

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Ana Carolina Silva Cruz

**MECANISMOS NEURO-HORMONAIS ENVOLVIDOS NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FUNÇÃO SISTÓLICA
PRESERVADA**

São Paulo

2017

Ana Carolina Silva Cruz

**MECANISMOS NEURO-HORMONAIIS ENVOLVIDOS NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FUNÇÃO SISTÓLICA
PRESERVADA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof. Maria Anete Lallo, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2017

Ana Carolina Silva Cruz

**MECANISMOS NEURO-HORMONAIIS ENVOLVIDOS NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FUNÇÃO SISTÓLICA
PRESERVADA**

São Paulo, 2017

Professor Orientador Maria Anete Lallo

Professor Examinador

Dedico àquela que foi minha inspiração, força, incentivo e exemplo.
E que, embora não esteja mais aqui, sempre acreditou que eu conseguiria.

À você vó!

Agradecimento

A Deus, o Criador de todas as coisas, por ser o maior responsável pela idealização deste trabalho, por ter me sustentado e auxiliado desde o início. Agradeço, pois sendo o maior biomédico entre todos, em toda a sua benignidade, me permitiu entender um pouquinho da mais complexa maquinaria que já foi criada, o corpo humano. Ao Senhor, toda a minha gratidão.

Quero agradecer a minha mãe e toda minha família por todo o apoio neste período e pelo incentivo dado em todos os momentos, é por causa de vocês que estou aqui hoje.

À irmã que, por meio da São Camilo, ganhei. Muito obrigada Jordana, por ter me acompanhado durante todo esse período, você foi mais que essencial para a realização de tudo isso. Obrigada pelo incentivo, por todo o auxílio em ler, reler e ajustar, obrigada por todos os métodos criados pra me impedir de dormir, obrigada por sempre me desafiar a ir um pouco mais além. Obrigada por toda a parceria, amo você!

Ao Centro Universitário São Camilo e todo o corpo docente por todo o apoio e conhecimento compartilhado durante estes anos, em especial à minha querida orientadora Maria Anete Lallo, a vocês os meus sinceros agradecimentos.

“Que darei eu ao Senhor por todos os benefícios que me tem feito?”

Salmos 116:12

CRUZ, Ana Carolina Silva. **Mecanismos neuro-hormonais envolvidos na Insuficiência Cardíaca com Função sistólica preservada**. 2017. 61f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina)- Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

A insuficiência cardíaca (IC) é o estágio final das doenças que acometem o coração e sua prevalência é alta em todo o mundo. É uma doença que atinge, principalmente, idosos do gênero feminino, devido o envelhecimento e consequente rigidez natural do miocárdio. Segundo dados epidemiológicos, a insuficiência com função sistólica preservada (ICFSP), representa 50% de todos os casos de IC, sendo considerada uma doença de grande relevância clínica. A disfunção diastólica é o principal fator predisponente desta e consiste no comprometimento da distensibilidade e complacência do ventrículo esquerdo no momento da diástole. Esta disfunção, se dá a partir de eventos macro e micro estruturais, tais como a hipertrofia miocárdica, causada pela sobrecarga de pressão no ventrículo e deposição de colágeno na matriz extracelular, que por sua vez terá seu metabolismo alterado acumulando sua forma mais rígida (colágeno tipo I) e contribuindo assim, para a fibrose miocárdica. Eventos desencadeados no nível intracelular envolve alteração na bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA), a qual terá sua atividade diminuída comprometendo o transporte de cálcio para o retículo, acarretando o aumento da concentração de cálcio citoplasmático, prejudicando o relaxamento ventricular. As alterações na expressão das isoformas de titina, proteína gigante presente nos sarcômeros, também terão um papel fundamental no desenvolvimento da hipertrofia dos cardiomiócitos, uma vez que, a expressão de titina N2B (isoforma mais rígida) aumenta quando comparada a titina N2B2 (isoforma mais flexível). Uma vez instalada, a ICFSP promoverá a ativação de alguns mecanismos compensatórios, os quais irão manter a homeostase do organismo. Dentre estes mecanismos estão envolvidos o sistema nervoso autônomo (SNA), no qual o sistema nervoso simpático (SNS) estará mais ativado, e o sistema hormonal. Inicialmente, a ativação destes sistemas é benéfica, porém ao serem hiperativados de forma crônica causarão dano em todo o sistema cardiovascular sobrecarregando cada vez mais o coração já insuficiente, isto contribuirá para a progressão do quadro de IC.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Insuficiência cardíaca diastólica. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. Neurotransmissores.

CRUZ, Ana Carolina Silva. **Neurohormonal mechanisms involved in cardiac insufficiency with preserved systolic function**. 2017. 61f. Conclusion Work of Course (Graduation in Biomedicine) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

Heart failure (HF) is the final stage of heart disease and its prevalence is high throughout the world. It is a disease that affects, mainly, the elderly of the feminine sort, due to the aging and consequent natural rigidity of the myocardium. According to epidemiological data, the insufficiency with preserved systolic function (ICFSP) represents 50% of all HF cases, being considered a disease of great clinical relevance. Diastolic dysfunction is the main predisposing factor and consists of the compromise of distensibility and compliance of the left ventricle at the moment of diastole. This dysfunction occurs from macro and microstructural events, such as myocardial hypertrophy caused by pressure overload in the ventricle and collagen deposition in the extracellular matrix, which in turn will have its metabolism altered, accumulating its more rigid form (type collagen I) and thus contributing to myocardial fibrosis. Events triggered at the intracellular level involve alteration in the calcium pump of the sarcoplasmic reticulum (SERCA), which will have its activity diminished, compromising the transport of calcium to the reticulum, causing an increase in the cytoplasmic calcium concentration, impairing the ventricular relaxation. Alterations in the expression of the giant protein-bound titin isoforms will also play a key role in the development of cardiomyocyte hypertrophy, since the expression of N2B titin (stiffer isoform) increases when compared to N2B2 titre (more isoform). flexible). Once installed, ICFSP will promote the activation of some compensatory mechanisms, which will maintain the body's homeostasis. Among these mechanisms are the autonomic nervous system (ANS), in which the sympathetic nervous system (SNS) is more activated, and the hormonal system. Initially, the activation of these systems is beneficial, but when being hyperactivated in a chronic manner will damage the entire cardiovascular system by overloading the already insufficient heart, this will contribute to the progression of the HF.

Keywords: Heart failure. Diastolic heart failure. Heart failure with preserved systolic function. Neurohormonal activation in heart failure. Neurotransmitters.

Lista de Figuras

Figura 1 – Mudança estrutural dos cardiomiócitos	23
Figura 2 – Hipertrofia miocárdica	24
Figura 3 – Localização da titina no sarcômero	27
Figura 4 – Localização dos barorreceptores	33
Figura 5 – Mecanismos de ativação da proteína Gs	37
Figura 6 – Fluxo de ativação de mecanismos compensatórios na IC	38
Figura 7 – Ativação e ação do SRAA.	39
Figura 8 – Componentes e principais funções do SRAA.....	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Principais comorbidades na ICFSP	20
Tabela 2 – Mecanismos compensatórios e seu esgotamento na IC	30
Tabela 3 – Receptores simpáticos e parassimpáticos e suas funções no coração e vasos	35

Lista de Siglas

AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ANP	Peptídeo natriurético atrial
ATP	Trifosfato de adenosina
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
ICFSP	Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada
NE	Norepinefrina
PKA	Proteína quinase
SERCA	Bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema Renina-angiotensina-aldosterona

SUMÁRIO

Dedicatória

Agradecimentos

Epígrafe

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Siglas

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVO.....	16
3 METODOLOGIA.....	17
4 DESENVOLVIMENTO.....	18
4.1 Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada	18
4.2 Etiologia.....	20
4.3 Epidemiologia	21
4.4 Hipertrofia ventricular esquerda	22
4.5 Fisiopatogenia	27
4.5.1 Ativação do SNA	31
4.5.2 Reflexos neurais para controle da pressão arterial	32
4.5.3 Atuação do SNS.....	34
4.5.4 Transdução de sinal durante ativação de receptores β -adrenérgicos	36
4.5.5 Ativação Neuro-hormonal	37

4.5.6 Ativação do SRAA.....	38
4.5.7 Outros hormônios secretados	41
4.6 SINTOMAS E SINAIS CLÍNICOS.....	43
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada pela incapacidade do coração de gerar um débito cardíaco apropriado, que atenda assim, as necessidades metabólicas do organismo (MCMURRAY, 2012). Esta insuficiência pode estar relacionada a uma disfunção na sístole ou na diástole. A insuficiência cardíaca com função sistólica preservada (ICFSP), é uma doença na qual não há anormalidades na contratilidade miocárdica e sim uma alteração na complacência ventricular que comprometerá a diástole (ALTAY; PEHLIVANOGLU, 2017).

A ICFSP era tida como uma doença benigna, associada a um melhor prognóstico. Porém estudos epidemiológicos demonstraram que o prognóstico destes pacientes é tão grave quanto os pacientes que possuem IC sistólica. É responsável por 50% dos casos de IC e acomete, principalmente, idosos e mulheres (TRIBOUILLOY et al., 2008).

A IC é considerada um importante problema de saúde pública, com uma elevada prevalência de mais de 23 milhões no mundo, inclusive em 1997, a IC foi tida como uma epidemia emergente (ROGER, 2013). Nos Estados Unidos, anualmente, mais de 550.000 pessoas são diagnosticadas com IC pela primeira vez. A IC resulta em altas taxas de hospitalizações e mortalidade, sendo que até 40% dos pacientes morrem dentro de 1 ano da primeira hospitalização, tornando a taxa de sobrevivência bem menor do que para quase todos os tipos de cânceres (BUI; HORWICH; FONAROW, 2010). Além da diminuição na qualidade de vida desses pacientes, os cuidados necessários causam encargos financeiros e de saúde muito significativos aos pacientes, suas famílias e à sociedade de modo geral. De acordo com dados epidemiológicos, a mortalidade por IC com diagnóstico primário, ou sendo diagnosticada como comorbidade, foi de 281.437 em 2008. Portanto, a insuficiência cardíaca é considerada uma doença grave com uma alta morbidade e mortalidade (LIU; EISEN, 2014).

Um dos principais fatores de risco que precedem a ICFSP é a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A elevação da pós-carga do ventrículo esquerdo, resultado da HAS, determina uma resposta fisiológica de aumento da tensão intraventricular que, além de aumentar o consumo de oxigênio miocárdico, favorece o desenvolvimento de hipertrofia ventricular (ACELAJADO; A CALHOUN, 2009).

