

## Insuficiência Cardíaca Diastólica no Idoso

Eurico Thomaz de Carvalho F<sup>s</sup>, Romeu Rodrigues de Souza, José Luiz Figueira

São Paulo, SP

A insuficiência cardíaca (IC) é uma causa freqüente de incapacidade e de mortalidade no indivíduo idoso. O estudo de Framingham mostrou que a prevalência de IC aumenta, progressivamente, de 1% entre os 50 e 59 anos, para 10% nos indivíduos com mais de 80 anos<sup>1</sup>.

A função do coração pode ser resumida em dois aspectos: a) receber sangue em quantidade adequada e sob baixa pressão na diástole e b) enviar na sístole, sangue às artérias em quantidade suficiente para as necessidades orgânicas. Portanto, a IC pode ser consequência da alteração de um ou ambos os aspectos.

Classicamente, a alteração da contratilidade e a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) foram consideradas como fatores fundamentais na gênese da IC. Eventualmente, associavam-se as síndromes de restrição diastólica determinadas, principalmente, pelas pericardiopatias agudas ou crônicas que prejudicavam a distensibilidade ventricular e dificultavam o enchimento diastólico.

Em 1984, Dougherty e col<sup>2</sup> mostraram que outras afecções podem determinar alteração do enchimento ventricular diastólico, condicionando uma redução do débito cardíaco (DC), ainda que a contratilidade e a função sistólica ventricular permaneçam normais. Posteriormente, estudos em portadores de IC mostraram que a prevalência de disfunção diastólica varia de 30% a 40%<sup>3-6</sup>.

A insuficiência cardíaca diastólica (ICD), caracterizada pela função sistólica normal e disfunção diastólica, apresenta diferenças epidemiológicas, hemodinâmicas e prognósticas em relação a IC com função sistólica comprometida.

Em estudo retrospectivo de pacientes hospitalizados por IC, Wong e col<sup>7</sup> observaram que apenas 6% dos indivíduos até 60 anos de idade apresentavam função sistólica normal, enquanto dos 61 aos 70 anos a prevalência aumentava para 21% e, após os 70 anos, chegava a 41%.

Bareiss e col<sup>6</sup> analisaram 152 portadores de IC, verificando que 112 (73,7%) apresentavam função sistólica alterada e 40 (26,3%) tinham função sistólica normal. Os pacientes do 2º grupo apresentaram média de idade mais elevada, maior proporção de mulheres, maior freqüência de IC aguda e maior incidência de hipertensão arterial (HA).

No Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT Study)<sup>5</sup> pacientes com quadro clínico de IC e apresentando função sistólica normal, tinham pressão arterial (PA) sistólica mais elevada, menor freqüência cardíaca (FC), menor índice cardiorácico e menor taxa de mortalidade anual que os portadores de função sistólica alterada.

Aronow e col<sup>8</sup>, em indivíduos muito idosos, portadores de IC, verificaram que 47% apresentavam função sistólica normal.

Em muitos portadores de IC, observa-se associação das disfunções sistólica e diastólica. Como a sístole e a diástole são fases de um mesmo processo e encontram-se intimamente relacionadas, pode ser difícil separar, em um determinado indivíduo, os efeitos das alterações das funções sistólica e diastólica. A distinção é importante, pois as medidas terapêuticas podem ser bastante diferentes dependendo da anormalidade predominante.

### Fisiopatologia

Em contraste com a alteração fundamental na IC com função sistólica diminuída, os portadores de ICD apresentam função sistólica ventricular esquerda normal ou mesmo aumentada<sup>9</sup>.

Como o VE desses pacientes é capaz de aumentar o DC, não deveria haver desacordo entre as necessidades metabólicas do organismo e a capacidade ventricular de supri-las. No entanto, esses pacientes apresentam dispnéia tão acentuada como aquela observada nos portadores de comprometimento da função sistólica<sup>9,10</sup>. A causa fundamental dessa síndrome é a alteração da função diastólica, resultante da redução do relaxamento e da distensibilidade ou complacência da parede ventricular, que ocorre em consequência de diversos fatores.

**Diástole ventricular** - O período diastólico ventricular pode ser dividido em quatro fases<sup>11-14</sup>: 1) relaxamento isovolumétrico; 2) fase de enchimento rápido; 3) fase de enchimento lento ou diástase; 4) sístole atrial.

A função diastólica ventricular é definida como sendo a relação entre a variação da pressão intraventricular e a variação do volume da câmara, que ocorre ao longo dessas quatro fases<sup>11,12</sup>. A fase de relaxamento isovolumétrico inicia-se com o fechamento da valva aórtica, terminando com a abertura da valva mitral. Nesta fase há mudança na forma do ventrículo, relaxamento ativo do miocárdio, redução acentuada da pressão intraventricular, sem alteração do volume

Disciplina de Geriatria da FMUSP e Depto de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Correspondência: Eurico Thomaz de Carvalho F<sup>s</sup> - Rua Frei Caneca, 1212/92 - 01307-002 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 20/11/97

Aceito em 5/1/98

ventricular<sup>13,14</sup>. Quando a pressão ventricular esquerda atinge valor inferior àquela do átrio esquerdo, abre-se a valva mitral e inicia-se a fase de enchimento rápido ventricular. Verifica-se, então, rápida elevação do volume ventricular até que as pressões atrial e ventricular se equilibrem. Esta fase corresponde a menos de um terço do período de diástole, mas, é responsável por cerca de 80% do volume de enchimento ventricular<sup>13,14</sup>. A 3ª fase, de enchimento lento ventricular ou diástase é um evento passivo do qual depende menos de 5% do volume diastólico ventricular<sup>13,14</sup>. A 4ª fase corresponde à sístole atrial e termina com o fechamento da valva mitral, sendo responsável por cerca de 15% do volume diastólico ventricular no coração normal<sup>13,14</sup>.

**Fatores da parede ventricular que interferem na diástole** - O relaxamento e a distensibilidade da parede ventricular esquerda são devidos a processos ativo e passivo, mas também têm influência as artérias coronárias, a limitação imposta pelo pericárdio e a pressão do ventrículo direito<sup>15</sup>.

