesia regional é fortemente sugestiva de isquemia miocárdica, com os efeitos deletérios sobre o relaxamento, explicando a associação. Além disso, o Doppler pulsátil permite a análise do fluxo diastólico transmitral, da qual derivam os índices primários de função e a estratificação da gravidade da disfunção³⁹. Como descrito anteriormente, esse fluxo depende do gradiente de pressão transvalvar. Em condições normais, esse gradiente é máximo imediatamente após a abertura da valva mitral, tendo em vista a plenitude de volume do átrio esquerdo e a baixa pressão intraventricular, devido ao relaxamento miocárdico e ao pequeno volume residual na câmara. Nesse momento, a velocidade de fluxo é máxima, constituindo a onda E.

Segue-se o período de gradiente transvalvar reduzido, com fluxo quase nulo (diástase). A contração atrial gera um novo gradiente e fluxo, correspondente à onda A. A razão E/A, um dos índices primários para o estudo da diástole, permanece 1 (Figura 3, A). Estando o relaxamento miocárdico prejudicado, há redução do gradiente transvalvar, no início da diástole, com diminuição da onda E. A consequência é o prejuízo do esvaziamento atrial; a contração atrial é mais vigorosa e a onda A cresce, reduzindo a razão E/A (Figura 3, B). Esse padrão de fluxo é característico de DD leve ou grau I. Havendo prejuízo adicional da função, a pressão no átrio esquerdo cresce, recompondo os gradientes de pressão transvalvar durante a diástole, ainda que em níveis maiores de pressão e na presença de sintoma de intolerância aos

esforços. Nesse estágio, a DD é de grau II ou moderado (Figura 3, C).

Nos pacientes em que a pressão diastólica do VE é alta suficiente para restringir o fluxo transvalvar durante a contração atrial, a pressão elevada do AE permite apenas um fluxo diastólico inicial de alta velocidade e curta duração, sendo a velocidade de fluxo no final da diástole marcadamente reduzida (Figura 3, D). Esse padrão, chamado de restritivo ou grau III, é grave e causa intolerância aos esforços leves. Quando a manobra de Valsalva não alivia essa alteração, define-se a DD grau IV, também grave. Os outros dois indicadores primários derivados do Doppler pulsátil são o tempo de desaceleração da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico.

A análise do fluxo nas veias pulmonares por meio do Doppler pulsátil permite a avaliação indireta da pressão atrial que, na ausência de valvopatia mitral, corresponde à pressão diastólica do VE. Resumidamente, as pressões normais no AE permitem fluxo constante a partir das veias pulmonares, exceto durante a contração atrial, quando há pequeno fluxo reverso. Quando esse padrão se altera, é possível diagnosticar disfunção diastólica.

Mais recentemente, foram incluídos na avaliação da função diastólica outros índices valiosos, como as medidas da velocidade de movimentação do tecido anular mitral (Doppler tissular) e a estimativa do volume e da fração de esvaziamento do AE. Atualmente, essas variáveis, juntamente com a avaliação do volume ventricular e da massa miocárdica, são consideradas fundamentais para a definição do diagnóstico e da estratificação de gravidade da ICFEN^{15,39}. É importante ressaltar que as recomendações europeia, americana e brasileira sobre esse tema incorporaram as alterações fisiológicas próprias do envelhecimento nos valores dos índices primários e daqueles derivados do Doppler tissular^{14,15,38}. Com isso, a acurácia do método em identificar indivíduos de maior risco deverá ser melhorada.

Um aspecto relevante a ser considerado pelo clínico que assiste o paciente com ICFEN é a labilidade de vários índices de função diastólica em relação à atividade física. Uma vez que os exames são efetuados com os pacientes em repouso, pode haver discrepância entre a intensidade da dispneia de esforço e o resultado da estratificação do grau da DD. Nesses casos, a avaliação ecocardiográfica pode ser realizada imediatamente após esforço físico³⁹. A discussão detalhada e técnica sobre esses indicadores interessa mais ao especialista em ecocardiografia e não é o foco da presente revisão. Entretanto, é preciso reforçar o fato de que permanece em debate na literatura a confiabilidade dos índices não invasivos, especialmente a razão velocidade de fluxo/velocidade de movimentação do anel mitral, para estimar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo⁴⁰⁻⁴².