Após instalada a ICFSP irá promover a ativação de mecanismos neuro-hormonais, na tentativa de manter as funções cardiovasculares estáveis. Dentre estes mecanismos estão o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), sistema Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), vasopressina e peptídeos natriuréticos atrial e ventricular. Inicialmente, estes sistemas serão capazes de compensar a função cardíaca preservando assim, a homeostase cardiovascular. Porém, a ativação destes mecanismos a longo prazo causará efeitos prejudiciais à estrutura cardíaca levando a descompensação cardíaca e a progressão da IC (FLOREA; COHN, 2014; KOUGIAS et al., 2010).

Os sintomas de IC são multifatoriais e inespecíficos, após a instalação do quadro os pacientes apresentarão seus sintomas, normalmente, durante o exercício, porém após o avanço da doença estes serão vistos também em repouso. O sintomas mais comuns são derrame pleural, edema pulmonar, anemia, edema periférico, congestão sistêmica, que abrange hepatomegalia e ascite, e caquexia cardíaca, que é considerada uma das manifestações mais graves da doença (AZHAR; WEI, 2013).

2 OBJETIVO

Abordar os mecanismos neuro-hormonais envolvidos na progressão da insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, assim como, descrever os eventos responsáveis pelo desenvolvimento desta doença.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura utilizando livros didáticos das bibliotecas Padre Inocente Radrizzani, situada no Centro Universitário São Camilo, campus Ipiranga, Professor Doutor Luiz Venere Décourt, situada no Instituto do Coração e na Bireme, situada na Universidade Federal de São Paulo. Também foram utilizados artigos científicos pesquisados na revista eletrônica SciELO; bases de dados PubMed e Google Acadêmico, sendo eles nos idiomas português, inglês e espanhol, com anos abrangendo de 2006 a 2017.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada

O termo utilizado usualmente, insuficiência cardíaca diastólica, refere-se ao conjunto de sinais e sintomas de IC, função sistólica preservada e disfunção diastólica. Porém, foi descoberto que existem outros mecanismos que contribuem para a fisiopatogenia desta insuficiência, como disfunção atrial rigidez dos ventrículos e da vasculatura, vasodilatação comprometida entre outros. Por isso passou-se a ser usado um nome mais abrangente, sendo esta insuficiência cardíaca com função sistólica preservada (ICFSP) (BHATIA, 2006; (BORLAUG, 2014).

A disfunção diastólica é a condição na qual há anormalidades na distensibilidade, complacência e enchimento da cavidade ventricular no momento da diástole. Os sintomas de IC, como falta de ar, dispneia paroxística noturna, redução da tolerância ao exercício e fadiga, são muito inespecíficos, não sendo possível diferenciar assim entre IC e outras cardiopatias. A IC geralmente é associada à função sistólica comprometida, entretanto já é reconhecido que tanto a função sistólica quanto a diastólica possuem um papel importante na sua fisiopatologia (ABBATE, 2014).

A diástole no ventrículo se estende desde o fechamento da valva aórtica até o fechamento da valva mitral. Quando em repouso, dura cerca de dois terços do ciclo cardíaco. Na primeira fase da diástole, logo após o fechamento da valva aórtica até a abertura da valva mitral, é o período no qual ocorre o relaxamento isovolumétrico. Neste período, há a diminuição rápida da pressão intraventricular antes do início do enchimento ventricular (BORLAUG, 2014).

O preenchimento ventricular acontece em três diferentes fases. A fase do enchimento precoce começa com a abertura da valva mitral que ocorre por conta da redução na pressão intraventricular menor que a pressão atrial. Na segunda fase, considerada também a fase de equilíbrio, o volume ventricular é constante, isto devido à equalização da pressão atrioventricular. Por fim, a fase de enchimento tardio estará intrinsicamente relacionada com o aumento da pressão atrial. Existem diversos parâmetros fisiológicos interagindo no momento da diástole ventricular, dentre estes, os que possuem maior relevância são as características de relaxamento ventricular, complacência e contração atrial (SUÁREZ et al., 2016).

Por sua vez, a ICFSP pode ser discernida pelo aumento da resistência ao enchimento da cavidade ventricular, com uma significativa elevação da pressão diastólica para manter o volume sistólico adequado. Isto ocorre por conta de alterações nas propriedades elásticas que são consequências do aumento da massa miocárdica, causada pela sobrecarga do músculo cardíaco, concomitantemente à anormalidades na rede de colágeno extra miocárdico (AZIZ et al., 2013; MEES, 2012).

Este quadro clínico pode ser designado também como insuficiência cardíaca diastólica porque sua principal característica é a disfunção diastólica, visto que a maior parte dos pacientes portadores desta, apresentam uma diminuição no relaxamento miocárdico e uma elevação da rigidez ventricular (PAULUS et al., 2007). Em contrapartida, a disfunção diastólica, embora seja a principal característica fisiopatológica da ICFSP, não é suficiente para determinar o quadro clínico de IC. Uma vez que, alguns pacientes podem apresentar disfunção diastólica e manterem-se assintomáticos e não desenvolverem IC (FONTES-CARVALHO; LEITE-MOREIRA, 2011; MCMURRAY, 2012).

Em um quadro normal o relaxamento ativo em conjunto com a complacência miocárdica passiva permitem que o volume do débito cardíaco permaneça adequado e a pressão de enchimento normal. Em pacientes com disfunção diastólica essas propriedades estão alteradas, portanto faz-se necessário que a pressão atrial esquerda seja aumentada para manter o débito cardíaco ideal (NAGUEH, 2009). A função do átrio esquerdo depende essencialmente da sua pré-carga, pós-carga e capacidade de contração. Indivíduos que possuem relaxamento ventricular anormal, a pré-carga atrial será aumentada, o que acarretará um maior volume de ejeção. Esse mecanismo permite que o débito cardíaco, em pacientes nesta situação, permaneça com volume adequado (NAGUEH, 2016).

O relaxamento das fibras cardíacas é um processo ativo no qual faz uso de energia, trifosfato de adenosina (ATP). A energia é fundamental para que haja a transferência do cálcio do citoplasma para o retículo sarcoplasmático, fazendo com que assim o complexo troponina-tropomiosina seja inibido e os filamentos de actina dissociem-se dos filamentos de miosina (SUÁREZ, 2016). A remoção do cálcio do citoplasma é regulada pela bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA), mecanismo responsável por levar o cálcio presente no citoplasma ao retículo sarcoplasmático, que, quando tem sua atividade diminuída consequentemente

haverá uma diminuição na velocidade do relaxamento ventricular (TSUJINO; KAWASAKI; MASUYAMA, 2006).

4.2 Etiologia

A ICFSP é uma doença comum em idosos e hipertensos, porém está muito associada a várias comorbidades como obesidade, anemia, diabetes mellitus e doença pulmonar e renal (SHAH et al., 2012).

Em busca de um fator desencadeante da ICFSP estudos mostraram que o envelhecimento e a HAS, em alguns pacientes, são suficientes para causar a doença, porém outras comorbidades (Tabela 1), já mencionadas, podem desempenhar um papel importante na aceleração da progressão para a ICFSP (MOHAMMED et al., 2012).

A HAS é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento da ICFSP, pois induz a hipertrofia, isquemia subendocárdica com formação de fibrose, que irão alterar o relaxamento e a complacência ventricular. Essas alterações causadas pela HAS promovem o aumento da pós-carga, levando a um aumento do trabalho ventricular e do consumo de oxigênio agravando a disfunção diastólica (MAHARAJ, 2012).

No idoso, a causa da ICFSP, de modo geral, é multifatorial pela alta prevalência de HAS e demais comorbidades. No entanto, na ausência destas doenças existem alterações cardiovasculares que estão associadas a senescência, que contribuem para o aumento da prevalência de IC com o envelhecimento. As alterações cardiovasculares associadas ao envelhecimento consistem no aumento da rigidez vascular e da pós-carga, hipertrofia e fibrose miocárdica, metabolismo miocárdico alterado e pouca intolerância ao estresse. Todos esses fatores podem favorecer o desenvolvimento da disfunção diastólica, quadro que precede a ICFSP (STRAIT; LAKATTA, 2012; THOMAS; RICH, 2007).

Tabela 1 – Principais comorbidades na ICFSP

Comorbidades	Frequência
Hipertensão	60-80%
Doença cardíaca isquêmica	35-70%
Diabetes	20-45%
Fibrilação atrial	15-40%
DPOC	31%
Insuficiência renal	26%

Nota: DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crônica)

Fonte: (ALTAY; PEHLIVANOGLU, 2017)

4.3 Epidemiologia

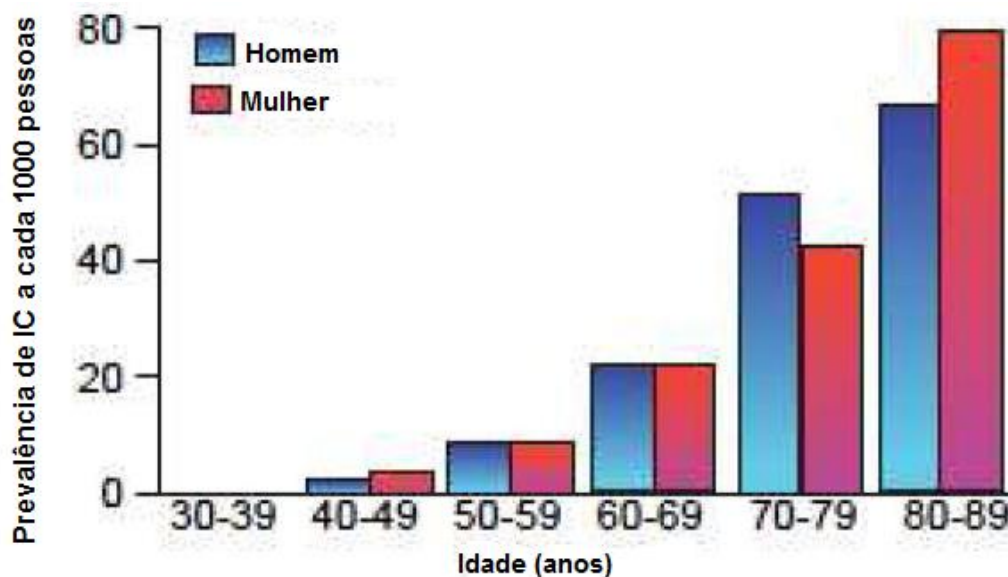
Atualmente, a IC representa um progressivo problema de saúde pública na sociedade, na qual 2% a 3% da população adulta é afetada pelo problema em países desenvolvidos (CARVALHO; MOREIRA, 2011). A ICFSP era vista como uma doença benigna e com um bom prognóstico quando comparada com a IC sistólica, porém alguns estudos epidemiológicos mostram que a ICFSP é tão prejudicial quanto esta (TRIBOUILLOY et al., 2008; BHATIA et al., 2006). Atualmente a ICFSP é responsável por 50% de todos os pacientes internados portadores de IC e essa proporção tende a aumentar com a idade. Nos últimos anos a proporção de pacientes com ICFSP aumentou em torno de 20% no total de casos de IC, proporção esta que deve continuar aumentando, por conta do envelhecimento progressivo da população e do aumento da prevalência da HAS, etiologia mais comum no desenvolvimento da ICFSP (MOUTINHO et al., 2008; GLADDEN; LINKE; REDFIELD, 2014; REDFIELD, 2016).