**Relaxamento ativo da parede ventricular** - O relaxamento que se verifica na 1ª fase da diástole é um processo ativo com gasto de energia. Ele ocorre quando o cálcio livre ionizado é liberado de seus pontos de união na troponina C, possibilitando a dissociação das ligações entre actina e miosina. O transporte do cálcio para o retículo sarcoplasmático verifica-se contra um gradiente de concentração, com dispêndio de energia, que é obtida pela ação da ATPase ligada ao retículo sarcoplasmático sobre fosfatos de alta energia. Todo esse processo de seqüestração do cálcio pelo retículo sarcoplasmático é modulado por uma proteína denominada fosfolamban que, em condições normais, inibe a atividade da ATPase, reduzindo a captação do cálcio<sup>16-18</sup>.

Como a captação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático é um processo dependente de energia, qualquer condição associada com menor disponibilidade de fosfatos de alta energia, como isquemia ou hipóxia, pode comprometer o relaxamento miocárdico<sup>17,18</sup>. Na hipertrofia ventricular, pode ocorrer isquemia crônica subendocárdica, devida à menor densidade capilar e ao maior nível pressórico a que essa porção da parede ventricular é submetida<sup>19</sup>. Em certas formas de cardiomiopatia hipertrófica pode ocorrer redução da atividade da ATPase devido à alteração do gen responsável pela produção dessa proteína<sup>20</sup>.

Durante o período de relaxamento isovolumétrico, a pressão de sucção que se estabelece dentro do VE sofre influência da estimulação simpática, o que faz com que esta câmara receba volume sanguíneo adequado na presença de FC elevada, apesar da redução do tempo de enchimento diastólico. Esta compensação não ocorre quando existe alteração do relaxamento diastólico, determinando redução do volume diastólico nas situações que causam taquicardia<sup>21,22</sup>.

Há evidências que outros fatores, como a endotelina-1 e o fator natriurético atrial, também, atuam no relaxamento ventricular influenciando a função diastólica.

Em coração isolado de rato, a endotelina-1 determina

aumento na pressão diastólica final do VE. O menor relaxamento da parede ventricular não estaria relacionado à vasoconstrição coronária ou ao aumento da pré-carga, mas sim à ação direta da endotelina-1 sobre o cálcio livre citosólico<sup>22,23</sup>.

A elevação da tensão da parede atrial nos pacientes portadores de ICD determina maior produção de fator natriurético atrial e melhora da função diastólica, talvez pelo seu efeito natriurético e vasodilatador<sup>22,24</sup>.

**Propriedades passivas do miocárdio ventricular** - As propriedades da parede miocárdica, consideradas passivas, são aquelas independentes do ciclo excitação-contracção-relaxamento e resultam de características constitucionais do músculo cardíaco e da matriz extracelular, ou seja, do tipo, quantidade e distribuição dos componentes do colágeno, do sistema elástico e, eventualmente, de constituintes da substância fundamental.

O primeiro fator responsável pela alteração da complacência ou distensibilidade da parede ventricular é a hipertrofia miocárdica. Esta alteração, embora mais frequente em portadores de HA, é encontrada em outras doenças e, também, como manifestação do envelhecimento.

A sobrecarga hemodinâmica é importante para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, agindo através da estimulação de receptores de tensão localizados na membrana da fibra muscular cardíaca. Fatores humorais e tróficos têm sido apontados como determinantes da hipertrofia, dos quais os mais importantes seriam: estímulos adrenérgicos, angiotensina II, aldosterona, endotelina, insulina e hormônio de crescimento<sup>25</sup>.

O processo de envelhecimento determina alterações degenerativas das fibras musculares cardíacas. Como consequência, diminui o número de fibras e as que permanecem mostram graus variados de atrofia e de hipertrofia compensatória<sup>26</sup>. Olivetti e col<sup>27</sup>, através de análise morfométrica em corações de idosos sem cardiopatia, demonstraram redução do número de fibras miocárdicas e aumento de volume das remanescentes, resultando muitas vezes em hipertrofia ventricular.

As fibras colágenas e do sistema elástico distribuem-se entre as fibras musculares envolvendo-as, individualmente, e também circundando grupos de fibras.

O colágeno é a proteína predominante na matriz extracelular do miocárdio, estando a rigidez da parede ventricular relacionada diretamente à sua quantidade<sup>28</sup>. Ele constitui um sistema complexo de feixes de fibras e fibrilas que funcionariam como amarras interconectando miócitos adjacentes, miócitos a capilares e formando redes tridimensionais que envolvem miócitos, isoladamente, e em grupos<sup>29-32</sup> (fig. 1).

Os fatores que influenciam a hipertrofia também estimulam a formação do colágeno. Por outro lado, processos que determinam destruição das fibras musculares, como isquemia e inflamação, também causam aumento do colágeno.

No envelhecimento, observa-se aumento da densidade e do diâmetro transversal das fibrilas associado ao incremento das ligações cruzadas entre suas moléculas<sup>33,34</sup>.

O papel desempenhado pelo sistema de fibras elásti-

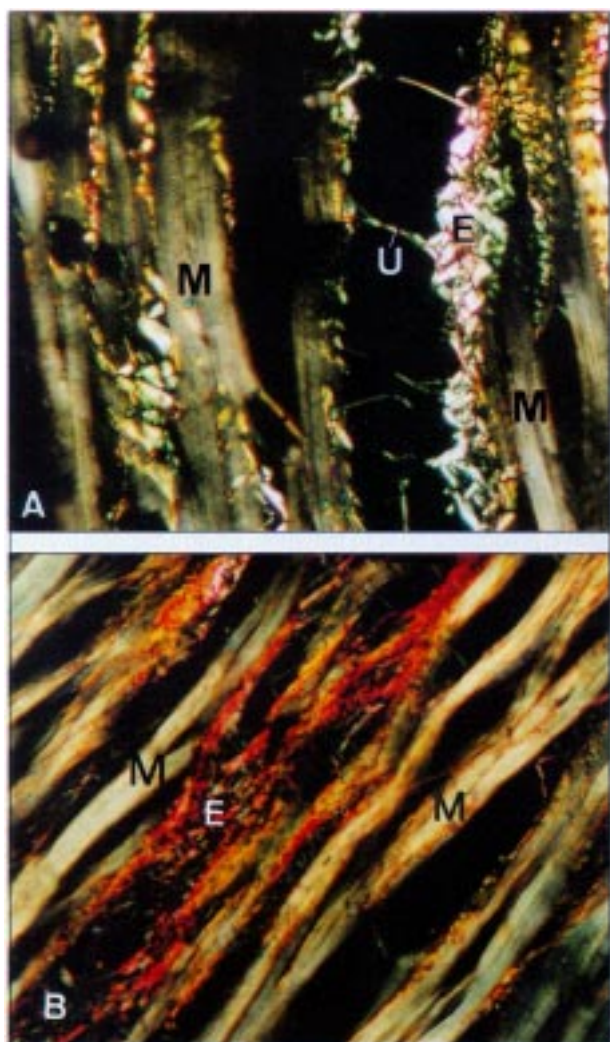


Fig. 1 - Cortes tangenciais à parede do ventrículo esquerdo de indivíduo jovem (A) e idoso (B), corados pelo picrossírius e observados à luz polarizada. Observar A) fibras colágenas em rede, no endomísio (E) em torno do miócito (M) e fibra de união (U) entre miócitos; B) as fibras estão presentes em maior quantidade (E) e irregularmente distribuídas. x500.

