

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal: estado da arte

Artigo de
Atualização

Heart Failure with Normal Ejection Fraction: state of the art

Antonio José Lagoeiro Jorge¹, Evandro Tinoco Mesquita²

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN) é uma síndrome clínica comum associada à elevada morbimortalidade. ICFEN e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) apresentam diferentes aspectos em relação à fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. As medidas terapêuticas atuais para a ICFEN buscam aliviar os sintomas e tratar as comorbidades associadas, já que a falta de grandes estudos randomizados limita uma abordagem mais efetiva no tratamento dessa síndrome. O objetivo desse artigo é apresentar uma visão contemporânea da fisiopatologia e do diagnóstico baseado na Diretriz Européia de como diagnosticar a ICFEN, e nas últimas evidências disponíveis em relação ao tratamento que permita ao generalista e ao cardiologista uma compreensão melhor da ICFEN.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Disfunção diastólica, Fração de ejeção normal, Tratamento, Diagnóstico

Abstract

Heart failure with normal ejection fraction (HFNEF) is a common clinical syndrome associated with high morbidity and mortality. HFNEF and heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) present different aspects in terms of physiopathology, diagnosis and treatment. The current therapeutic measures for HFNEF strive to relieve the symptoms and treat associated comorbidities, as the lack of major randomized studies hampers a more effective approach to the treatment of this syndrome. This paper presents a contemporary overview of the physiopathology and diagnosis based on the European Guideline for diagnosing HFNEF and the latest evidence on treatment, which allows general practitioners and cardiologists to understand HFNEF better.

Keywords: Heart failure, Diastolic dysfunction, Normal ejection fraction, Treatment, Diagnosis

Introdução

A Organização Mundial de Saúde estima em 20 milhões o número de pessoas com insuficiência cardíaca (IC) no mundo, sendo que com o aumento da perspectiva de vida da população esse número tende a crescer nas próximas décadas. Pode-se então afirmar que há atualmente uma epidemia de IC evidenciada pelo aumento do número de hospitalizações, do número de mortes atribuídas e dos custos associados ao tratamento para IC¹. Acresce que uma significativa proporção desses pacientes tem a função sistólica normal quando avaliados pela fração

de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e são classificados como ICFEN².

Moutinho et al. observaram uma prevalência de ICFEN de 64,2% em uma população de pacientes atendidos no Programa Médico de Família em Niterói (RJ), com sinais e sintomas de IC³.

Owan et al.⁴ mostraram uma prevalência de ICFEN de 47% e, apesar de a taxa de sobrevivência ter sido maior entre pacientes com ICFEN, os portadores de ICFER tiveram um aumento da probabilidade de sobrevivência durante o período do estudo. O prognóstico de ICFEN

¹ Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Ciências Cardiovasculares - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

² Hospital Universitário Antonio Pedro - Universidade Federal Fluminense (UFF) - Niterói (RJ), Brasil

como o de ICFER é ruim. Nos pacientes hospitalizados, a mortalidade é semelhante nos dois grupos e é provável que qualquer diferença observada favorecendo ICFEN se torna insignificante após três meses da alta hospitalar⁵.

A mortalidade na ICFEN permanece elevada porque as causas de morte não são completamente definidas. Há uma lacuna no conhecimento na causa específica da morte na ICFEN, que começa a ser entendida com os últimos estudos⁶. Sabe-se que indivíduos com IC apresentam alta mortalidade independente de serem classificados em ICFEN ou ICFER, porém pacientes com ICFEN apresentam menor prevalência de comorbidades cardiovasculares. A morte na ICFEN está mais associada a causas não-cardíacas, como doenças pulmonares e neoplasias (Figura 1)⁶. Esses achados realçam a heterogeneidade da IC, tendo implicações no desenho e na interpretação de estudos de intervenção para reduzir a mortalidade, principalmente em ICFEN⁶.