A ICFSP está relacionada a uma taxa anual de mortalidade de 8%, sendo menor quando comparada com a taxa da IC sistólica obtendo uma porcentagem por volta de 19%. Porém, a taxa de morbidade na ICFSP é considerável, tornando esta

um distúrbio clínico importante, principalmente em idosos com cardiopatias hipertensivas (AZIZ et al., 2013).

O grupo populacional mais suscetível à ICFSP são os idosos, mais frequentemente do gênero feminino (Gráfico 1), os quais possuem uma elevada prevalência de HAS, diabete e obesidade (FONAROW et al., 2007; STEINBERG et al., 2012).

Gráfico 1 – Prevalência média da IC de acordo com a idade e gênero



Fonte: Modificado de (Strait; Lakatta, 2012)

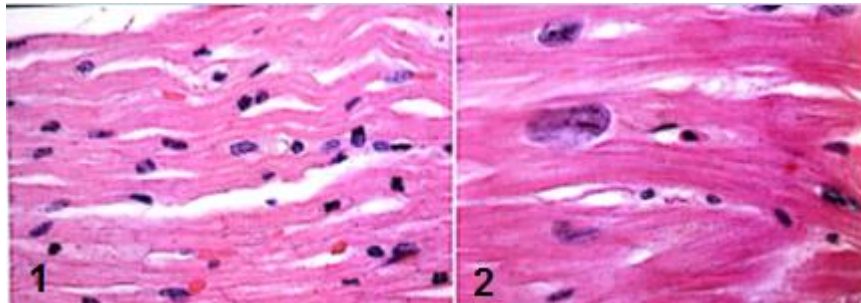
4.4 Hipertrofia cardíaca esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda, a princípio, surge como uma resposta adaptativa do coração frente ao aumento da pós-carga (JANARDHANAN; KRAMER, 2011). Dentro do miocárdio dois compartimentos regulam a rigidez diastólica, estes são a matriz extracelular e os cardiomiócitos (BORLAUG; PAULUS, 2010).

A hipertrofia dos cardiomiócitos é o principal sinal clínico do remodelamento, detectável mais facilmente na prática clínica da cardiomegalia (BURCHFIELD; XIE; HILL, 2013). Foram feitas análises em biópsias de tecido endomiocárdico e foi observado que, os cardiomiócitos de pacientes com ICFSP são estruturalmente diferentes, quando comparados com indivíduos saudáveis pois apresentaram

aumento no diâmetro (Figura 1) e na rigidez, e um aumento da densidade de miofilamentos (VAN HEEREBEEK, 2006).

Figura 1 – Mudança estrutural dos cardiomiócitos



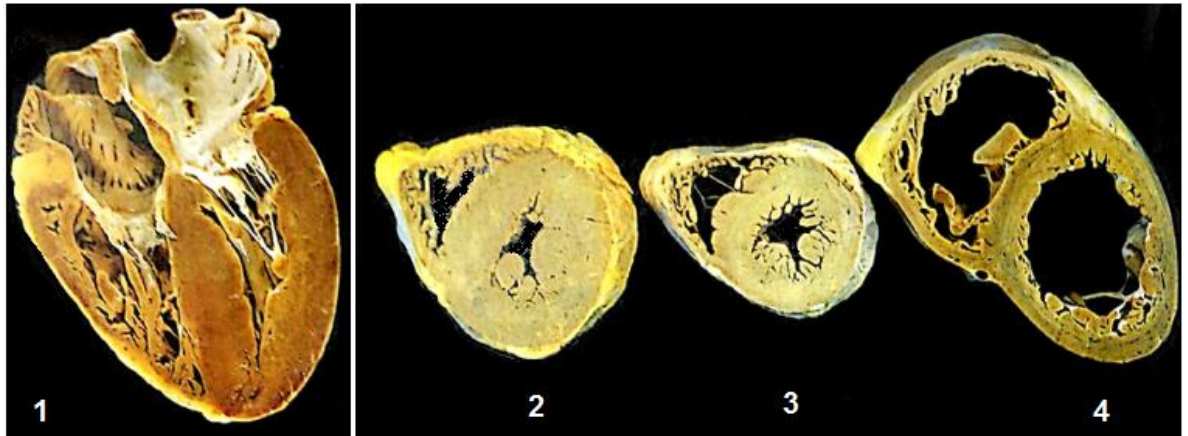
Nota: Imagem 1: imagem de microscopia de biópsias de miocárdio saudável. Imagem 2 apresenta a hipertrofia de cardiomiócitos.

Fonte: Modificado de (KUMAR et al., 2010)

A hipertrofia (figura 2) está associada com muitas mudanças na composição miocárdica, a qual é responsável pelo remodelamento estrutural do mesmo e permitem estabelecer uma relação entre a hipertrofia e a disfunção ventricular esquerda (SALAZAR et al., 2006). Uma das principais mudanças é o acúmulo de colágeno que, comprometerá a velocidade do relaxamento, a sucção diastólica e a rigidez passiva que contribui para piora da função diastólica. O acúmulo contínuo de tecido fibroso, agrava o enchimento diastólico e compromete a contração dos cardiomiócitos (KONG; CHRISTIA; FRANGOIANNIS, 2013).

Em pacientes com HAS, o ventrículo esquerdo fica sujeito a uma sobrecarga crônica de pressão, o que o predispõe ao desenvolvimento da hipertrofia concêntrica, que consiste na replicação dos sarcômeros em paralelo restringindo o lúmen ventricular (COBB, 2012). A princípio, a hipertrofia exercerá um papel protetor ao ventrículo, porém posteriormente pode vir a se tornar uma doença crônica. O remodelamento miocárdico é caracterizado por uma série de fatores a nível celular e molecular, incluindo alterações importantes na matriz extracelular, como o desequilíbrio entre a síntese e degradação das moléculas de colágeno do tipo I. (FAN et al., 2012).

Figura 2 – Hipertrofia miocárdica



Nota: 1: ventrículo esquerdo com parede hipertrofiadas. 2: hipertrofia concêntrica com aumento na espessura da parede e diminuição do lúmen. 3: representação de um coração saudável. 4: Hipertrofia excêntrica, aumento da cavidade ventricular.

Fonte: Modificado de (KUMAR et al., 2010)

Alguns fatores são fundamentais para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, como o aumento da pressão intraventricular, diminuição da atividade de mecanismos capazes de redirecionar o cálcio ao retículo sarcoplasmático após a contração, como a SERCA, o aumento do colágeno tipo I e III na matriz extracelular e a expressão da forma mais rígida da macromolécula titina, presente nos cardiomiócitos (BORBÉLY et al., 2009).

Os cardiomiócitos são células que compõe o tecido cardíaco, estão interligados formando um sincício de fibras musculares cardíacas ramificadas. Quando são despolarizadas, estas fibras geram uma força que será transmitida ao ventrículo, fazendo com que haja um aumento de pressão na câmara durante a sístole (XIN; OLSON; BASSEL-DUBY, 2013).

Essa transmissão é facilitada por uma rede de colágeno, que confere à estrutura cardíaca suporte e alinhamento das fibras musculares. É composta essencialmente de colágenos fibrilares tipo I e III, a força de tração do tipo I é semelhante a do aço. Sendo assim, a matriz extracelular é considerada um dos principais determinantes da rigidez miocárdica durante a diástole. Por ter essa característica de rigidez, contribui para o tamanho e forma ventricular proporcionando certa resistência quanto a deformação do tecido no momento do

enchimento da câmara (SHIRWANY; WEBER, 2006). Em termos bioquímicos, a fibrose cardíaca é caracterizada com um aumento na concentração de hidroxiprolina no miocárdio, um aminoácido específico do colágeno (KWAK, 2013).

Alguns autores evidenciaram que este remodelamento histológico do miocárdio é caracterizado por uma série de ocorrências a nível celular e molecular, incluindo diversas alterações na estrutura da matriz extracelular, uma delas é a quebra do equilíbrio entre a síntese e degradação das moléculas de colágeno do tipo 1, tipo mais rígido (SHIRWANY; WEBER, 2006). Foi proposto um método para a medição de alguns marcadores do metabolismo do colágeno para otimizar a monitorização deste equilíbrio. Foi realizada a dosagem do propeptídeo C-terminal da molécula de procolágeno tipo I (PICP), visto que, está associado com a massa do ventrículo esquerdo e com a fibrose miocárdica, e seus níveis séricos estão aumentados em pacientes com HAS. Além disso, foi visto que os valores séricos aumentados do PICP está altamente associado com a fração do miocárdio onde há concentração de colágeno em amostras de biópsia endomiocárdica de pacientes hipertensos (BLANCO et al., 2012). Outros fatores predisponentes à hipertrofia ventricular são fatores de crescimento e citocinas que estão relacionadas com processos de remodelação vascular e hipertrofia miocárdica. Esse fator de crescimento possui propriedades fibrogênicas e estimulam o acúmulo da matriz extracelular (RUIZ-ORTEGA et al., 2007).

A porcentagem de pacientes hipertensos que desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda é alta, principalmente quando não há tratamento para controle da pressão arterial (ACELAJADO; A CALHOUN, 2009).

O relaxamento ventricular é um processo ativo, com gasto de energia, regulado principalmente pela bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA). A redução da atividade da SERCA reduz a remoção do cálcio presente no citoplasma, tornando mais lento o relaxamento do ventrículo (TSUJINO; KAWASAKI; MASUYAMA, 2006). Este aumento do cálcio no citoplasma durante a diástole leva a um aumento persistente na ativação das pontes cruzadas de actina e miosina aumentando o tônus diastólico e dificultando o relaxamento ventricular (ZILE; GAASCH, 2011).