O diagnóstico definitivo de disfunção diastólica requer três critérios segundo o conceito atual¹⁵: dois maiores e um confirmatório. A evidência inequívoca de DD e a evidência objetiva de função sistólica preservada (FE maior que 0,50 nas 72h de agudização da IC) constituem critérios maiores. A evidência objetiva de ICD constitui critério confirmatório. A avaliação objetiva de DD poderia ser derivada do

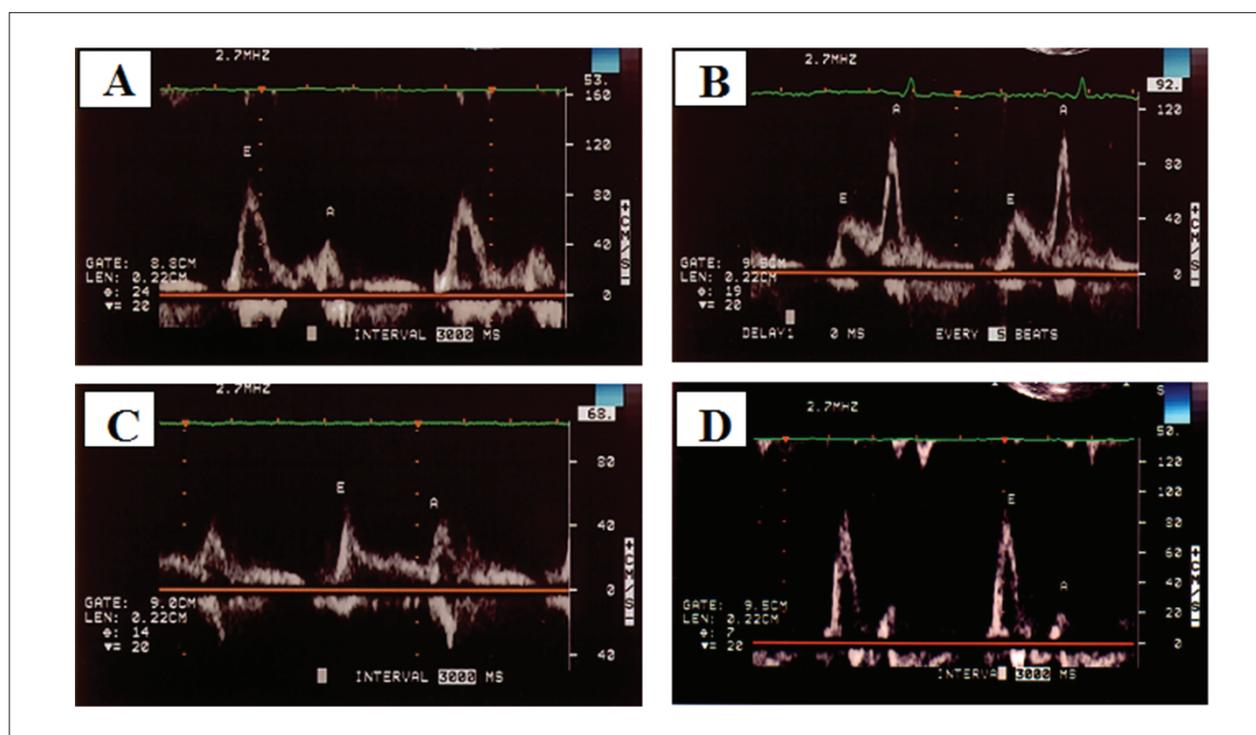


Fig. 3 - Fluxo diastólico transvalvar mitral, registrado por meio do doppler pulsado em indivíduo normal (A) e na presença de disfunção diastólica grau I (B), grau II (C) ou grau III (D).

ecocardiograma, segundo Paulus e cols.¹⁵, ou de medida direta invasiva, segundo Vasan e Levy⁴³.

Em 2001, Zile e cols.⁴⁴ avaliaram, por meio de cateterismo cardíaco, a função diastólica de pacientes com ICD e verificaram que todos apresentavam DD. Zile e cols.⁴⁴ questionaram a necessidade desse terceiro critério. Em 2005, Yturralde e Gaasch⁴⁵ propuseram que os dois primeiros critérios fossem considerados maiores, desde que o tamanho do VE fosse normal e que o terceiro critério fosse apenas confirmatório, associado à presença de HVE e AE aumentado, na ausência de valvopatia mitral e FA⁴⁵.

De fato, esses sinais indiretos estão sendo valorizados como marcadores de DD. Pritchett e cols.⁴⁶ utilizaram os valores de volume AE em mais de 2.000 indivíduos, com idade igual ou superior a 45 anos, incluídos no Estudo do Condado de Olmsted, e observaram que essa variável tem valor prognóstico na predição de mortalidade em 5 anos⁴⁶. Lester e cols.⁴⁷ defenderam a posição de que o volume do AE estaria para a DD como a hemoglobina glicosilada está para o DM.