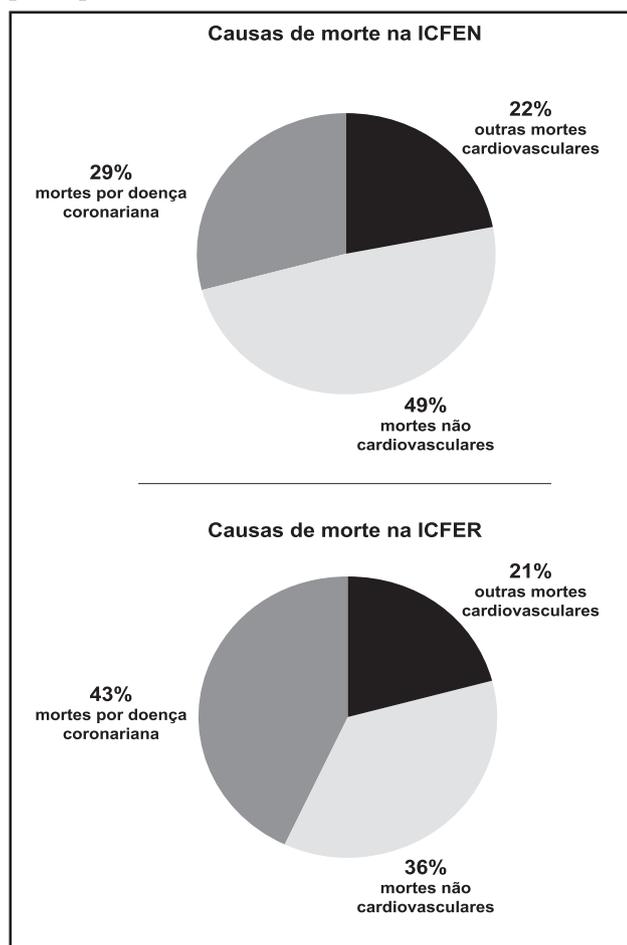


Figura 1
Causas de morte na insuficiência cardíaca: comparação entre ICFEN e ICFER

Maior incidência de morte cardiovascular em pacientes com ICFER do que em ICFEN.

Adaptado de Henkel D, et al. 2008⁶.

Fisiopatologia

A IC é uma síndrome que apresenta sinais e sintomas de diminuição de perfusão tecidual e aumento de líquido tecidual (congestão), com alterações da função cardíaca sistólica e diastólica. Quando a anormalidade da função diastólica é predominante e as alterações da função da bomba hemodinâmica estão levemente alteradas (FEVE preservada), essa síndrome é denominada de ICFEN⁷. As alterações na função diastólica são causadas por uma piora do relaxamento ventricular e/ou um aumento da rigidez ventricular e pode resultar em altas pressões de enchimento em repouso e durante o exercício, causando a dispnéia de esforço.

A distinção entre ICFEN e ICFER é baseada na medida da FEVE (bomba hemodinâmica) feita pelo ecoDopplercardiograma. Isso criou, no início, a impressão de que pacientes com ICFEN têm apenas alterações na função diastólica com função sistólica preservada⁷.

A medida da velocidade do anel mitral pelo EDT durante a diástole tem sido proposto como um novo método para a avaliação da função cardíaca. Na sístole, o encurtamento do eixo longitudinal do VE é avaliado pelo movimento do anel mitral em direção à ponta do VE(S'). Na diástole, o anel mitral ascende em dois estágios: o movimento no início da diástole (primeiro estágio) pode refletir a velocidade de relaxamento do VE(E') e o movimento do final da diástole (segundo estágio) reflete a contração atrial (A') (Figura 2). O EDT fornece então o perfil de velocidade desses três movimentos e a grande vantagem da medida desses movimentos é que eles não são carga-dependente como o fluxo transmitral⁸.

Existem diferenças estruturais e funcionais entre ICFEN e ICFER (Quadro 1), sendo as principais o aumento do volume do VE e a mudança de sua forma,

Quadro 1
Comparações 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 Little WC, 2008³⁵.

ICFEN=insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
ICFER= insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
VE=ventrículo esquerdo

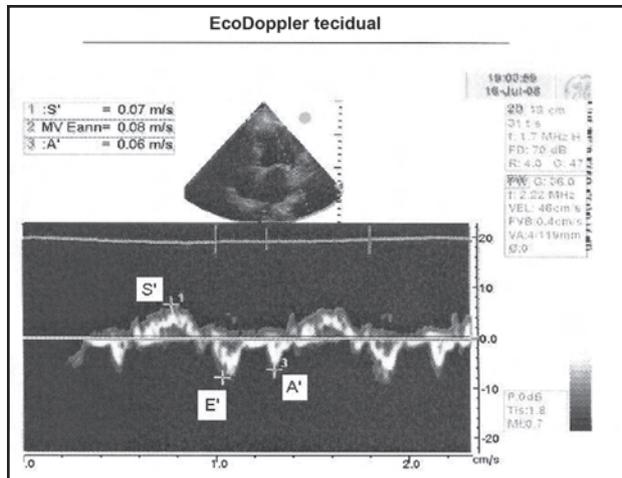


Figura 2
Velocidade miocárdica pelo ecoDoppler tecidual
S'=velocidade miocárdica na sístole
E'=velocidade miocárdica no início da diástole
A'=velocidade miocárdica no final da diástole (contração atrial)