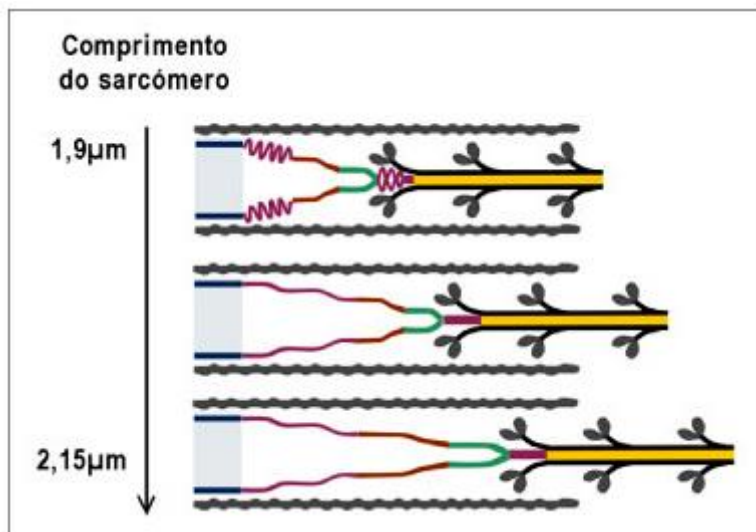
Fisiologicamente após o recebimento de um estímulo nervoso, a tropomiosina prende-se a troponina (ambas proteínas presentes nos cardiomiócitos) formando o complexo troponina-tropomiosina, este complexo encontra-se preso à actina. Quando o cálcio é liberado e entra na fibra cardíaca liga-se à troponina a qual provoca a movimentação da tropomiosina expondo o sítio ativo da actina. Desta forma, haverá a ligação da miosina à actina e a ativação da ATPase miosínica, que irá hidrolisar um ATP, obtendo, assim, energia para a movimentação da ponte de actina e miosina. Em condições de repouso, a interação da actina e miosina será bloqueada pela tropomiosina (VASSALO; OLIVEIRA; STEFANON, 2015). Sendo assim, a diminuição da atividade da SERCA, impedirá a dissociação das pontes de actina e miosina por conta do aumento do cálcio citoplasmático.

Uma proteína importante, que está relacionada com a diminuição do relaxamento miocárdico é a titina. A titina é uma proteína que se estende desde a linha Z do sarcômero até a linha M (GUO et al., 2010). Desse modo, abrange quatro zonas do sarcômero e é dividida em quatro regiões diferentes de acordo com estas zonas. Na região da banda A está localizada a maior parte da molécula de titina, a região localizada na banda I é muito extensível e funciona como uma ligação elástica entre o filamento de miosina e a linha Z (Figura 3). A principal característica da titina é a sua elevada elasticidade, que lhe permite distender-se e encurtar-se regulando assim, o tamanho do sarcômero e a função muscular (MEYER; WRIGHT, 2013). Se comporta também como uma mola bidirecional, porque quando o comprimento do sarcômero é encurtado para valores inferiores ao comprimento de repouso, a titina gera uma força elástica que terá uma direção contrária à da tensão passiva tradicional (NISHIKAWA et al., 2011).

Nos músculo cardíaco há duas isoformas de titina, N2B e N2BA. A isoforma N2B é menor e é constituída apenas pelo elemento N2B enquanto a N2BA é maior e composta tanto pelo elemento N2B quanto pelo elemento N2A. O que difere entres estas duas isoformas é a presença dos elementos nas mesmas, a N2BA possui um elemento extensível na região da banda I, é mais distensível e menos rígida que a N2B (LEWINTER; GRANZIER, 2010). Sendo assim, os cardiomiócitos que expressam maiores quantidades de N2B apresentam maior rigidez em relação aqueles que expressam mais as isoformas N2BA (CASTRO-FERREIRA et al., 2011). Vale ressaltar que, os cardiomiócitos que expressam mais a isoforma N2B

possuem maior força de restauração, ou seja, após a contração o comprimento do sarcômero retorna ao seu comprimento de repouso mais rapidamente. Dessa forma, os ventrículos que possuem elevadas proporções de N2B, possuem maior velocidade de recolhimento elástico, o que leva a uma diminuição da duração da fase inicial da diástole (LEWINTER; GRANZIER, 2014).

Figura 3 – Localização da titina no sarcômero



Nota: Miosina representada como o filamento central em amarelo ancorada pela titina.

Fonte: (CASTRO-FERREIRA et al., 2011).

Na ICFSP, haverá aumento da expressão da isoforma mais rígida de titina, N2B, nos cardiomiócitos, levando à diminuição no relaxamento miocárdico e aumento da rigidez ventricular. Estudo comparativo de biópsias endomiocárdicas demonstraram que pacientes saudáveis expressaram uma razão N2BA/N2B normal em torno de 30/70, e em pacientes com ICFSP foi observada uma razão de 17/83 (VAN HEEREBEEK, 2006).

4.5 Fisiopatogenia

A IC pode ser definida como o processo final de qualquer tipo de doença cardíaca, levando à diminuição da capacidade de ejeção e enchimento do ventrículo

esquerdo sob pressões fisiológicas. Tais alterações levam a uma disfunção na sístole ou diástole (em alguns casos nas duas), e, posteriormente, acarretará uma perda da capacidade funcional, diminuição na qualidade de vida e um aumento da morbidade e mortalidade (GUIMARÃES et al., 2011).

A IC pode ser classificada de acordo com diferentes perspectivas fisiopatológicas ou funcionais, como a IC direita e esquerda, que estão relacionadas com o sistema circulatório, a IC sistólica e diastólica, relacionadas com a função cardíaca, entre outras. Durante o desenvolvimento da IC, ocorre a ativação de uma rede complexa de mecanismos compensatórios em níveis macro, micro estrutural, assim como no molecular para manter a função cardíaca estável (TANAI; FRANTZ, 2015).

A ICFSP é uma doença que, geralmente, está muito relacionada com HAS crônica ou cardiopatias isquêmicas (OUZOUNIAN; LEE; LIU, 2008). A função diastólica normal permite o rápido enchimento do ventrículo, enquanto mantém pressões ventriculares estáveis no momento da diástole, seja em repouso ou durante o exercício. A disfunção na diástole possui um papel importante na fisiopatogenia da ICFSP, uma vez que, uma grande parte os pacientes portadores da ICFSP apresentam alterações na função diastólica (FONTES-CARVALHO; LEITE-MOREIRA, 2009).

O relaxamento define-se como o processo no qual o miocárdio volta ao seu comprimento e tensão de repouso após a contração. Este relaxamento é modulado por alguns determinantes, sendo um destes a pré e a pós-carga (LEITE-MOREIRA, 2006). Os efeitos da carga no relaxamento dependerá exclusivamente do tipo de carga (pré ou pós), da sua magnitude, duração e o momento no ciclo cardíaco em que a mesma será aplicada. A carga é relevante pois é um importante modulador do relaxamento miocárdico, essa relevância pode ser observada em pacientes em crise hipertensiva aguda, fator precipitante de ICFSP. Nestes casos, o aumento repentino da pressão arterial impõe ao ventrículo esquerdo um aumento da pós-carga, induzindo um atraso no relaxamento do ventrículo, o que promoverá uma disfunção na diástole (HA; OH, 2009).

A disfunção diastólica pode também ser consequência de alterações nas propriedades passivas do ventrículo. O aumento da rigidez ventricular acarreta um

aumento no volume e conseqüente elevação da pressão intraventricular. Essa rigidez no ventrículo esquerdo se dá por conta de fatores intrínsecos aos cardiomiócitos, um exemplo são as alterações nas proteínas do citoesqueleto, ou alterações na matriz extracelular (FERREIRA-MARTINS; LEITE-MOREIRA, 2010). Sabe-se que, pacientes com ICFSP possuem ventrículos mais rígidos por conta da hipertrofia dos cardiomiócitos e/ou alterações nas isoformas de titina, proteína do citoesqueleto determinante da tensão passiva dos cardiomiócitos. Outros fatores que contribuem para o aumento da rigidez ventricular são o aumento da fibrose e da quantidade de colágeno extracelular (KHAN; SHEPPARD, 2006).

Dessa maneira, o miocárdio contará com vários mecanismos de compensação para manter sua função estável, sendo que o esgotamento destes acarretará numa série de outros problemas (Tabela 1). Os três determinantes da função ventricular esquerda consistem na contratilidade miocárdica, pré-carga e pós-carga. Na IC estes determinantes podem levar o miocárdio a uma compensação adaptativa ou progressiva (SEGURA; FRAZIER; BUJA, 2012).

Tabela 2 - Mecanismos compensatórios e seu esgotamento na IC

Localização	Compensação	Descompensação
Cardíaco	Mecanismo de Frank Starling	Redução da fração de ejeção
	Hipertrofia ventricular	Dilatação ventricular
	Taquicardia	Arritmias
Vascular	Redistribuição de perfusão	Hipoperfusão periférica
Hormonal	Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Hipertensão e vasoconstrição
	Vasopressina	Sobrecarga de volume
	Catecolaminas circulantes	Taquicardia
	Peptídeo natriurético	Hiponatremia
Autonômica	Aumento da atividade adrenérgica simpática	Taquicardia
	Atividade vagal reduzida	Taquicardia

Fonte: Modificado de (TANAI; FRANTZ, 2015)

4.5.1 Ativação do SNA

O SNA é composto pelo sistema nervoso simpático (adrenérgico) e parassimpático (colinérgico), ambos são controlados pelo sistema nervoso central e estão em equilíbrio em indivíduos normais, na qual a ativação do sistema nervoso simpático é menor em repouso, como também no coração em condições fisiológicas (FLOREA; COHN, 2014). Há também, um mecanismo que detecta a tensão exercida na parede vascular das artérias e emite sinais aferentes, que podem desencadear uma resposta excitatória (simpática) ou inibitória (parassimpática), são chamados de barorreceptores (KOUGIAS et al., 2010).

O SNA faz parte do sistema nervoso periférico e tem como função controlar a contração da musculatura cardíaca, das vísceras e das glândulas, sendo assim é um importante sistema pois regula a frequência cardíaca, pressão arterial, respiração, temperatura corporal, sudorese, motilidade gastrointestinal e secreções. (BORON; BOULPAEP, 2011; RHOADESAND; BELL, 2009).

O sistema nervoso parassimpático (SNP) é um importante antagonista na regulação da função cardíaca. De modo geral, produz efeitos que são opostos ao da ativação simpática, sendo assim, tem pouco efeito sobre a contração miocárdica. O nervo vago inerva o nodo sinoatrial, e quando estimulado baixa a frequência cardíaca, gerando um efeito cronotrópico negativo. Pode interferir também na diminuição da velocidade de condução, uma vez que, inibe a velocidade de condução de estímulos do nodo atrioventricular (VASEGHI; SHIVKUMAR, 2008).