cas tem sido pouco enfatizado. Verifica-se que elas dispõem-se no interstício e ao redor dos miócitos, unidas ou ancoradas aos envoltórios dos mesmos<sup>30</sup>. As fibras oxitalânicas e elaunínicas, mais relacionadas à resistência mecânica, dispõem-se em rede, sendo essa disposição importante no mecanismo de deslizamento entre as fibras durante as fases de contração e relaxamento. Quanto às fibras elásticas propriamente ditas situam-se entre os miócitos, no meio da rede de fibras oxitalânicas e elaunínicas. Essa disposição permitiria que o sistema elástico funcionasse de maneira bifásica, através de componentes (fibras elásticas) que favoreceriam o alongamento das fibras musculares na diástole, acumulando tensão e com componentes (fibras oxitalânicas e elaunínicas) que coadjuvavam as fibras colágenas, limitando a distensão da musculatura<sup>35</sup> (fig. 2).

Durante o envelhecimento, verifica-se aumento da densidade das fibras, acompanhado de alterações morfológicas, observando-se que as fibras elásticas tornam-se mais espessas e com contornos irregulares<sup>35</sup>.

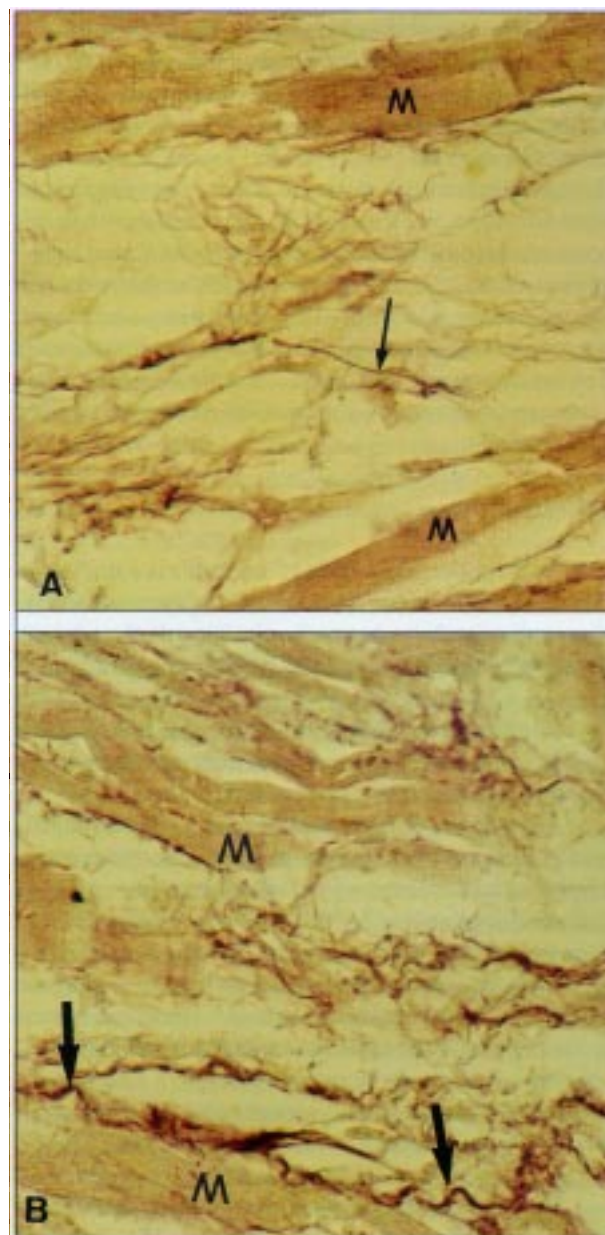


Fig. 2 - Cortes tangenciais à parede do ventrículo esquerdo de indivíduo jovem (A) e idoso (B) corados para fibras elásticas (setas) pela resorcina-fucsina, com prévia oxidação pela oxona. Notar em B) maior densidade de fibras do sistema elástico, algumas mostrando ondulações e irregularidades. M-miócitos. x800.

A hipertrofia miocárdica e as alterações dos sistemas colágeno e elástico têm sido consideradas como responsáveis pelo aumento da rigidez ou redução da complacência da parede ventricular e, portanto, como fatores determinantes da disfunção diastólica ventricular no idoso.

Os dois fenômenos, relaxamento e distensibilidade, compreendem as quatro fases da diástole, embora não se possa determinar o ponto exato onde se inicia o processo de relaxamento, nem a partir de que fase da diástole o enchimento da câmara torna-se mais dependente de sua complacência. De modo geral, considera-se que o período de relaxamento isovolumétrico e a fase de enchimento rápido dependem, fundamentalmente, do relaxamento ventricular, enquan-

to o período de enchimento lento e o relacionado à sístole atrial, dependem, principalmente, da complacência<sup>15,36</sup>.

**Pressão ventricular como função do volume ventricular** - Durante cada fase da diástole, a pressão intraventricular modifica-se em relação ao aumento de volume. A relação pressão/volume na diástole ventricular pode-se alterar devido a modificações no relaxamento ativo e nas propriedades passivas da parede ventricular. Como consequência, altera-se o enchimento ventricular, determinando elevação da pressão atrial e da pressão venosa pulmonar. Nesses pacientes, a pressão diastólica ventricular eleva-se rapidamente quando há aumento do retorno venoso, o que ocorre após exercício ou quando há retenção de água e sódio<sup>10</sup> (fig. 3).

## Etiologia

A maior prevalência de IC secundária à disfunção diastólica, em indivíduos idosos, é consequência das alterações cardiovasculares do envelhecimento e da elevada incidência de cardiopatias que causam disfunção diastólica

**Cardiopatía senil** - Enquanto a função sistólica ventricular altera-se pouco no envelhecimento, a modificação da função diastólica pode ser acentuada.