No entanto, podem ocorrer muitas dificuldades no diagnóstico, como a impossibilidade de se obter o ecocardiograma, ou sintomas inespecíficos e sinais pouco evidentes. Frequentemente, os pacientes têm doença pulmonar associada ou são obesos; são idosos com várias comorbidades ou com dificuldades de comunicação. Enfim, existe uma série de circunstâncias clínicas que impede a associação direta entre uma queixa de limitação física ou dispnéia com o diagnóstico de IC.

Nesses casos, um marcador laboratorial que se apresenta e que pode ser útil é o nível plasmático do BNP (*brain natriuretic*

factor). Esse peptídeo natriurético é estocado no miocárdio ventricular, sendo liberado quando a parede sofre estiramento. Apresenta menor influência das variações da pressão no átrio e, por isso, reflete melhor disfunção ventricular do que o peptídeo natriurético atrial.

Muitos estudos mostraram a utilidade do BNP como marcador diagnóstico e prognóstico na IC sistólica^{48,49}. Na IC diastólica, as evidências não são tão contundentes, mas começam a aparecer. O nível de BNP com maior acurácia para detectar disfunção diastólica é 60-90 pg/ml⁵⁰. Além disso, o nível de BNP é tanto maior quanto mais grave a disfunção e cresce ainda mais na presença de sinais clínicos de IC. O consenso atual entende que o BNP ainda é mais importante para descartar a origem cardíaca em pacientes atendidos com dispnéia em repouso³⁸.

Tratamento

Poucos estudos avaliaram desfechos clínicos em pacientes com ICD e que foram tratados com diferentes classes de drogas. E o fato é que nenhum deles mostrou mudança na história natural da síndrome.

O primeiro grande estudo, e bem conhecido, foi o CHARM-preserved⁵¹, publicado em 2003 e destinado a avaliar o efeito do candesartan em 3.025 pacientes com IC e FE maior do que 40%. A população que compunha o estudo era predominantemente masculina e com faixa etária inferior a que mais apresenta ICD. Nesse estudo, não houve redução da mortalidade, embora o número de internações por IC tenha sido significativamente menor.

O estudo PEP-CHF⁵² incluiu pacientes mais idosos, com idade acima de 70 anos e FE > 45%, e falhou em mostrar redução na mortalidade com o uso prolongado de perindopril. Outros estudos também não evidenciaram efeitos relevantes com o uso do nebivolol⁵³ e com digoxina⁵⁴. Recentemente, o estudo I PRESERVED, incluindo pacientes com mais de 60 anos e FE > 60%, mostrou que o iberartan não diminuiu o risco do desfecho composto morte e hospitalização por causa cardiovascular⁵⁵. O estudo TOPCAT, com término previsto para 2011, pretende avaliar os efeitos da espironolactona nos desfechos clínicos de 4.500 pacientes com função sistólica preservada.

Nesse contexto, atualmente os objetivos principais no tratamento da ICFEN são controlar os sintomas pela redução da congestão venosa e da frequência cardíaca. O controle do ritmo também é considerado válido em pacientes selecionados, seja por meio de cardioversão elétrica e/ou química, ou marca-passo sequencial.

Outras metas a serem atingidas são os controles das comorbidades associadas com DD, como tratamento da isquemia miocárdica e da HAS, prevenção e reversão da hipertrofia ventricular esquerda, atenuação ou prevenção de fibrose miocárdica.

É preciso lembrar que esses pacientes com DD são tipicamente idosos e com cavidade ventricular de tamanho normal. Portanto, medidas como diuréticos e vasodilatadores podem ter efeito desproporcional na PA. Os cuidados específicos incluem a monitoração da pressão arterial, da função renal e de sinais de hipofluxo cerebral. Incluem também estimular a aderência ao tratamento e mudanças de hábitos de vida (alimentação, atividade física e tabagismo, principalmente), tendo em vista que esses pacientes são medicados simultaneamente com várias classes de drogas.

Em idosos, a conduta deve obedecer a alguns critérios especiais. Orienta-se iniciar com uma classe de droga e ir adicionando outras classes, sempre uma por vez. Não existem evidências de que a dose alvo de cada classe deva ser atingida, como ocorre na IC sistólica.

Assim, recomenda-se:

- Iniciar diuréticos e betabloqueadores com cautela;

- Se a IC persistir, adicionar inibidor de enzima de conversão da angiotensina (IECA), ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), se houver intolerância a IECA;

- Adicionar dinitrato de isossorbida e hidralazina, se necessário;

- Adicionar antagonistas dos canais de cálcio, se necessário;

- Evitar o uso de digitálicos, na ausência de FA.