O sistema nervoso simpático (SNS) controla as reações do corpo em situações de estresse ou emergências. Seus efeitos são mediados pelos receptores β_1 , β_2 e α_1 e quando ativado promove aumento da frequência cardíaca (MCCORRY, 2007).

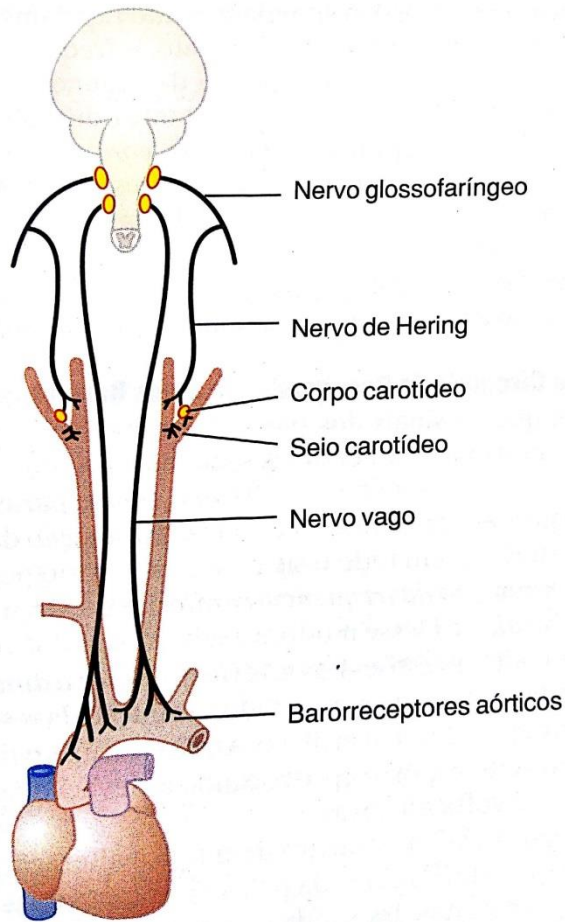
O SNA é organizado como arcos reflexos funcionais distribuídos em algumas partes do organismo, estes reflexos desempenham papéis importantes na regulação das funções cardiovasculares e na IC quando descompensados também causarão dano. Estes mecanismos são chamados de barorreceptores e quimiorreceptores (HAZARI et al., 2014).

Em pacientes com IC ocorrerá uma ativação generalizada nos receptores adrenérgicos e inibição do sistema nervoso parassimpático. Quando ocorre a queda da pressão arterial, devido a um menor volume sanguíneo em circulação, os barorreceptores e quimiorreceptores não são ativados e, assim, não enviam estímulo, isso promoverá uma redução da inibição do SNA, o qual ativará as vias eferentes simpáticas, causando uma vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e conseqüentemente taquicardia (TRIPOSKIADIS et al., 2009; FLORAS, 2009).

4.5.2 Reflexos neurais para controle da pressão arterial

O reflexo barorreceptor é ativado quando há aumento de pressão arterial, sendo assim, estes receptores enviam sinais ao sistema nervoso central. Um feedback é enviado pelo sistema nervoso autônomo para a circulação, diminuindo assim, a pressão arterial até seu nível de normalidade. Os barorreceptores são terminações nervosas localizadas nas paredes de artérias e são estimuladas quando há estiramento na parede vascular (CHARKOUDIAN; RABBITTS, 2009). Estão localizados nas paredes das artérias carótidas internas, estes barorreceptores transmitem seus estímulos por meio dos nervos de Hering e em seguida para os nervos glossofaríngeos, para que então o mesmo chegue até o trato solitário na região bulbar do tronco encefálico. Enquanto os barorreceptores localizados no arco da aorta transmitem seus sinais por meio do nervo vago (Figura 4) (GUYTON; HALL, 2006).

Figura 4 – Localização dos barorreceptores



FONTE: (GUYTON; HALL, 2006)

Quando o sinal chega ao trato solitário, outros sinais inibem o centro vasoconstritor bulbar e estimulam o centro parassimpático vagal, como efeito final haverá uma vasodilatação das veias e artérias de todo o sistema circulatório periférico e diminuição da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica (HART; CHARKOUDIAN, 2014). Sendo assim, a ativação dos barorreceptores por altas pressões nas artérias leva a uma diminuição da pressão arterial, por conta da redução da resistência periférica e do débito cardíaco. Em contrapartida, em caso de baixas pressões os efeitos serão opostos, havendo uma elevação da pressão arterial até que esta esteja normalizada (GUYENET, 2006).

Há um reflexo quimiorreceptor que está muito associado ao mecanismo barorreceptor, atua da mesma forma porém sua resposta é estimulado por

quimiorreceptores e não por receptores de estiramento. Os quimiorreceptores são células sensíveis à falta de oxigênio e ao excesso de dióxido de carbono e íons de hidrogênio, estão localizados na bifurcação de cada artéria carótida comum e no arco da aorta. Essencialmente, os quimiorreceptores excitam fibras nervosas, junto com as fibras barorreceptoras e esses estímulos passam pelo nervo de Hering e pelos nervos vagos, chegando até o centro vasomotor no tronco encefálico (XING et al., 2014). Normalmente, cada quimiorreceptor é nutrido por uma pequena artéria, o que o faz estar em contato direto com o sangue arterial constantemente. Quando há queda da pressão arterial, os quimiorreceptores são estimulados, porque a diminuição de fluxo sanguíneo acarreta à diminuição dos níveis de oxigênio e retenção de dióxido de carbono e íons hidrogênio que não foram removidos pela circulação (MARCUS; RIO; SCHULTZ, 2014).

Os sinais que os quimiorreceptores transmitem excitam o centro vasomotor, e este eleva a pressão arterial normalizando-a. Além disto, este mecanismo é mais eficaz em condições nas quais a pressão arterial é baixa, prevenindo que a mesma diminua ainda mais (CHANTIGIAN et al., 2015).

4.5.3 Atuação do SNS

Em pacientes com IC ocorrerá uma ativação generalizada nos receptores adrenérgicos e inibição do sistema nervoso parassimpático. Quando ocorre a queda da pressão arterial, devido a um menor volume sanguíneo em circulação, os mecanorreceptores não são ativados e, assim, não enviam estímulo, isso promoverá uma diminuição na inibição do sistema nervoso autônomo, o qual ativará as vias eferentes simpáticas, causando uma vasoconstrição periférica, aumento da frequência cardíaca e conseqüentemente taquicardia (FENTON; BURCH, 2007).

Em pacientes que possuem IC os receptores β_1 e β_2 serão hiperativados (Tabela 2) e, junto com os receptores α_1 , levam à toxicidade miocárdica e seus efeitos podem ser vistos por arritmias e taquicardias, devido a estimulação excessiva do sistema nervoso simpático. Enquanto isso, na vasculatura periférica, os receptores β_1 e α_1 promovem a ativação do SRAA, causando uma vasoconstrição acentuada, retenção de sódio aumento o volume corporal (CHAGGAR et al., 2009).

Os receptores β_1 são expressos no coração, mais especificamente na região do nodo sinoatrial, nodo atrioventricular e em cardiomiócitos. Quando ativados aumentam a frequência cardíaca (por meio do nodo sinoatrial), e sua ativação também promove a liberação de renina pelos rins, a qual irá agir mantendo a pressão sanguínea, níveis de sódio no plasma e volume sanguíneo estáveis (VÉGH et al., 2016).

Os receptores β_2 , por sua vez, expressos no músculo liso vascular, músculo esquelético e na circulação coronariana. Sua ativação leva a uma vasodilatação, o que, conseqüentemente, aumentará a perfusão sanguínea em órgãos-alvo (fígado, coração e musculatura esquelética). Por não serem inervados, estes receptores são estimulados pela epinefrina circulante. Já os receptores α_1 , ao serem ativados promoverá vasoconstrição (MADAMANCHI, 2007).

Tabela 3 – Receptores simpáticos e parassimpáticos e suas funções no coração e vasos

Coração					Vasos	
Receptor	Função			Receptor	Função	
	Inotrópico	Cronotrópico	Dromotrópico			
Norepinefrina	α_1	+	+	+	α_1	Vasoconstrição
	β_1	+	+	+	β_1	Vasoconstrição
	β_2	+	+	+	β_2	Vasodilatação
Acetilcolina	M_2	-	-	-	M_2	Vasodilatação

Fonte: Modificado de (GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

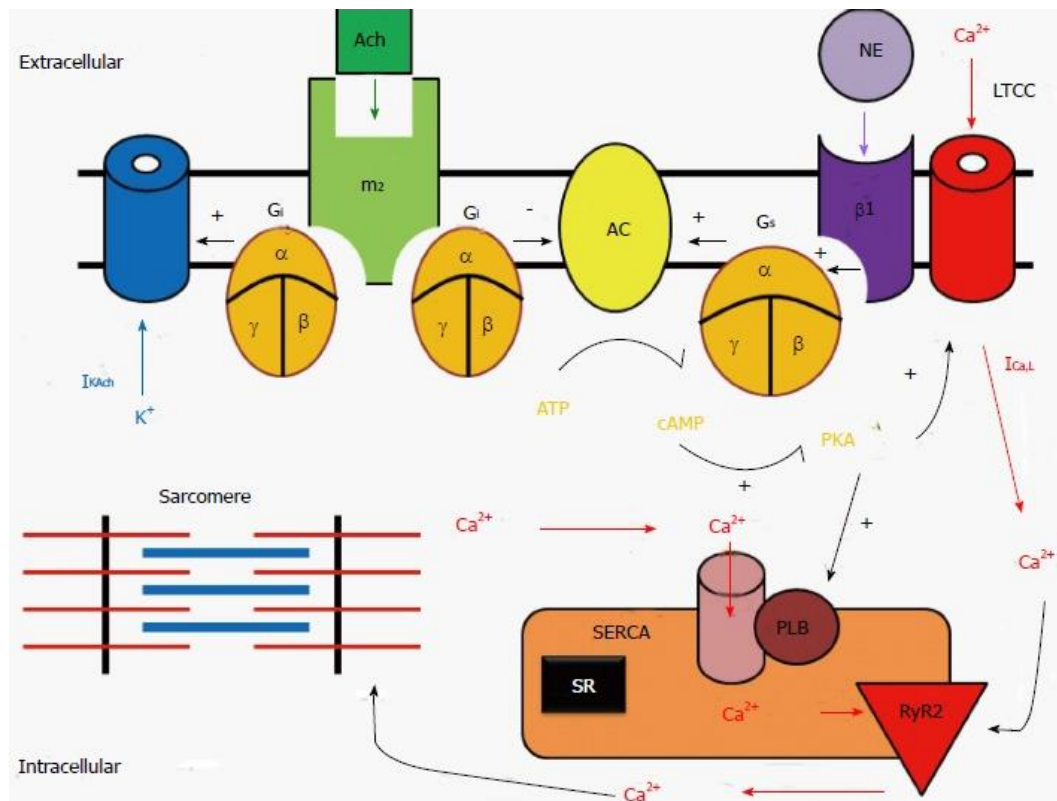
Embora os efeitos desses mecanismos sejam benéficos, no primeiro momento, por controlarem e manter estáveis o fluxo sanguíneo pra áreas nobres , suas consequências a longo prazo podem ser prejudiciais. A vasoconstrição generalizada acarretará o aumento da resistência vascular sistêmica e da pós-carga no ventrículo esquerdo, sobrecarregando este ventrículo que já se encontra debilitado pela sobrecarga (PRICE et al., 2010).No nível extra cardíaco, a hipoperfusão da musculatura esquelética induz o metabolismo anaeróbio, na qual haverá aumento na produção de ácido lático, o que gera fadiga e fraqueza, sintomas comuns na IC (BORDONI; MARELLI, 2015).