devido ao processo de remodelamento que é mais acentuado nos pacientes com ICFER do que nos pacientes com ICFEN⁹.

O reconhecimento da importância da caracterização de comorbidades no desenvolvimento e progressão da IC levou o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association* a classificar pacientes em risco para IC como hipertensos e diabéticos em estágio A de IC, reconhecendo que mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural aparente, eles têm alto risco para o desenvolvimento de IC¹⁰ (Figura 3)¹¹.

Pacientes com hipertensão arterial e diabetes têm mais anormalidades do relaxamento do VE do que pacientes que apresentam essas condições isoladamente. Efeitos sinérgicos da ativação neuro-hormonal e do estresse oxidativo podem promover apoptose de células cardíacas, iniciando um processo subclínico de hipertrofia compensatória¹².

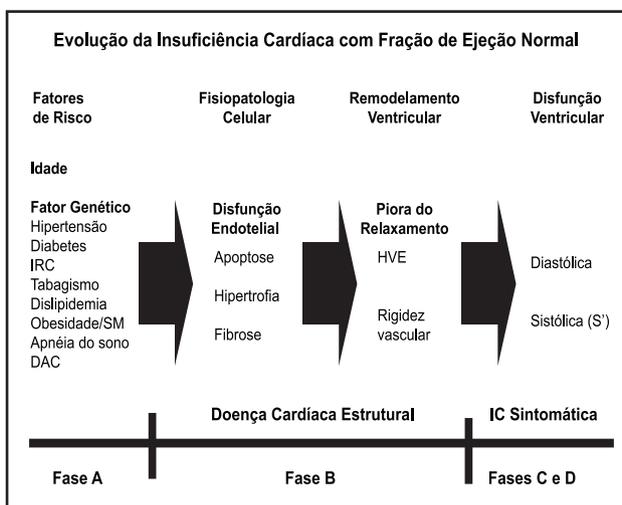


Figura 3
Fases da insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
Fase A = fase pré-insuficiência cardíaca
Fase B = doença cardíaca estrutural, porém sem sintomas de IC – período de latência
Fases C e D = insuficiência cardíaca instalada
IRC=insuficiência renal crônica; HVE=hipertrofia do ventrículo esquerdo; DAC=doença arterial coronariana; SM=síndrome metabólica; S'=velocidade miocárdica na sístole
AHA/ACC - Fases da Insuficiência Cardíaca
Adaptado de Schocken DD, et al.¹¹

Diagnóstico

Em lugar de uma única entidade fisiopatológica distinta, a ICFEN é uma síndrome clínica que sobrepõe uma grande gama de problemas cardiovasculares heterogêneos com fisiopatologia variável, que inclui hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, pericardiopatia, valvulopatia cardíaca, miocardiopatia restritiva ou hipertrófica, doença cardíaca infiltrativa, cardiopatia isquêmica, diabetes e insuficiência renal. Quando nenhuma dessas condições se encontra presente, o início dos sintomas de ICFEN está intimamente ligado às anormalidades progressivas da função diastólica que reflete os efeitos ao longo do tempo, da idade e da hipertensão arterial sobre o miocárdio¹³.

O método padrão-ouro para identificar a disfunção diastólica é a medida direta das pressões do VE pela cateterização cardíaca. Por ser um procedimento invasivo, não é possível que todos os pacientes com suspeita clínica de ICFEN sejam submetidos ao procedimento.

Em 2007, a Sociedade Européia de Cardiologia (SEC) publicou uma diretriz para diagnosticar e excluir a ICFEN¹⁴, propondo critérios diagnósticos centrados em parâmetros obtidos pelo EDT, em que se destaca a medida da relação E/E' que reflete a pressão do átrio esquerdo (PAE)¹⁵.