O Quadro 2 resume as principais opções terapêuticas e respectivos níveis de evidência nos casos de ICFEN, segundo a III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica³⁸. Observar que os níveis de evidência para cada opção terapêutica ainda não são elevados. Portanto, nesses pacientes, é importante a individualização do tratamento.

Prognóstico

Estudo de pacientes com ICFEN mostrou que a sobrevida em 1, 3 e 5 anos foi, respectivamente, 84%, 67% e 51%³². Em outro estudo, o impacto da gravidade da DD foi avaliado em 2.042 adultos com mais de 45 anos, sendo 95% assintomáticos. Observou-se que a mortalidade foi significativamente maior naqueles com ecocardiograma evidenciando DD graus II e III¹⁷. Esses resultados foram semelhantes aos descritos por Pritchett e cols.⁴⁶. Além disso, esses autores observaram que o volume do AE apresentou valor prognóstico semelhante ao da gravidade da DD. Em pacientes com insuficiência coronariana crônica, a mortalidade cardiovascular em três anos foi significativamente maior (6%) nos casos com DD moderada ou grave, quando comparados com alteração leve (3,6%) ou diástole normal (1,1%)⁵⁶.

Jones e cols.³⁴ avaliaram a mortalidade em três anos de uma coorte de quase 1.000 pacientes com ICFEN e FE > 0,45, participantes do ensaio clínico DIG. Dentre 18 variáveis analisadas, as que se associaram com morte foram: filtração glomerular, classe funcional de NYHA, sexo masculino, idade avançada, índice cardiorácico, presença de DM, necessidade de vasodilatadores ou de diuréticos. Em função dessas variáveis, os pacientes receberam escores de risco e aqueles com os maiores escores (quartil 75) apresentaram mortalidade de 50% no período. Portanto, o

Quadro 2 - Orientações para tratamento de pacientes com ICFEN

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
Classe I	Controle da HAS	C
	Controle da frequência cardíaca em pacientes com FA	C
	Diuréticos para controle da congestão pulmonar ou periférica	B
Classe IIa	Revascularização miocárdica em pacientes com doença arterial coronária com tratamento clínico otimizado e isquemia sintomática ou demonstrada em teste de provocação e com efeitos adversos na função cardíaca	C
	Restauração e manutenção do ritmo sinusal em pacientes com FA para melhora dos sintomas	C
	Uso de BB, IECA, BRA no controle da ICFEN, independentemente da presença de HAS ou isquemia	B
Classe IIb	Uso de ACC no controle da ICFEN, independentemente da presença de HAS ou isquemia	C
Classe III	Uso de digital para minimizar sintomas de ICFEN	C

ICFEN - insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; HAS - hipertensão arterial sistêmica; FA - fibrilação atrial; BB - betabloqueador; IECA - inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueador do receptor de angiotensina; ACC - antagonistas dos canais de cálcio. Arq. Bras. Cardiol. 2009; 93(1 supl.1): 1-71.

paciente com ICFEN precisa ser avaliado por meio de um conjunto amplo de variáveis clínicas e laboratoriais, que extrapolam a definição do grau da disfunção ou de outras variáveis ecocardiográficas.

Perspectivas

Finalmente, um aspecto que está ganhando novamente espaço na literatura é o questionamento sobre o papel da disfunção sistólica nos quadros de ICFEN. No estudo de Yu e cols., incluindo pacientes normais e pacientes com DD ou IC sistólica, mostrou-se que o índice função sistólica avaliado pelo Doppler tissular reduzia progressivamente a medida que piorava o grau de disfunção diastólica⁵⁷. Esse resultado sugere que pacientes com DD também têm disfunção sistólica, ainda que sem manifestação clínica ou com a FE preservada.

Outro estudo que utilizou a análise da função ventricular por meio do *strain rate*, identificou associação direta entre pico de contração e pico de relaxamento, em indivíduos normais ou com diferentes cardiopatias, sugerindo a interdependência das duas fases do ciclo cardíaco⁵⁸.

Um estudo mais recente, realizado por Yu e cols.⁵⁹, analisou 56 pacientes com ICFEN e evidenciou que vários índices ecocardiográficos de função sistólica, obtidos

em repouso, eram significativamente menores quando comparados a 27 indivíduos saudáveis⁵⁹. Além disso, no grupo com ICFEN, esses índices não aumentavam no exercício. Esse estudo reforça a hipótese de que a ICFEN não é uma desordem envolvendo, apenas, a diástole, mesmo que a FE seja preservada. Também oferece subsídios para a afirmativa de Lester e cols.⁴⁷: “Talvez, em um futuro próximo, disfunção sistólica e disfunção diastólica não serão interpretadas clinicamente como termos dicotômicos. Serão entendidas, simplesmente, como disfunção cardíaca.”