A ativação excessiva do SNS, e conseqüente liberação exacerbada de norepinefrina, leva a uma diminuição no número e na sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos no miocárdio, como um mecanismo de proteção (HO et al., 2010).

4.5.4 Transdução de sinal durante ativação de receptores β -adrenérgicos

Os receptores β -adrenérgicos no miocárdio são acoplados à proteína Gs (figura 5), quando a NE, assim como outros neurotransmissores, ligam-se aos receptores β_1 esta proteína é então ativada e após uma mudança conformacional ocorre a ativação da enzima adenilato ciclase (LORENZ et al., 2017). Após ativada, esta enzima catalisa a conversão de ATP em AMPc (adenosina monofosfato cíclico). O AMPc pode ativar diversas vias, porém no sistema cardiovascular a enzima mais importante ativada por meio do AMPc é a proteína quinase (PKA), a qual, estando em níveis elevados gerará um aumento da frequência cardíaca (GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

Figura 5 – Mecanismo de ativação da proteína Gs



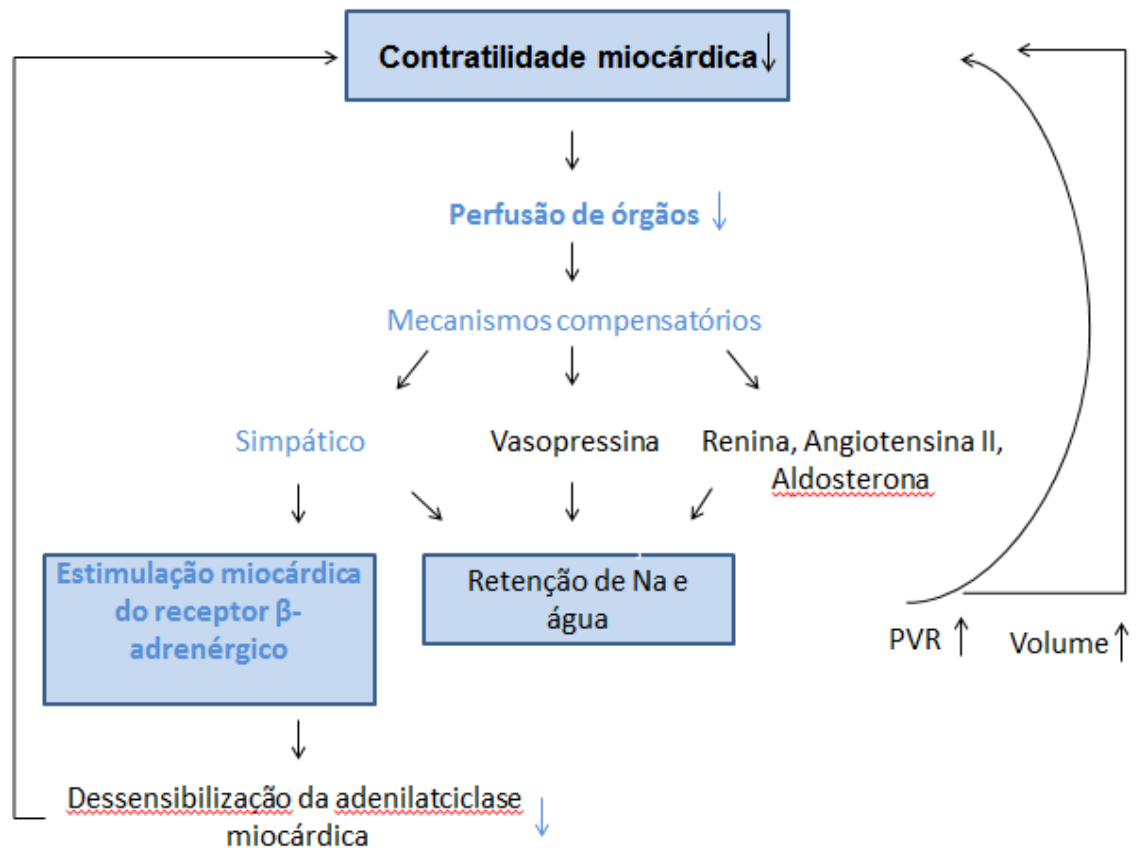
Fonte: (GORDAN; GWATHMEY; XIE, 2015).

4.5.5 Ativação Neuro-hormonal

Na IC, como mencionado anteriormente, a primeira resposta à ativação do sistema nervoso simpático é a liberação crescente de norepinefrina e uma menor captação da mesma nas terminações nervosas. Em contrapartida a atividade do receptor parassimpático é diminuída por conta do aumento da estimulação simpática, a qual, acarretará o aumento da resistência vascular sistêmica e da frequência cardíaca (TRIPOSKIADIS et al., 2009).

Como respostas neuro-hormonais haverá, ainda, a liberação de norepinefrina, a reabsorção de sódio (posterior à ativação do SRAA), e a estimulação da secreção de vasopressina, o que aumentará a contratilidade e assim manter o débito cardíaco (Figura 6) (KEMP; CONTE, 2011).

Figura 6 – Fluxo de ativação de mecanismos compensatórios na IC



Fonte: Modificado de (SCHWINGER, 2010)

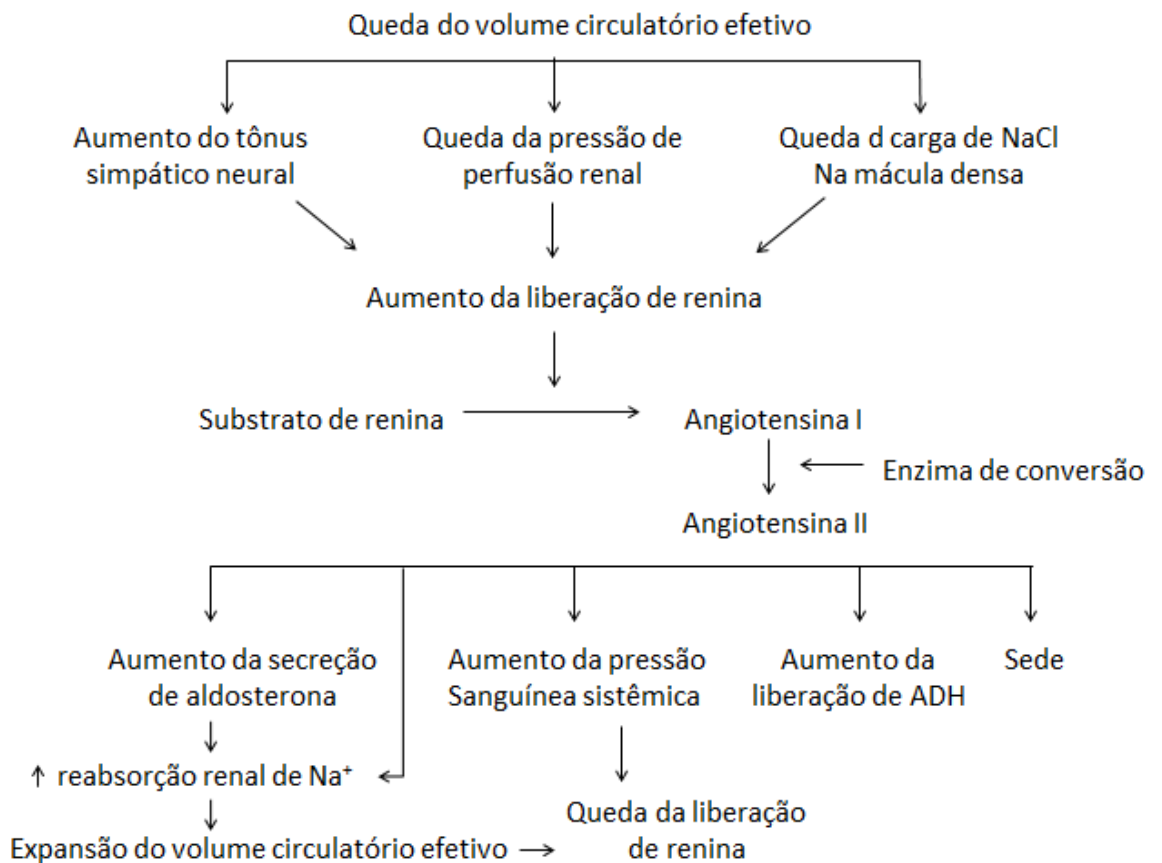
4.5.6 Ativação do SRAA

O SRAA é um mecanismo compensatório que tem como principal objetivo manter níveis adequados de pressão arterial. Na IC será ativado devido a estimulação de receptores β_1 do aparelho justaglomerular após o aumento da atividade simpática, e a ativação dos barorreceptores presentes nos rins por meio da queda de pressão na arteríola aferente (KIRALI; OZER; OZGUR, 2017).

O que irá determinar sua maior ou menor ativação será a quantidade de renina secretada pelas células justaglomerulares da arteríola aferente renal. A secreção de renina é estimulada por três mecanismos distintos (Figura 7) que estão presentes na queda de pressão arterial, sendo estes estimulação simpática, diminuição da tensão vascular na arteríola aferente renal e redução da carga filtrada de sódio que passa pela mácula densa (MICHELINI, 2015). A renina irá agir sobre o

angiotensinogênio, substrato sintetizado no tecido hepático e abundante no plasma, clivando-o e dando origem a angiotensina I, que, por sua vez, será clivada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) e dará origem à angiotensina II, considerada o principal hormônio responsável pelas principais ações do SRAA, que promove vasoconstrição levando a um aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, sendo um dos mais potentes vasoconstritores presentes no organismo (BARRET et al., 2014).