A diretriz da SEC estabelece três critérios obrigatórios para diagnóstico de ICFEN (Figura 4): presença de

sinais e/ou sintomas de IC; FEVE $\geq 50\%$, na presença de um VE não dilatado - volume diastólico final do VE indexado (VDF-I) $< 97 \text{ml/m}^2$; presença de disfunção diastólica.

A escolha do ponto de corte do valor da FEVE para separar ICFEN de ICFER permanece arbitrária. A Diretriz da SEC estabeleceu o valor de FEVE $\geq 50\%$, sendo necessária uma avaliação de acordo com as recentes recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Sociedade Européia de Ecocardiografia¹⁴.

A presença de FEVE normal necessita estar associada com medidas do volume ventricular, por isso o VDF, que deve ser indexado à superfície corporal, não pode exceder 97ml/m^2 para o diagnóstico de ICFEN.

EcoDopplercardiograma convencional, Doppler tecidual e peptídeos natriuréticos (BNP/Pró-BNP) são ferramentas que auxiliam na avaliação da função diastólica e devem ser utilizadas para classificar a disfunção diastólica e auxiliar no diagnóstico de ICFEN.

Doppler tecidual oferece informações adicionais que ajudam a quantificar a função diastólica do VE. Com o EDT, podem-se obter velocidades em múltiplos segmentos do miocárdico. A medida pelo EDT da onda E', que é a velocidade miocárdica no início da diástole (Figura 2), mostrou ser um parâmetro mais adequado da avaliação do relaxamento do VE sem influência da idade e da carga. A relação entre a onda E e a onda E' (E/E') seria um substituto confiável da pressão do átrio esquerdo¹⁶.