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. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de saúde. [Acesso em 2009 fev. 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
2. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22 (Suppl A): 6A-13A.
3. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007; 93: 155-8.
4. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. *Circulation*. 2002; 105: 1503-8.
5. Roelandt JRTC. On-invasive assessment of left ventricular diastolic (dys) function and filling pressure. *Heart Views*. 2001; 2 (3): September-November.
6. Parmley WW, Brutsaert DL, Sonnenblick EH. Effects of altered loading on contractile events in isolated cat papillary muscle. *Circ Res*. 1969; 24 (4): 521-32.
7. Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 1979; 13 (9): 514-22.
8. Dodek A, Kassebaum DG, Bristow JD. Pulmonary edema in coronary-artery disease without cardiomegaly: paradox of the stiff heart. *N Engl J Med*. 1972; 286: 1347-50.
9. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation*. 1984; 69: 190-6.
10. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA*. 1994; 27: 1276-80.
11. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*. 2004; 55: 373-94.
12. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005; 111: 2306-12.
13. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1948-55.
14. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 381-96.
15. Paulus WJ, Tschope C, 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.
16. Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Held P, McMurray J, Michelson E, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362: 759-66.
17. Redfield MM, Jacobsen SJ, 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: 194-202.
18. 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 Eng J Med*. 2006; 355: 251-9.
19. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004; 25 (14): 1214-20.
20. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail*. 2004; 10: 49-54.
21. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiol Rev*. 2006; 14 (3): 108-24.
22. 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: 132-7.
23. Kass DA, Bronzwaer JC, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic

- dysfunction in heart failure? *Circ Res.* 2004; 94 (12): 1533-42.
24. Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H1203-H1208.
 25. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H501-H512.
 26. De Stefano LM, Matsubara LS, Matsubara BB. Myocardial dysfunction with increased ventricular compliance in volume overload hypertrophy. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 784-9.
 27. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen CJ, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation.* 2005; 111: 774-81.
 28. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, Marks AR. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation regulates the cardiac ryanodine receptor. *Circ Res.* 2004; 94: e61-e70.
 29. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279: H1534-H1539.
 30. Hein S, Amon E, Kostin S, Schönburg M, Elässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation.* 2003; 107: 984-91.
 31. Matsubara LS, Narikawa S, Ferreira ALA, Paiva SAR, Zornoff LAM, Matsubara BB. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 126-30.
 32. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart.* 2005; 91: 489-94.
 33. 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 Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 76-84.
 34. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1025-9.
 35. Bhatia RS, Tu JV, 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: 260-9.
 36. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, Naito J, Mano T, Kondo H, et al. Noninvasive assessment of LV relaxation using continuous wave Doppler aortic regurgitant velocity curve: its comparative value to the mitral regurgitation method. *Circulation.* 1995; 91: 192-200.
 37. Honda Y, Yokota Y, Yokoyama M. Evaluation of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of aortic regurgitation: noninvasive measurement of left ventricular negative dp/dt and time constant. *Clin Cardiol.* 1996; 19: 709-15.
 38. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93: 1-71.
 39. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22 (2): 107-33.
 40. Mesquita ET, Jorge AJL. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal - novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (2): 180-7.
 41. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation.* 2009; 120 (9): 802-9.
 42. Tshöpe C, Paulus. 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.
 43. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diastolic criteria. *Circulation.* 2000; 101: 2118-21.
 44. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation.* 2001; 104: 779-82.
 45. Yturralde FR, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005; 47: 314-9.
 46. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield M. Diastolic dysfunction and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 87-92.
 47. Lester SJ, Tajik J, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 679-89.
 48. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest.* 1998; 21 (3): 170-9.
 49. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation.* 1996; 93 (11): 1963-9.
 50. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001; 111: 274-9.
 51. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray J, 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.
 52. 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: 2238-45.
 53. Shibata MC, Flather MD, Böhm M, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, et al. Study of the effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol.* 2002; 86: 77-85.
 54. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects on digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006; 114: 397-403.
 55. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1-12.
 56. Ren X, Ristow B, Na B, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognosis of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction ambulatory patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 1643-7.
 57. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SWL. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failures and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002; 105: 1195-201.
 58. Takamura T, Dohi K, Fujimoto N, Kurita T, Kato S. Coupling of left ventricular relaxation to systolic contraction in normal, hypertrophied and dilated myocardium quantified by speckel-tracking global strain and strain rate imaging. *Circulation.* 2007; 116: 708-9.
 59. Yu TT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 36-46.