Figura 7 – Ativação e ação do SRAA



Fonte: (MICHELINI, 2015)

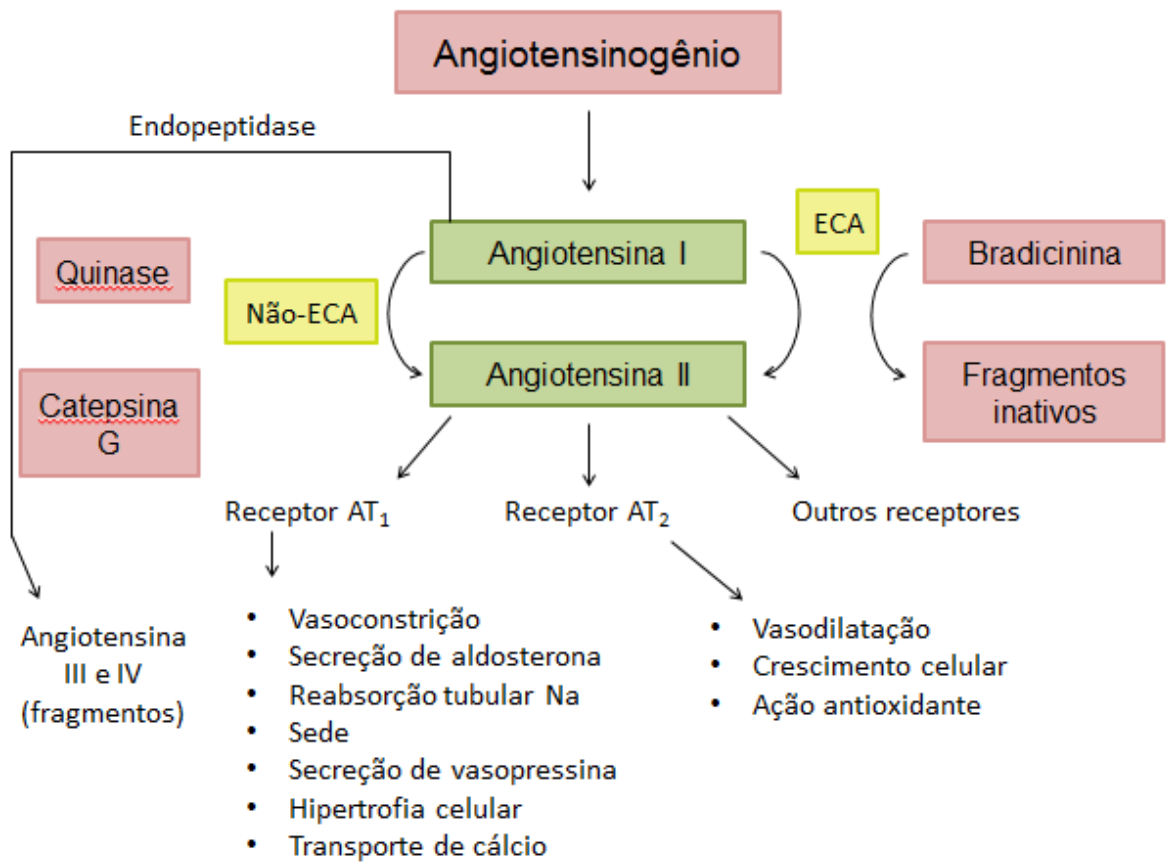
A angiotensina II produz uma potente vasoconstrição e, junto com o sistema nervoso simpático, contribui para a elevação da resistência vascular na IC. Além disto, aumenta a liberação de norepinefrina por meio do sistema nervoso simpático e estimula a secreção de aldosterona pela glândula adrenal, o que dará com que a reabsorção de sódio aumente (JACOB; CHOPRA; BABY, 2011).

A angiotensina II se liga a dois diferentes receptores: AT1 e AT2, tendo maior afinidade pelo receptor AT1, o qual irá intermediar as principais ações no coração, vasos, rins e cérebro (Figura 8). No músculo cardíaco os receptores AT1 estão localizados principalmente nos nervos, atuam favorecendo o crescimento celular, promovendo a liberação de norepinefrina, e isto irá diminuir a lusitropia (capacidade de relaxamento miocárdico), aumentar a pós-carga e induzir a liberação de aldosterona. Os receptores AT2, por sua vez, estão localizados na matriz extracelular e fibroblastos do músculo cardíaco. Quando estimulados, inibe o crescimento e diferenciação celular, causa vasodilatação e natriurese (DASGUPTA; ZHANG, 2011).

A liberação excessiva de angiotensina II pode desenvolver uma fibrose em vários órgãos, principalmente no coração, e também induz proliferação celular de fibroblastos cardíacos e apoptose de cardiomiócitos (PAUL, 2006).

A aldosterona é um hormônio produzido, principalmente, no córtex adrenal, está envolvido na reabsorção de sódio. Aumenta os efeitos da angiotensina II e induz a geração de espécies reativas de oxigênio. Também colabora para o desenvolvimento de fibrose no miocárdio, que resultará numa rigidez do ventrículo esquerdo, disfunção de células endoteliais e de barorreceptores (QUINN; HARVEY; THOMAS, 2014).

Figura 8 – Componentes e principais funções do SRAA



Fonte: Modificado de (MICHELINI, 2015)

4.5.7 Outros hormônios secretados

A vasopressina é um hormônio produzido na neurohipófise, sua secreção é estimulada por meio da elevação nos níveis de renina e norepinefrina no organismo. A estimulação da secreção não-osmótica deve-se ao estímulo dos barorreceptores arteriais que detectam a redução de volume do leito arterial em quadros de IC (BOONE; DEEN, 2008). Quando secretada causa vasoconstrição periférica, retenção de água livre pois promove a abertura de aquaporinas presentes nos túbulos coletores renais, e conseqüentemente, uma hiponatremia por conta do aumento de volume. Vale ressaltar que, a vasopressina é um hormônio que está em concentrações constantemente elevadas em pacientes com IC (AOYAGI; KOSHIMIZU; TANOUE, 2009).

Os peptídeos natriuréticos atrial (ANP) e cerebral (BNP) são sintetizados nos átrios e ventrículos, respectivamente. O ANP é liberado em resposta a distensão dos átrios, em contraste com o BNP que é secretado em casos de sobrecargas pressóricas ou volumétricas nos ventrículos. Embora ambos estejam em concentrações elevadas na IC, foi visto que o BNP está mais relacionado com esta doença (COBB, 2012).

Tem como principais funções inibir a ação vasoconstritora do SNS, SRAA e da vasopressina, atuando também no sistema nervoso central modulando o tônus vasomotor, o centro da sede e a liberação de vasopressina. Mesmo agindo em todos estes mecanismos, os peptídeos natriuréticos não conseguem se opor efetivamente à todos os efeitos vasoconstritores presentes na IC (LIN et al., 2014).

Em suma, os peptídeos natriuréticos na IC são secretados no intuito de contrabalancear os efeitos gerados por todos os mecanismos compensatórios já mencionados que serão ativados. Sendo, porém, insuficientes pra reverter e superar a intensa vasoconstrição que se encontra instalado na IC (CHEN, 2006).

4.6 SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS

Os sintomas de IC são inespecíficos e multifatoriais, ocorrem com frequência em pacientes com outras doenças, não sendo sintomas restritos à quadros de IC. A princípio, estes sintomas serão mais observados nos estágios iniciais durante o esforço físico, porém posteriormente em repouso também. De modo geral, a IC é uma doença sistêmica e afeta, direta ou indiretamente, todos os órgãos do corpo. Os mecanismos compensatórios ativados na IC afetam principalmente o miocárdio, como também pulmões, rins, trato gastrointestinal e sistema vascular periférico (PAULUS et al., 2007).

A disfunção ventricular esquerda desenvolve-se, principalmente, por conta da sobrecarga de pressão na circulação pulmonar, isto resultará em uma congestão pulmonar, a qual o paciente apresentará dispneia e taquicardia como mecanismo compensatório. Devido ao aumento da pressão capilar no alvéolos, haverá um acúmulo de fluídos no espaço intersticial e perialveolar dos pulmões. O mecanismo ativado para compensar este acúmulo de fluídos será o sistema linfático, que, transportará o líquido de volta à circulação sistêmica, porém ao longo do tempo este mecanismo será esgotado. Esta congestão pode levar a um derrame pleural, como também ao edema pulmonar (DELGADO, 2010).

Na IC aumenta tanto a incidência como a prevalência de anemia, sendo mais comum em mulheres e pacientes idosos. É causada, principalmente, pela diminuição da absorção de vitaminas e ferro por causa da congestão cardíaca (TANG, 2006; CAMELO; JUST; GIL, 2007).

Nas extremidades a manifestação de IC é o edema periférico que acometerá regiões inferiores como tornozelos e pré-tibiais, em pacientes acamados os locais que normalmente serão acometidos serão as regiões pré-sacral ou escrotal. Geralmente é acompanhado de pigmentação da pele, que apresentará melhoras após a terapia diurética. As extremidades, frequentemente, se apresentarão frias e pálidas devido à intensa vasoconstrição e centralização circulatória em órgãos vitais (BREIDTHARDT et al., 2012).

A congestão sistêmica causada pela IC, leva a uma hepatomegalia e o aumento de pressão da veia hepática pode desencadear ascite e posteriormente

icterícia, resultado da função hepática prejudicada e hipóxia devido a hipoperfusão. Pacientes com IC em estágio avançado, normalmente, desenvolvem caquexia cardíaca, uma das manifestações mais graves nestes quadros, que consiste na perda de massa muscular, principalmente em membros inferiores mas podendo afetar todo o corpo (AZHAR; WEI, 2013). O mecanismo desencadeador da caquexia não é conhecido, mas foi visto que o aumento do trabalho metabólico, náuseas, vômito, anorexia e má absorção de nutrientes estão envolvidos no seu desenvolvimento, e, geralmente, está relacionada com o mal prognóstico do paciente com IC (SUÁREZ et al., 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ICFSP é uma doença com alta prevalência e morbidade. Os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento são complexos e estão relacionados à alterações macroestruturais como a hipertrofia e fibrose causadas, principalmente, pela deposição de colágeno tipo I no espaço intersticial. As alterações microestruturais incluem a alteração do metabolismo do cálcio intracelular, no qual a SERCA terá sua atividade diminuída fazendo com que o cálcio não seja levado do citoplasma ao retículo sarcoplasmático prejudicando assim, a diástole ventricular. O aumento na expressão de isoformas mais rígidas de titina também contribuem, como alteração celular, para o aumento da rigidez dos cardiomiócitos, e, conseqüentemente, da estrutura miocárdica.