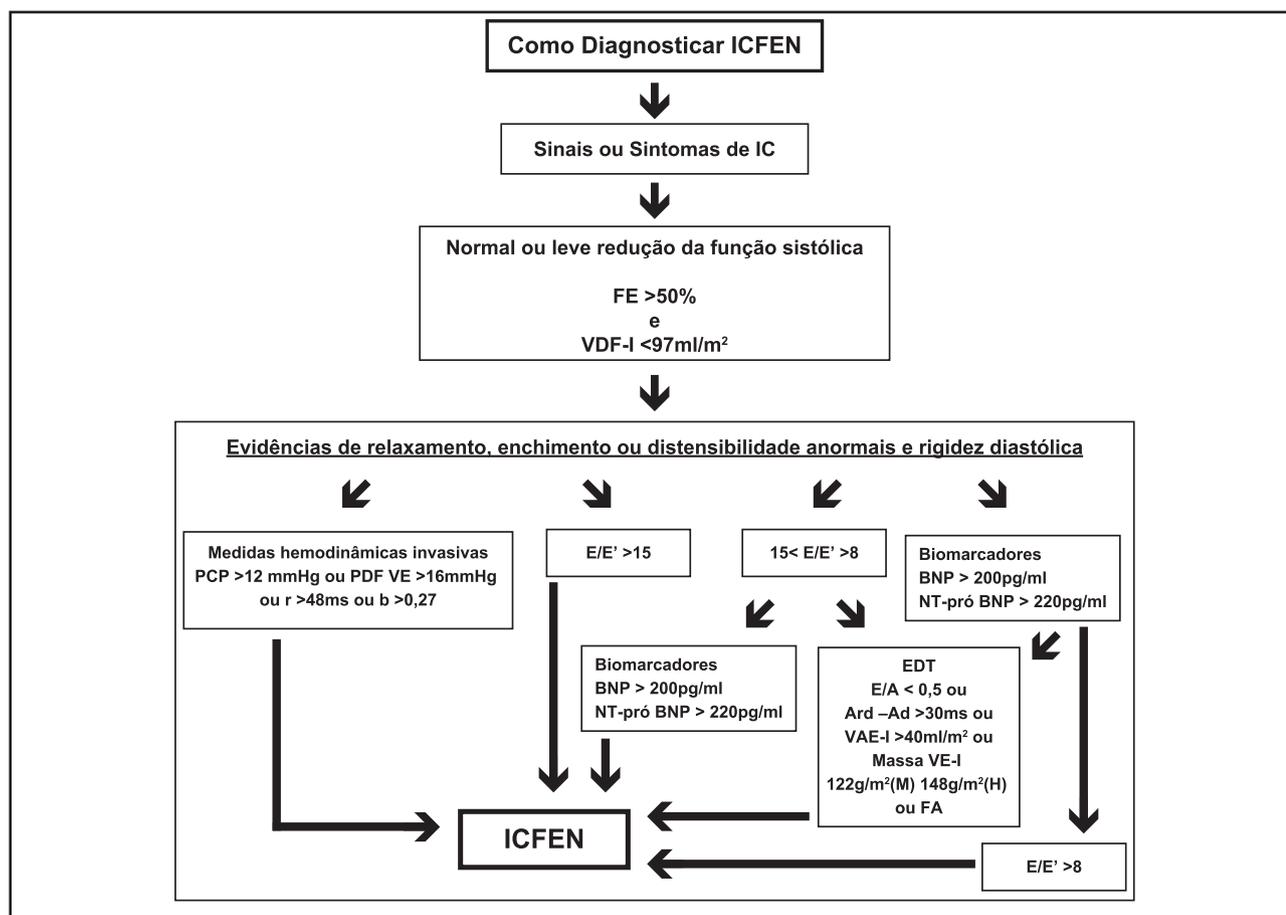


Figura 4

Como diagnosticar ICFEN

ICFEN=insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; 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; E=velocidade do fluxo transmitral no início da diástole; E'=velocidade de estiramento no início da diástole; BNP=peptídeo natriurético do tipo B; E/A=índice de velocidade do 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

Adaptado de Paulus WJ, et al. 2007¹⁴

Quando $E/E' > 15$, as pressões de enchimento do VE estão elevadas e o diagnóstico de ICFEN deve ser considerado¹⁴. Se a relação $E/E' < 8$, pode-se excluir ICFEN e outras causas devem ser investigadas para explicar os sintomas do paciente¹⁴. Quando a relação encontra-se entre 8 e 15 pode sugerir aumento da pressão do átrio esquerdo, mas outros parâmetros devem ser usados para confirmar o diagnóstico¹⁴. Parâmetros obtidos pelo ecocardiograma tradicional como VAE-I $\geq 40 \text{ ml/m}^2$, relação $E/A < 0,5$; massa de VE indexada $\geq 122 \text{ g/m}^2$ para mulheres e $\geq 149 \text{ g/m}^2$ para homens e o fluxo na veia pulmonar na contração atrial - Ard-Ad $> 30 \text{ ms}$ confirmam o diagnóstico¹⁴. A presença de fibrilação atrial no eletrocardiograma com uma relação E/E' entre 8 e 15 também pode ser usada para confirmar o diagnóstico de ICFEN¹⁴.

Em pacientes com ICFEN, valores de peptídeo natriurético têm correlação com índices que avaliam o relaxamento diastólico precoce e tardio do VE. Valores elevados foram observados em pacientes com relaxamento atrasado ou alterado¹⁴.

Como os níveis de peptídeo natriurético podem sofrer influências de diversas condições (septicemia, insuficiência hepática, insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade) um valor elevado de peptídeo natriurético não oferece evidências suficientes para o diagnóstico de disfunção diastólica e requer exames adicionais. Para o diagnóstico de ICFEN, um alto valor preditivo positivo foi determinado quando da escolha do ponto de corte do peptídeo natriurético (200 pg/mL). Para a exclusão de ICFEN, um alto valor preditivo negativo foi estabelecido para o ponto de corte do peptídeo natriurético ($< 100 \text{ pg/mL}$)¹⁴.

Tratamento

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 estão associadas com a ICFEN (Figura 5).

Com exceção dos estudos CHARM-preserved¹⁷, Seniors¹⁸, DIG¹⁹ e I-Preserve²⁰ nenhum grande estudo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado se encontra disponível para o cuidado de pacientes com ICFEN.

O tratamento é mais efetivo quando a ICFEN está associada à hipertensão arterial porque a redução da pressão arterial inicialmente reduz a congestão pulmonar e ao longo do tempo leva à regressão da hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE). Pacientes

com ICFEN sem hipertensão arterial são mais difíceis de serem tratados, sendo que os medicamentos utilizados podem levar ao desenvolvimento de hipotensão severa²¹.