A fase de relaxamento cardíaco alonga-se pela mobilização mais lenta do cálcio das proteínas contráteis para o retículo sarcoplasmático e, em consequência, diminui o período de diástole plena<sup>16,37,38</sup>. Observa-se também redução da complacência da parede ventricular esquerda devido à hipertrofia muscular e às alterações dos sistemas colágeno e elástico<sup>16</sup>. Estudos experimentais em animais confirmam a disfunção diastólica e explicam a redução do enchimento do VE em idosos sem cardiopatía evidente<sup>16,39</sup>. Essas alterações tornam os idosos mais suscetíveis à ICD, principalmente, quando associam-se doenças como a HA.

**Hipertensão arterial sistêmica** - A alteração da função diastólica é freqüente nos portadores de HA, devido à hipertrofia miocárdica e, eventualmente, ao aumento do colágeno intersticial. Apesar de apresentarem valores normais da fração de ejeção (FE) em repouso, os hipertensos podem apresentar intolerância ao exercício devido à disfunção diastólica ventricular esquerda<sup>40,41</sup>.

No Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, a prevalência de HA nos pacientes ambulatoriais foi de 62,7% entre os homens e 71,2% entre as mulheres. Devido a essa elevada prevalência de HA na população idosa, essa doença constitui-se em importante causa de ICD nessa faixa etária.

**Insuficiência coronária** - As alterações coronárias constituem a principal causa de cardiopatía e morte na população adulta, sendo que, acima dos 60 anos, aproximadamente 40% de todos os óbitos têm como causa a cardiopatía isquêmica. A isquemia miocárdica provoca hipóxia crônica de áreas extensas do miocárdio com lesões anatomo-

patológicas que, a longo prazo, caracterizam-se pela substituição do músculo cardíaco por tecido fibroso. Quando ocorre o infarto do miocárdio temos a presença de áreas cicatríciais<sup>15,42,43</sup>. Essas alterações provocam comprometimento tanto da função sistólica como da diastólica e constituem-se em importante causa de IC no idoso.

Devido à sua elevada prevalência, a insuficiência coronária deve ser sempre considerada como uma possibilidade diagnóstica em idosos, principalmente, normotensos portadores de IC e com função sistólica ventricular esquerda normal<sup>15</sup>.

**Cardiomiopatía hipertrófica** - A cardiomiopatía hipertrófica parece ser mais freqüente no idoso, inclusive em sua forma obstrutiva. A maioria dos pacientes com a forma não obstrutiva é assintomática. Já a forma obstrutiva é mais grave, predomina no sexo feminino, sendo a dispnéia o sintoma mais freqüente. A função sistólica, geralmente, encontra-se preservada e a disfunção diastólica é a causa da IC<sup>44,45</sup>.

**Miocardiopatías** - O miocárdio ventricular pode ser afetado por diversos processos que afetam a complacência da parede. A infiltração amilóide do interstício miocárdico é muito observada no envelhecimento. Em exame necroscópico verificou-se depósito atrial em 50% dos idosos com mais de 90 anos. A infiltração ventricular é verificada em cerca de 10% e, quando acentuada, pode desencadear ou agravar manifestações cardíacas<sup>46</sup>. A confirmação diagnóstica, mesmo nos casos em que o depósito é acentuado, pode apenas ser sugerida pelos exames subsidiários. No registro eletrocardiográfico, os achados mais freqüentes são: baixa voltagem de complexos QRS, arritmias, bloqueios atrioventriculares e intraventriculares. Ao estudo radiológico do tórax, a área cardíaca costuma ser pouco alterada. A análise do ecocardiograma revela paredes ventriculares de espessura normal ou aumentada, hipocontratibilidade e, eventualmente, ecos brilhantes na espessura da parede<sup>47</sup>.

No ambulatório do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas, a prevalência de diabetes mellitus foi de 19,7%. Em diabéticos, o desenvolvimento de cardiopatía pode ser conseqüente a várias causas, algumas decorrentes diretamente da afecção e outras de processos que a ele se associam. A HA, evidenciada em 73,7% dos diabéticos de nossa casuística é fator determinante da hipertrofia miocárdica<sup>48</sup>.

Os diabéticos costumam também apresentar lesões ateroscleróticas coronárias com maior freqüência e intensidade que os não diabéticos. Na cardiomiopatía diabética, além dessas alterações, há fibrose e acúmulo de material glicoproteico no interstício. Do ponto de vista clínico, tem-se evidenciado que esses diabéticos apresentam alterações das funções sistólica e diastólica ventriculares esquerdas<sup>48-50</sup>.

No hipotireoidismo, diversos estudos têm demonstrado alterações da histologia e bioquímica miocárdicas, incluindo infiltração mucóide intersticial e degeneração de fibras cardíacas, condições que poderiam ser responsáveis pela redução da complacência da parede ventricular<sup>22,51</sup>.

No paciente idoso, acompanhando o depósito de gordura no pericárdio, verifica-se o acúmulo desse material no

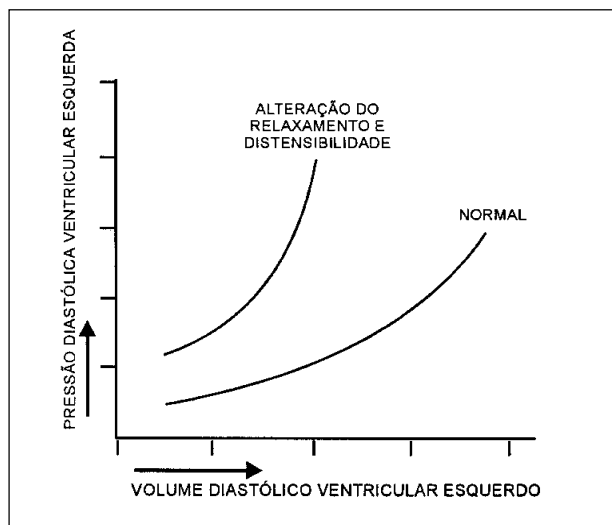


Fig. 3 - Variação da pressão ventricular esquerda em função do volume, durante o enchimento diastólico, em coração normal e em coração com alteração do relaxamento e da distensibilidade ventriculares. Adaptado de Goldsmith SR e Dick C<sup>10</sup>.

miocárdio, principalmente, do septo e das paredes atriais<sup>25</sup>. Eventualmente, principalmente em obesos, ocorre infiltração de gordura na parede ventricular, chegando às vezes, a prejudicar a função ventricular. Essa anormalidade do enchimento ventricular esquerdo tem sido relatada mesmo na ausência de HA<sup>52</sup>.