A regressão da HVE é medida importante no tratamento da ICFEN. O estudo ALLAY²² (*Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy*) envolveu 460 pacientes com hipertensão arterial e sobrepeso, com FEVE média de 64,3%, tendo como desfecho primário a redução da massa do VE medida por ressonância magnética. O estudo comparou aliskireno isolado, losartana isolada e aliskireno associado com losartana. O desfecho primário foi semelhante nos três braços do estudo, mostrando que o aliskireno isolado reduziu a massa do VE indexada em $-4,9 \text{ g/m}^2$, comparada com $-4,8 \text{ g/m}^2$ com losartana isolada, e $-5,8 \text{ g/m}^2$ no grupo que combinou as duas drogas. Losartana foi escolhida porque no estudo LIFE a droga mostrou ser padrão-ouro em termos de regressão da massa do VE.

Drogas como bloqueadores de canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos, digitálicos, estatinas, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina podem ser utilizados no tratamento da ICFEN.

A terapia com betabloqueadores deveria se iniciar com doses baixas e, gradativamente, serem aumentadas até se alcançar a dose máxima recomendada¹⁶. Diuréticos melhoram os sintomas da ICFEN, pois reduzem o volume intravascular. 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 documentada²³. Medicamentos como IECA e BRA 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 miocárdica⁵. Tratamento agressivo de hipertensão arterial é associado com aumento de relaxamento ventricular e melhora da IC. Embora estudos para tratamento de ICFEN, como o CHARM-preserved¹⁷ e o I-PRESERVE²⁰ não tenham mostrado resultados favoráveis na redução de desfechos primários, há uma tendência em generalizar os benefícios do antagonismo neuro-hormonal observado em pacientes com ICFER para a ICFEN¹³.

O conceito de que a aldosterona aumenta a fibrose miocárdica desempenhando um papel importante na

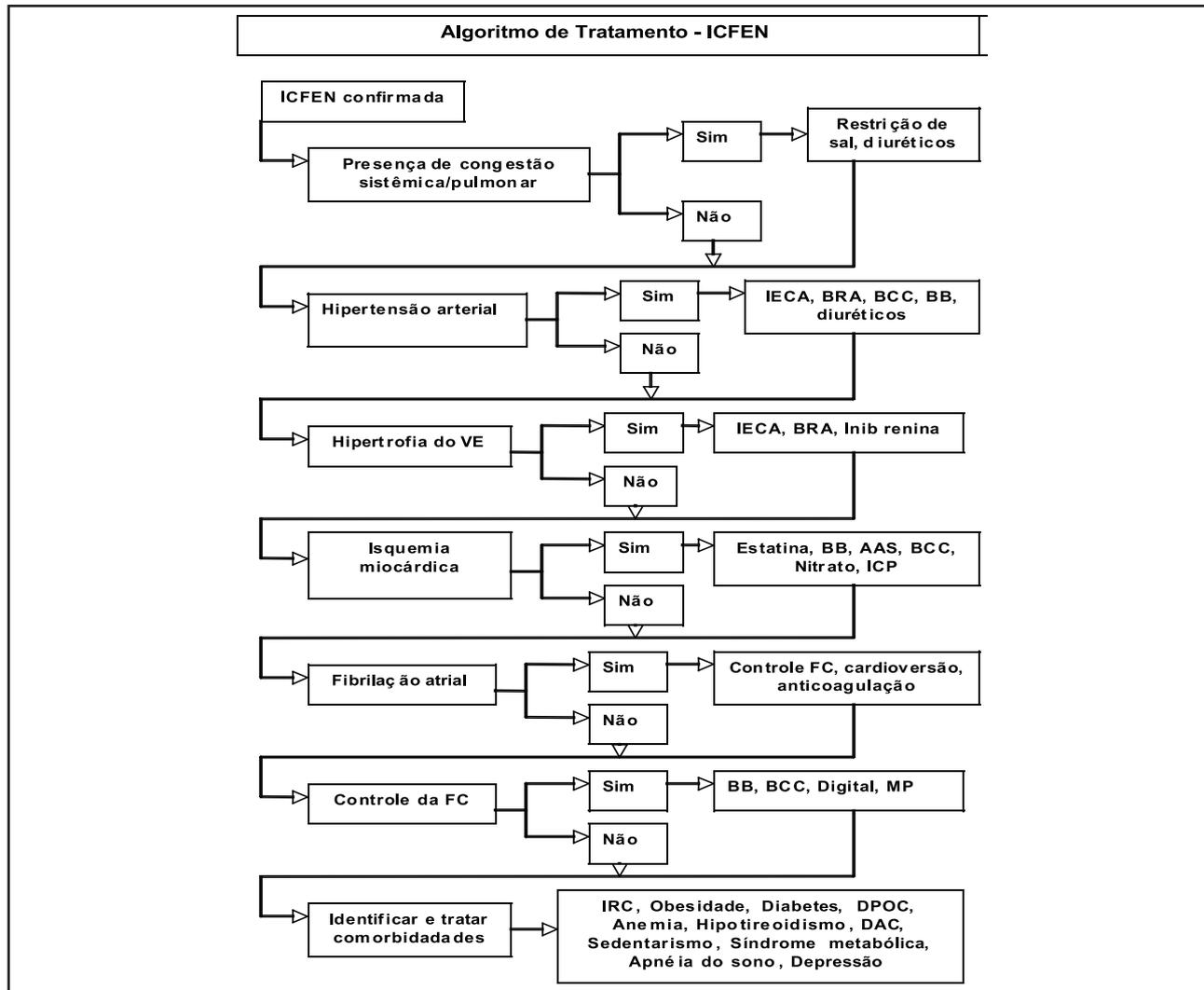


Figura 5

Algoritmo de tratamento - ICFEN

ICFEN=insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; BCC=bloqueador de canal de cálcio; BB=betabloqueador; AAS=ácido acetilsalicílico; FC=freqüência cardíaca; IRC=insuficiência renal crônica; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; MP=marca-passo

fisiopatologia da ICFEN é a base para o estudo TopCat que irá avaliar os efeitos da espironolactona 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 2012²⁴.

Resultados do *Digitalis Investigator's Group (DIG)*¹⁹ sugerem que os benefícios da digoxina em melhorar os sintomas de ICFER podem também ser relevantes na ICFEN. Em 988 pacientes com ICFEN (FEVE $>45\%$), o uso de digoxina foi associado com uma tendência não significativa em reduzir internação hospitalar por IC¹⁹. Os benefícios do uso de digital em pacientes com ICFEN podem ser relacionados

com o controle da FC, especialmente em pacientes com arritmia atrial¹⁹.

O benefício das estatinas em pacientes com ICFEN podem ser divididos em dois tipos: primeiro, o fato de as estatinas estarem associadas com a redução dos níveis sanguíneos dos lipídios, associa-se com a redução de eventos cardiovasculares; em segundo, as estatinas podem ter um efeito independente da redução dos lipídios (efeito pleiotrópico), incluindo a diminuição da massa do VE, redução da fibrose cardíaca, efeito favorável no sistema neuro-hormonal e aumento da elasticidade arterial, efeitos estes que podem ter impacto na evolução da disfunção diastólica²⁴.

Controle do ritmo e da frequência cardíaca

A disfunção diastólica leva ao longo do tempo ao remodelamento atrial, aumentando a chance de desenvolver fibrilação atrial. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida compromete a perfusão subendocárdica por aumento da demanda de oxigênio. Como a piora do relaxamento na ICFEN dificulta o enchimento passivo do VE (diástase), todo o processo de diástole passa a ter uma grande dependência da contração atrial (enchimento tardio do VE). Logo, a perda da contração atrial na fibrilação atrial juntamente com a rápida resposta ventricular pode precipitar a deteriorização hemodinâmica nesses pacientes¹³. A reversão farmacológica ou a cardioversão elétrica com restauração do ritmo sinusal melhora o volume sistólico, embora essa medida não tenha impacto diferente na mortalidade quando comparada com os benefícios do uso de anticoagulantes e controle da frequência cardíaca²⁵.

Os dados para a escolha do medicamento para controle da FC em pacientes com ICFEN são limitados devido à falta de grandes estudos randomizados. Pequenos estudos observacionais^{26,27} têm sugerido benefícios tanto de bloqueadores de canal de cálcio (verapamil) como de betabloqueadores²⁸ em melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com ICFEN.

No estudo SENIORS¹⁸, em análise de um subgrupo com 752 pacientes com FEVE $\geq 35\%$, o uso de nebivolol mostrou algum benefício em relação a resultados compostos de morte ou hospitalização por doença cardiovascular, porém sem significância estatística¹³. Nos pacientes com ICFEN, a incompetência cronotrópica pode ser responsável pela intolerância ao esforço observada nesses pacientes. O agressivo controle da FC, utilizando-se betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio, pode ser mal tolerado; os medicamentos deveriam ser administrados cuidadosamente, principalmente nos pacientes com ritmo sinusal¹³.