Pericardite constrictiva e endomiocardiofibrose são condições raras que podem determinar restrição diastólica ao enchimento ventricular<sup>15,53</sup>.

A taquicardia persistente, reduzindo o período diastólico, pode causar comprometimento do enchimento ventricular esquerdo, especialmente, em pacientes com disfunção diastólica latente<sup>15</sup>. Como a sístole atrial, em pacientes com alteração do relaxamento e complacência ventriculares, contribui com 25% a 40% do enchimento diastólico, o desencadeamento de fibrilação atrial pode determinar o aparecimento ou agravamento de ICD<sup>13,15,22</sup>.

## Quadro clínico

A diferenciação clínica entre insuficiência cardíaca sistólica (ICS) e ICD é muitas vezes difícil e, com frequência, a disfunção diastólica passa despercebida. A história clínica detalhada e o exame físico minucioso podem auxiliar na caracterização da IC e na diferenciação das formas sistólica e diastólica.

Deve-se considerar que nenhuma característica clínica permite, isoladamente, diferenciar as duas formas de IC. Dispneia, principalmente, desencadeada por esforços é uma manifestação habitual na ICD, porém, é necessário que nesses pacientes com função sistólica normal se excluam as doenças pulmonares e as valvopatias mitrais<sup>10,13-15,54-56</sup>.

Do ponto de vista prático, a presença de estertores nas bases pulmonares e a verificação, ao estudo radiológico do tórax, de estase venosa pulmonar e área cardíaca normal sugerem fortemente o diagnóstico de disfunção diastólica. Nesses

idosos, o desencadeamento de fibrilação atrial agrava o quadro, chegando a determinar edema agudo de pulmão<sup>14,54-56</sup>.

Outras características clínicas, como ausência de estase jugular, de hepatomegalia dolorosa e de edema de membros inferiores, presença de 4ª bulha, são observadas com frequência em portadores de ICD e têm maior valor quando associadas<sup>6,13,15,54-56</sup>.

Bareiss e col<sup>6</sup> verificaram que 26% dos portadores de IC apresentavam FE normal. Esses pacientes diferenciaram-se daqueles portadores de FE diminuída, por serem mais idosos (66,5 anos x 61,3 anos), apresentarem maior frequência de mulheres (35,0% x 17,9%) e de hipertensos (65,0% x 39,0%). Não houve diferença quanto à presença de insuficiência coronária, diabetes mellitus e fibrilação atrial. A análise dos sinais clínicos evidenciou menor frequência de estase jugular, não havendo diferença quanto à presença de 4ª bulha e estertores nas bases.

## Exames complementares

Os exames complementares na ICD não determinam a etiologia da doença, mas apenas, a extensão e a natureza do comprometimento cardíaco.

O traçado eletrocardiográfico não distingue os casos de IC sistólica e diastólica. As alterações mais observadas na ICD, dependendo da etiologia, são sobrecarga atrial e/ou ventricular esquerdas, área eletricamente inativa, baixa voltagem de complexos, fibrilação atrial e distúrbios de condução<sup>15</sup>.

O estudo radiológico do tórax pode, eventualmente, auxiliar na diferenciação. Cardiomegalia costuma ser observada na forma sistólica, enquanto área cardíaca normal ou, discretamente, aumentada é verificada na forma diastólica<sup>15,54-56</sup>.

Devido às limitações dos dados clínicos, eletrocardiográficos e radiológicos para a diferenciação entre as duas formas de IC é necessário obter-se uma avaliação da função sistólica ventricular. A FE ventricular esquerda é o índice mais utilizado de avaliação, podendo ser determinado, não invasivamente, pela ecocardiografia e ventriculografia radioisotópica e, invasivamente, pela angiografia.

**Ecocardiografia** - A ecocardiografia é extremamente prática e precisa na avaliação da dinâmica ventricular. Apresenta ainda a vantagem de poder identificar condições responsáveis pela ICD, como hipertrofia ventricular, valvopatia aórtica e pericardiopatia.

A função sistólica do VE pode ser avaliada por duas

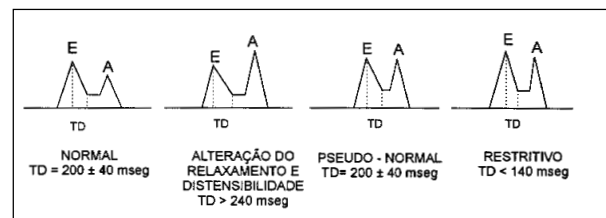


Fig. 4 - Padrões de fluxo transmitral em indivíduos com função diastólica ventricular esquerda normal e com vários tipos de disfunção diastólica. TD-tempo de desaceleração. Adaptado de Vasan RS e col<sup>15</sup>.

variáveis: variação percentual dos diâmetros e FE<sup>14,15,57</sup>. Na 1ª, quando há comprometimento miocárdico de tipo segmentar, como ocorre na insuficiência coronária, os valores obtidos podem não representar o desempenho sistólico do VE. A FE avalia melhor a função sistólica, proporcionando resultados mais fidedignos, mesmo em presença de comprometimento miocárdico segmentar<sup>14,15,57</sup>.

O estudo ecodoppler cardiográfico permite identificar a disfunção diastólica através de medidas do fluxo transmitral, onde a fase de enchimento rápido ventricular recebe a denominação de onda E e, o enchimento dependente da sístole atrial, a denominação de onda A<sup>55-64</sup>.

A análise das curvas do fluxo mitral nos portadores de ICD permite reconhecer três padrões distintos de enchimento ventricular<sup>15,55,58</sup> (fig. 4): a) padrão de alteração do relaxamento; b) padrão pseudonormal; c) padrão restritivo.

A alteração do relaxamento característica da hipertrofia secundária à HA é reconhecida pela ocorrência das seguintes modificações no fluxograma mitral: redução do fluxo na fase de enchimento rápido (diminuição da onda E); aumento do tempo de desaceleração da onda E (>240ms); maior fluxo na sístole atrial (aumento da amplitude da onda A). Assim, a relação entre as amplitudes das ondas E e A que, normalmente, é superior a 1 torna-se inferior<sup>15,55,57-59</sup>. Este tipo de alteração, anormal no jovem, é observado com frequência no idoso em consequência do processo de envelhecimento<sup>61</sup>.

No padrão pseudonormal, as curvas do fluxo mitral parecem retratar a situação de normalidade, porém com aumento da pressão atrial esquerda, "normalizando" a curva de fluxo mitral previamente alterada<sup>15,55,57-59</sup>.

O padrão restritivo é observado em estados avançados de diversas afecções como amiloidose, pericardite constrictiva e doença coronária, verificando-se que pequenos aumentos de volume na câmara ventricular causam aumentos significativos da pressão intracavitária. Assim, na fase de enchimento rápido há aumento acentuado da pressão intraventricular com rápida redução do gradiente transvalvar mitral. Por esses motivos, o tempo de desaceleração da onda E diminui, tornando-se inferior a 140ms e a sístole atrial tem pequena contribuição no enchimento ventricular<sup>15,55,57-59</sup>.

**Angiografia radioisotópica** - A angiografia radioisotópica com hemáceas marcadas pelo Tc-99m é um método, apesar de dispendioso, relativamente simples, confiável e reprodutível para avaliar a função sistólica ventricular esquerda<sup>3,10,15,57,64,65</sup>.

Através desse método, pode-se analisar a função diastólica, determinando o pico de enchimento máximo ventricular, o período de tempo para atingir esse pico, assim como o tempo decorrido até completar o terço inicial do enchimento<sup>10,15,57,64</sup>.

**Hemodinâmica** - A medida precisa da função diastólica ventricular requer determinação da relação pressão-volume através do cateterismo cardíaco<sup>10,15</sup>.

Para o diagnóstico definitivo da ICD deve-se demons-

trar aumento na pressão capilar pulmonar e na pressão atrial esquerda, em presença de função sistólica normal. Essas verificações devem estar presentes em repouso ou durante exercício e sobrecarga de volume<sup>10,15,57</sup>.

Os estudos hemodinâmico e angiográfico ainda evidenciam as alterações miocárdicas, as deficiências de contratilidade e a situação da circulação coronariana, condições importante no desencadeamento da disfunção diastólica.

## Terapêutica

Os mecanismos fisiopatológicos que determinam a ICD fazem com que as medidas terapêuticas sejam diferentes daquelas empregadas na forma sistólica. Como objetivos fundamentais da terapêutica da ICD temos<sup>13,18</sup>: a) redução da volemia; b) aumento do relaxamento ventricular esquerdo; c) redução da hipertrofia da parede ventricular esquerda; d) redução da FC; e) manutenção da contração atrial.

**Diuréticos** - O sintomas resultantes da congestão venosa pulmonar respondem bem à terapêutica diurética. Deve-se, porém, evitar redução excessiva da pré-carga, pois pacientes com ICD requerem maior pressão de enchimento ventricular. Por esse motivo, os diuréticos devem ser administrados cautelosamente, inicialmente em pequenas doses, e aumentadas progressivamente, de acordo com as manifestações clínicas<sup>10,13,15,22</sup>.

**Bloqueadores dos canais de cálcio** - São as drogas mais utilizadas no tratamento da ICD e, em associação com diuréticos, podem aliviar os sintomas e melhorar a tolerância aos esforços<sup>13,15,22</sup>.

A droga mais empregada é o verapamil. Entre os benefícios dessa droga temos a redução da PA e da FC, regressão da hipertrofia ventricular esquerda, redução do consumo miocárdico de oxigênio, melhora da microcirculação coronária e redução do fluxo intracelular de cálcio<sup>66-70</sup>.

Estudos clínicos têm demonstrado melhora dos sintomas e dos índices de função diastólica em portadores de doença coronária e cardiomiopatia hipertrofica<sup>66,68</sup>.

Arrighi e col<sup>70</sup> observaram que o verapamil aumenta o enchimento diastólico ventricular esquerdo em indivíduos idosos, sem afetar a função sistólica. Esta verificação mostrou que o comprometimento do enchimento do VE observado no idoso pode ser reversível.

Embora bloqueadores de canais de cálcio, com propriedades inotrópicas e cronotrópicas negativas, sejam benéficos, os dados são contraditórios quanto a outras drogas do grupo, como nifedipina, amlodipina e felodipina que podem piorar a disfunção diastólica<sup>22,71</sup>.

**Betabloqueadores** - A redução da FC determinada pelas drogas betabloqueadoras tem efeito benéfico na função diastólica, prolongando o período de enchimento e assim aumentando o DC. Este efeito faz-se sentir também durante

o exercício, pois essas drogas reduzem a taquicardia pós-esforço<sup>13,22</sup>.

Os betabloqueadores agem na isquemia miocárdica, controlam a HA e determinam regressão de hipertrofia ventricular esquerda, efeitos esses benéficos na disfunção diastólica<sup>72,73</sup>. Essas drogas têm sido empregadas há anos no tratamento sintomático da cardiomiopatia hipertrófica, pois estudos iniciais demonstraram efeitos benéficos na disfunção diastólica, embora análises mais recentes não tenham confirmado esse efeito<sup>54</sup>.

#### **Inibidores da enzima conversora da angiotensina -**

Essas drogas podem determinar benefício a longo prazo, devido ao controle da HA e redução da massa ventricular esquerda. Por outro lado, tem-se evidenciado que o sistema renina-angiotensina é fator de estímulo para hipertrofia miocárdica e aumento do colágeno intersticial. Novos estudos são necessários para determinar se os efeitos potenciais dessas drogas corresponderiam a benefícios clínicos para os pacientes com disfunção diastólica.

Weinberg e col<sup>75</sup> verificaram, em ratos, com estenose aórtica que a administração de fosinopril determinou regressão da hipertrofia e aumento da sobrevida.

Aronow e Kronzon<sup>76</sup>, em idosos portadores de ICD, evidenciaram regressão das manifestações de IC, melhora da capacidade de esforço, da FE e dos parâmetros de enchimento diastólico, após três meses de terapêutica com enalapril.

**Digitálicos e inotrópicos** - Os compostos digitálicos não estão indicados em portadores de IC, com função sistólica normal, exceto naqueles com fibrilação ou flutter atrial onde pode ser necessário o seu emprego para controlar a frequência ventricular<sup>13,15,77</sup>.

Alguns estudos, geralmente de curta duração, têm demonstrado aumento do relaxamento ventricular esquerdo com drogas beta-agonistas e inibidoras da fosfodiesterase em pacientes com ICD. Há dúvidas, no entanto, quanto à manutenção desse efeito por longo período e há tendência ao desencadeamento de arritmias nesses pacientes<sup>13,15</sup>.