Tratamento não-medicamentoso

Atividade física regular reduz a pressão arterial e melhora a função endotelial²⁹, logo pacientes em classe funcional II (NYHA) deveriam ser encorajados a realizar algum tipo de atividade física, diariamente³⁰.

Atividade física regular provou ser efetivo para um grupo de mulheres com classe funcional II e III (NYHA) e uma FEVE $>45\%$. A implementação de um programa de exercícios de 12 semanas associado com um programa educacional resultou em uma significativa

melhora no teste de caminhada de 6 minutos quando comparada com o grupo-controle submetido somente ao programa educacional³¹.

Parar de fumar é mudança de comportamento fundamental no tratamento da ICFEN^{30,32}. A redução da ingestão diária de café pode ser útil, pois foi mostrado que a associação de café e tabagismo tem efeito sinérgico na piora da rigidez aórtica³². O álcool tem efeito deletério no coração, aumenta a pressão arterial e deve ser evitado em pacientes com ICFEN³³.

A perda de peso reduz a pressão arterial e tem papel importante em pacientes diabéticos. O controle do sal é efetivo no controle da pressão arterial³⁴.

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, tais como anemia, hipotireoidismo, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica e apnéia do sono devem ser investigadas e tratadas adequadamente³⁴.

Conclusão

Ecocardiograma com Doppler tecidual e BNP/Pró-BNP são ferramentas importantes no diagnóstico da ICFEN, e deveriam ser utilizadas rotineiramente frente à suspeita clínica de ICFEN, pois permitem uma maior acurácia diagnóstica.

O tratamento da ICFEN ainda é empírico, havendo necessidade de realização de grandes estudos randomizados para definir o melhor tratamento dessa síndrome.

Com a existência de poucas evidências baseadas em grandes estudos para o tratamento da ICFEN, e sendo a mortalidade na ICFEN devida principalmente a causas não-cardiovasculares, pode-se afirmar que, atualmente, o tratamento das comorbidades desempenha papel fundamental na redução da morbidade e da mortalidade da ICFEN.

Conflito de Interesses

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

Referências

1. Redfield M. Heart failure: an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med.* 2002;347:1442-1444.
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1565-574.
3. Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(2):145-50.
4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-59.
5. Rapp JA, Gheorghiadu M. Role of neurohormonal modulators in heart failure with relatively preserved systolic function. *Cardiol Clin.* 2008;(26):23-40.
6. Henkel D, Redfield MM, Weston S, et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circulation: Heart Failure*; 2008. Epub ahead of print.
7. Brutsaert DL. Cardiac dysfunction in heart failure: the cardiologist's love affair with time. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):157-81.
8. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation.* 2000;(102):1788-794.
9. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111:2837-849.
10. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:990-1003.
11. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117:2544-565.
12. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:320-32.
13. Desai A. Current understanding of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:578-85.
14. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2539-550.
15. Arques S, Roux E, Luccioni R, et al. 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;5:16. Available from <<http://cardiovascularultrasound.com>>
16. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function deciphering the Rosetta stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:679-89.
17. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
19. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
20. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359. Available from <<http://www.nejm.org>>
21. Little WC, Brucks S. Therapy for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:380-88.
22. The Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Presented by Dr. Scott Solomon at the SCAI-ACC i2 Summit/American College of Cardiology (ACC), Annual Scientific Session; 2008 Mar/Apr; Chicago, IL, USA.
23. Psaty BM, Smith NL, Sitcovick DS, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534-544.
24. Das A, Selwin A, Deswal A. Advances in the treatment of heart failure with a preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:233-40.
25. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-833.
26. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol.* 1990;66:981-86.
27. Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, et al. 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.

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 $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1997;80:207-209.
29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8:84-90.
30. Susic D, Frohlich ED. Optimal treatment of hypertension with diastolic heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008;4:117-24.
31. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M, et al. Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung.* 2004;4:210-18.
32. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1911-917.
33. Franklin SS. Hypertension in older people: part 2. *J Clin Hypertension (Greenwich).* 2006;7:521-25.
34. 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.
35. Little WC. Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: diastolic heart failure. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2008;119:93-99.