**Vasodilatadores** - Drogas vasodilatadoras arteriais e/ou venosas (nitratos, prazosin e, eventualmente, inibidores da enzima conversora da angiotensina), podem ser mal toleradas e agravar a disfunção diastólica. A vasodilatação pode determinar redução da pré-carga e pós-carga, com repercussão na PA, no volume sistólico e no DC. A taquicardia reflexa compensatória irá encurtar o período diastólico e prejudicar o enchimento do VE<sup>13,15,78</sup>.

### **Prognóstico**

O prognóstico de pacientes com ICD depende da etiologia e da idade do paciente ao se iniciar o quadro.

Segundo Brogan e col<sup>79</sup>, a disfunção diastólica

ventricular esquerda está associada a baixo índice de mortalidade cardíaca, porém há importante índice de morbidade. Entre 51 pacientes analisados verificou-se, durante período médio de 68 meses, um óbito (2,0%) de causa cardíaca, sendo que em 45% dos casos ocorreu IC.

No Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT)<sup>5</sup>, a mortalidade anual de indivíduos com IC e FE normal foi de 8%, enquanto naqueles com FE baixa foi de 19%.

Em idosos com IC e FE normal, Setaro e col<sup>80</sup> observaram, após sete anos de acompanhamento, mortalidade de 46%. Nesse estudo 52% dos pacientes apresentavam insuficiência coronária, o que seria um fator de aumento da mortalidade.

Em indivíduos muito idosos, com média etária de 82 anos, Aronow e col<sup>8</sup> verificaram que a FEVE foi o mais importante fator preditivo de mortalidade em pacientes com IC e doença coronária. Nesse estudo, a mortalidade após um ano foi de 22% naqueles com FE normal e 47% naqueles com FE diminuída.

Kloeger e col<sup>81</sup>, acompanhando durante quatro anos 109 portadores de ICS e 40 de ICD, verificaram que a mortalidade cardiovascular foi de 49% nos primeiros e 22% nos últimos, não havendo diferença quanto à mortalidade por outras causas.

Essas observações permitem concluir que idosos com IC secundária à disfunção diastólica, geralmente, apresentam melhor prognóstico que aqueles portadores de disfunção sistólica.

### **Conclusão**

A síndrome de IC com função sistólica normal e disfunção diastólica é freqüente no idoso e deve ser aventada em todos os indivíduos dessa faixa etária, portadores de IC.

A maior prevalência em idosos é devida tanto às alterações cardíacas determinadas pelo processo de envelhecimento, como à presença de diversas doenças cardíacas que determinam disfunção diastólica.

A manifestação clínica característica é a dispnéia, não havendo nenhum dado de história ou exame físico que possibilite diferenciar com certeza a ICD da ICS.

Entre os exames subsidiários para a confirmação diagnóstica, a ecodopplercardiografia é o método de escolha, pois é de simples realização e permite avaliar tanto a função ventricular sistólica, como a diastólica, além de fornecer dados referentes à etiologia do processo.

As medidas terapêuticas farmacológicas são diferentes daquelas adotadas na IC congestiva e consistem, fundamentalmente, na utilização cautelosa de diurético e no emprego do verapamil, que agiria na disfunção diastólica.

Apesar do prognóstico dos pacientes ser melhor do que dos portadores de ICS, a morbidade e a mortalidade, a longo prazo, são elevadas.

## Referências

1. Kannel WB, Belanger AJ - Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-7.
2. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA - Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-82.
3. Soufer R, Wohlgeleuter D, Vita NA et al - Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1032-6.
4. Kessler KM - Heart failure with normal systolic function. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2109-11.
5. Cohn JN, Johnson G - Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. *Circulation* 1990; 81(suppl III): 48-53.
6. Bareiss P, Roul G, Facello A et al - Insuffisance cardiaque congestive à fonction systolique conservée. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 321-7.
7. Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL - Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1526-8.
8. Aronow WS, Ahn C, Kronszon I - Prognosis of congestive heart failure in elderly patients with normal versus abnormal left ventricular systolic function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1257-9.
9. Guimarães AC - Novos conceitos sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca: disfunção sistólica e diastólica. *Arq Bras Cardiol* 1988; 51: 93-8.
10. Goldsmith SR, Dick C - Differentiating systolic from diastolic heart failure: Pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645-55.
11. Little WC, Downes TR - Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Progr Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-90.
12. Plotnick GD - Changes in diastolic function difficult to measure, harder to interpret. *Am Heart J* 1989; 118: 637-41.
13. Tresch DD, McGough MF - Heart failure with normal systolic function: A common disorder in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1035-42.
14. Chaves GR, Chung HJ, Bernstein L - Insuficiência cardíaca diastólica. *Rev Bras Med* 1993; 50: 1337-52.
15. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D - Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156: 146-57.
16. Lakatta EG, Yin, FCP - Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms. *Am J Physiol* 1982; 11: H-927-41.
17. Morgan JP - Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325: 625-32.
18. Litwin SE, Grossman W - Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 49-55.
19. Bache RJ - Effects of hypertrophy on the coronary circulation. *Progr Cardiovasc Dis* 1988; 31: 403-40.
20. Takahashi T, Schunkert H, Isoyama S et al - Age-related differences in the expression of proto-oncogene and contractile protein genes in response to pressure overload in the rat myocardium. *J Clin Invest* 1992; 89: 939-46.
21. Clarkson PBM, Wheelton NM, MacLeod C, MacDonald TM - Systolic and diastolic effects of beta-adrenergic stimulation in normal humans. *Am J Cardiol* 1995; 75: 206-9.
22. Ruzumna P, Gheorghide M, Bonow RO - Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 269-75.
23. Offstar J, Tonnessen T, Kirkeboen KA, Iiebekk A, Downing SE - Modulation of systolic and diastolic function by endothelin-1: relation to coronary flow. *Acta Physiol Scand* 1995; 154: 103-11.
24. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM et al - Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127: 1635-6.
25. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV et al - The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
26. Carvalho Filho ET, Paschoal SMP - Coração do idoso: envelhecimento cardíaco. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1996; 4: 499-508.
27. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P - Cardiomyopathy of the aging human heart. *Circ Res* 1991; 68: 1560-8.
28. Borg TK, Ranson WF, Moslehy FA, Caulfield JB - Structural basis of ventricular stiffness. *Lab Invest* 1981; 44: 49-54.
29. Caulfield JB; Borg TK - The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979; 40: 364-72.
30. Robinson TF, Cohen-Gould L, Factor SM - Skeletal framework of mammalian heart muscle. *Lab Invest* 1983; 49: 482-98.
31. MacKenna DA, Omens JH, Covell JW - Left ventricular perimysial collagen fibers uncoil rather than stretch during diastolic filling. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 111-22.
32. Carvalho Filho ET, Ferraz de Carvalho CA, Moraes SR, De Souza RR - Estudo morfológico das fibras colágenas nas paredes ventriculares direita e esquerda do coração de idosos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(supl 1): 130.
33. Schaub MC - The aging of collagen in the heart muscle. *Gerontologia* 1964; 10: 38-41.
34. Eghbali M - Collagen gen expression and molecular basis of fibrosis in the myocardium. *Heart Failure* 1990; 6: 125-8.
35. Carvalho Filho ET, Ferraz de Carvalho CA, De Souza RR - Age-related changes in elastic fibers of human heart. *Gerontology* 1996; 42: 211-7.
36. Devereux RB - Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 337-9.
37. Iskandrian AS, Hakki A-H - Age-related changes in left ventricular diastolic performance. *Am Heart J* 1986; 112: 75-8.
38. Lakatta EG - Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl C): 22-9.
39. Miller TR, Grossman SJ, Schectman KB, Biello DR, Ludbrook PA, Ehsani AA - Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* 1986; 58: 531-5.
40. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO - Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation* 1990; 81: 978-86.
41. Weber KT, Janicki JS, Pick R et al - Collagen in the hypertrophied pressure-overloaded myocardium. *Circulation* 1987; 75(suppl 1): 40-7.
42. Mirsky I, Cohn PF, Levine JA et al - Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial disease and coronary artery disease. *Circulation* 1974; 50: 128-36.
43. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC et al - Left ventricular remodeling following myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693-702.
44. Shenoy MM, Khanna A, Nejat M, Greif E, Friedman SA - Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Arch Intern Med* 1986; 146: 658-61.
45. Lewis JF, Maron BJ - Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 36-45.
46. Pomerance A - Cardiac pathology in the elderly. In: Noble RJ, Rothbaum DA, eds - Geriatric Cardiology. Philadelphia: FA Davis, 1981: 9.
47. Barreto ACP, Precoma D, Serro-Azul JB et al - Amiloidose cardíaca. Uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 89-93.
48. Carvalho Filho ET, Hedaya CB, Klein EL, Liberman S, Alencar YMG - Comprometimento cardíaco em idosos portadores de diabetes mellitus. *Gerontologia* 1996; 4: 61-7.
49. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D - Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9.
50. Zarich SW, Nesto RW - Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12.
51. Santos AD, Miller RP, Mathew P et al - Echocardiographic characterization of the reversible cardiomyopathy of hypothyroidism. *Am J Med* 1980; 68: 675-82.
52. Zarich SW, Kowalchuck GJ, Mc Guire MP, Benotti PN, Mascioli EA, Nesto RW - Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol* 1991; 68: 377-81.
53. Shabetai R, Fowler NO, Fenton JC - Restrictive cardiac disease. Pericarditis and the myocardiopathies. *Am Heart J* 1965; 69: 271-8.
54. Stauffer J-C, Gaasch WH - Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Progr Cardiovasc Dis* 1990; 32: 319-32.
55. Matsumoto AY, Ghefter CGM, Tatani SB, Silva CES, Ortiz J - Disfunções sistólica e diastólica: diagnóstico e prognóstico. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1993; 3: 34-9.
56. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA - Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995; 130: 153-66.
57. Shah PM, Pai RG - Diastolic heart failure. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 787-845.
58. Lima CO - Left ventricular function in hypertension: the role of echocardiography in the elderly. *Cardiol Elderly* 1995; 3: 254-8.
59. Appleton CP, Hatle LK - The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992; 9: 437-57.
60. Cacciapuoti F, D'Avino M, Lama D, Bianchi U, Perrone N, Varricchio M - Progressive impairment of left ventricular diastolic filling with advancing age: A Doppler echocardiographic study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 245-50.
61. Kitzman DW - Doppler assessment of diastolic function comes of age. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 729-32.
62. Brecker SJD, Gibson DG - Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic function: implications for treatment. *Heart* 1996; 76: 386-7.



63. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M et al - Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 570-6.
64. Manolas J - "Accurate" noninvasive detection of diastolic dysfunction by current techniques: fact or fancy? *Acta Cardiologica* 1995; 50: 7-12.65.  
Miller TR, Grossman SJ, Schechtman KB, Biello DR, Ludbrook PA, Ehsani, AA - Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* 1986; 58: 531-5.
66. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al - Verapamil induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Short and longterm effects. *Circulation* 1985; 72: 853-64.
67. Walsh RA - The effects of calcium-entry blockade on left ventricular systolic and diastolic function. *Circulation* 1987; 75(suppl V): 43-55.
68. Setaro J, Zaret BL, Schulman DS, Soufer R - Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.
69. Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E - Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 139-44.
70. Arrighi JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Diodati JG, Bacharach SL, Bonow RO - Improvement of the age related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. *Circulation* 1994; 90: 213-9.
71. Cheng CP, Pettersson K, Little WC - Effects of felodipine on left ventricular systolic and diastolic performance in congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1409-17.
72. Trimarco B, De Luca N, Rosiello G et al - Improvement of diastolic function after reversal of left ventricular hypertrophy induced by long-term antihypertensive treatment with tertatolol. *Am J Cardiol* 1989; 64: 745-51.
73. Smith VE, White WB, Meeran MK, Karimeddini MK - Improved left ventricular filling accompanies reduced left ventricular mass during therapy of essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1449-54.
74. Lavie CJ, Ventura HO, Messerli FH - Regression of increased left ventricular mass by antihypertensives. *Drugs* 1991; 42: 945-61.
75. Weinberg EO, Schoen FJ, George D et al - Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90: 1410-22.
76. Aronow WS, Kronzon I - Effect of Enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602-4.
77. Lorell BH, Isogama S, Grice WN et al - Effects of ouabain and isoproterenol on left ventricular diastolic function during low-flow ischemia in isolated, blood perfused rabbit hearts. *Circ Res* 1988; 63: 457-67.
78. Smith ER, Smiseth OA, Knigma I, Manyari D, Belenkie I, Tyberg JV - Mechanism of action of nitrates: role of changes in venous capacitance and in the left ventricular diastolic pressure-volume relation. *Am J Med* 1984, 76(suppl A): 14-21.
79. Brogan III WC, Hillis D, Flores ED, Lange RA - The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92: 627-30.
80. Setaro JF, Soufer R, Remetz MS et al - Longterm outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1212-16.
81. Kloeger A, Roul G, Bareiss P et al - Mortalité à 4 ans de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée. *Arch Mal Coeur* 1995; 88: 961-6.