Foi visto que a etiologia destas alterações são diversas, podendo ser desde o processo de senescência natural, que irá desencadear eventos como o aumento da rigidez miocárdica e da vasculatura que irão preceder a disfunção diastólica e sistêmica, obesidade, diabetes mellitus, entre outras.

Após instalada, a ICFSP irá promover a ativação de mecanismos compensatórios com o intuito de manter o débito cardíaco estável e a homeostase no organismo. Os mecanismos neuro-hormonais ativados, no primeiro momento irão manter as funções cardiovasculares adequadas, porém posteriormente causarão danos à estrutura cardíaca. Sendo assim, a ICFSP é uma doença de grande relevância clínica, a qual a progressão do seu quadro clínico pode levar o paciente a um estado de insuficiência sistêmica podendo, este, ir a óbito.

REFERÊNCIAS

ABBATE, Antonio et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Refocusing on diastole. **International Journal Of Cardiology**. p. 430-440. nov. 2014. Disponível em:

<[http://www.internationaljournalofcardiology.com/action/showFullTextImages?pii=S0167-5273\(14\)02267-0](http://www.internationaljournalofcardiology.com/action/showFullTextImages?pii=S0167-5273(14)02267-0)>. Acesso em: 05 fev. 2017.

ACELAJADO, Maria Czarina; CALHOUN, David. Resistant hypertension: who and how to evaluate. **Current Opinion In Cardiology**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.340-344, jul. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395953>>. Acesso em: 19 mar. 2017.

AHUJA, P.; SDEK, P.; MACLELLAN, W. R.. Cardiac Myocyte Cell Cycle Control in Development, Disease, and Regeneration. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 87, n. 2, p.521-544, 1 abr. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429040>>. Acesso em: 02 abr. 2017.

ALTAY, Hakan; PEHLIVANOGLU, Seckin. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **Cardiomyopathies - Types And Treatments**, [s.l.], p.11-33, 12 abr. 2017. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/cardiomyopathies-types-and-treatments/heart-failure-with-preserved-ejection-fraction>>. Acesso em: 01 maio 2017.

AOYAGI, Toshinori; KOSHIMIZU, Taka-aki; TANOUE, Akito. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. **Kidney International**, [s.l.], v. 76, n. 10, p.1035-1039, nov. 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815538593>>. Acesso em: 10 maio 2017.

AZHAR, Gohar; WEI, Jeanne Y.. New Approaches to Treating Cardiac Cachexia in the Older Patient. **Current Cardiovascular Risk Reports**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.480-484, 26 out. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904377/>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

AZIZ, Fahad et al. Diastolic Heart Failure: A Concise Review. **Journal Of Clinical Medicine Research**. Winston-salem, p. 327-331. 10 jul. 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3748656/>>. Acesso em: 22 jan. 2017.

BARRET, Kim E. et al. Fisiologia Renal. In: BARRET, Kim E. et al. **Fisiologia Médica de Ganong**. 24. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 38. p. 702-704.

BERS, D. M.. Altered Cardiac Myocyte Ca Regulation In Heart Failure. **Physiology**, [s.l.], v. 21, n. 6, p.380-387, 1 dez. 2006. Disponível em: <<http://physiologyonline.physiology.org/content/21/6/380.long>>. Acesso em: 02 abr. 2017.

BHATIA, R. Sacha et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. **The New England Journal Of Medicine**, Toronto, p.260-269, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa051530#t=article>>. Acesso em: 05 fev. 2017.

BLANCO, Carlos Macías et al. Masa ventricular izquierda, función diastólica y marcadores de metabolismo del colágeno en la hipertensión arterial refractaria. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 138, n. 4, p.139-144, fev. 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531100827X>>. Acesso em: 19 mar. 2017.

BOONE, Michelle; DEEN, Peter M. T.. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. **Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 456, n. 6, p.1005-1024, 23 abr. 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00424-008-0498-1>>. Acesso em: 10 maio 2017.

BORBÉLY, Attila et al. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. **Pharmacological Reports**, v. 61, p.139-145, fev. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307702>>. Acesso em: 07 fev. 2017.

BORDONI, Bruno; MARELLI, Fabiola. The fascial system and exercise intolerance in patients with chronic heart failure: hypothesis of osteopathic treatment. **Journal Of Multidisciplinary Healthcare**, [s.l.], p.489-495, out. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634836/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

BORLAUG, Barry A.. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. **Nature Reviews Cardiology**, [s.l.], v. 11, n. 9, p.507-515, 24 jun. 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrcardio/journal/v11/n9/abs/nrcardio.2014.83.html>>. Acesso em: 29 jan. 2017.

BORON, W; BOULPAEP, E. **Medical physiology: a cellular and molecular approach**. 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

BORLAUG, Barry A.. Mechanisms of Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Circulation Journal**, [s.l.], p.20-32, 2014. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/1/78_CJ-13-1103/_article>. Acesso em: 01 maio 2017.

BREIDTHARDT, Tobias et al. Pathophysiology of Lower Extremity Edema in Acute Heart Failure Revisited. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 125, n. 11, p.1-8, nov. 2012. Disponível em: <[http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(12\)00121-0/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(12)00121-0/abstract)>. Acesso em: 11 fev. 2017.

BUI, Anh L.; HORWICH, Tamara B.; FONAROW, Gregg C.. Epidemiology and risk profile of heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.30-41, 9 nov. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060326>>. Acesso em: 10 maio 2017.

BURCHFIELD, J. S.; XIE, M.; HILL, J. A.. Pathological Ventricular Remodeling: Mechanisms. **Circulation**, [s.l.], v. 128, n. 4, p.388-400, 22 jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3801217/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

CARAMELO, Carlos; JUST, Soledad; GIL, Paloma. Anemia in Heart Failure: Pathophysiology, Pathogenesis, Treatment, and Incognitae. **Revista Española de Cardiología (english Edition)**, [s.l.], v. 60, n. 8, p.848-860, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.revespcardiol.org/en/anemia-in-heart-failure-pathophysiology/articulo/13109937/>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CASTRO-FERREIRA, Ricardo et al. Papel da titina na modulação da função cardíaca e suas implicações fisiopatológicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 96, n. 4, p.332-339, abr. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000400012>. Acesso em: 28 jan. 2017.

CHAGGAR, Parminder S. et al. Neuroendocrine Effects on the Heart and Targets for Therapeutic Manipulation in Heart Failure. **Cardiovascular Therapeutics**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.187-193, set. 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5922.2009.00094.x/abstract>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

CHANTIGIAN, Daniel et al. Effect of Carotid Body Chemoreceptor Inhibition on Cardiac Baroreflex Sensitivity in Resting Humans. **The FASEB Journal**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.648-660, abr. 2015. Disponível em: <http://www.fasebj.org/content/29/1_Supplement/648.6.short>. Acesso em: 10 maio 2017.

CHARKOUDIAN, Nisha; RABBITTS, Jennifer A.. Sympathetic Neural Mechanisms in Human Cardiovascular Health and Disease. **Mayo Clin Proc**, [s.l.], v. 9, n. 84, p.822-830, out. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735432/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

CHATTERJEE, Kanu. Pathophysiology of Systolic and Diastolic Heart Failure. **Medical Clinics Of North America**, [s.l.], v. 96, n. 5, p.891-899, set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980053>>. Acesso em: 05 fev. 2017.

CHEN, H. H.. Clinical application of the natriuretic peptides in heart failure. **European Heart Journal Supplements**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.18-25, 1 set. 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/8/suppl_E/E18/458618/Clinical-application-of-the-natriuretic-peptides>. Acesso em: 10 maio 2017.

COBB, Malcolm. Pathophysiology of heart failure. **In Practice**, [s.l.], v. 38, n. 1, p.2-3, maio 2012. Disponível em: <http://inpractice.bmj.com/content/38/Suppl_1/2>. Acesso em: 30 abr. 2017.

DASGUPTA, Chiranjib; ZHANG, Lubo. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease. **Drug Discovery Today**, [s.l.], v. 16, n. 1-2, p.22-34, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022115/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

DELGADO, Juan F.. The Pulmonary Circulation in Heart Failure. **Revista Española de Cardiología (english Edition)**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.334-345, mar. 2010. Disponível em: <<http://www.revespcardiol.org/en/the-pulmonary-circulation-in-heart/articulo/13148601/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

FAN, Dong et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. **Fibrogenesis & Tissue Repair**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.02-13, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464725/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

FERREIRA-MARTINS, João; LEITE-MOREIRA, Adelino F.. Physiologic Basis and Pathophysiologic Implications of the Diastolic Properties of the Cardiac Muscle. **Journal Of Biomedicine And Biotechnology**, [s.l.], v. 2010, p.1-12, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896897/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

FENTON, M.; BURCH, M.. Understanding chronic heart failure. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 92, n. 9, p.812-816, 1 set. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2084045/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

FLORAS, John S.. Sympathetic Nervous System Activation in Human Heart Failure. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 54, n. 5, p.375-385, jul. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628111>>. Acesso em: 24 abr. 2017.

FLOREA, V. G.; COHN, J. N.. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. **Circulation Research**, v. 114, n. 11, p.1815-1826, 22 maio 2014. Disponível em: <<http://circres.ahajournals.org/content/114/11/1815/tab-article-info>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

FONAROW, Gregg C. et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 50, n. 8, p.768-777, ago. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707182>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

FONTES-CARVALHO, Ricardo; LEITE-MOREIRA, Adelino. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca com FE Preservada e suas Implicações Terapêuticas. **Rev Port Cardiol**, [s.i.], v. 1, n. 28, p.63-82, dez. 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/237605185_Fisiopatologia_da_Insuficiencia_Cardiaca_com_FE_Preservada_e_suas_Implicacoes_Terapeuticas_6>. Acesso em: 01 abr. 2017.

FONTES-CARVALHO, Ricardo; LEITE-MOREIRA, Adelino. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 6, p.504-514, jun. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000600012>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GLADDEN, James D.; LINKE, Wolfgang A.; REDFIELD, Margaret M.. Heart failure with preserved ejection fraction. **Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 466, n. 6, p.1037-1053, 25 mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24663384>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

GORDAN, Richard; GWATHMEY, Judith K; XIE, Lai-hua. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. **World Journal Of Cardiology**, v. 7, n. 4, p.204-214, abr. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404375/pdf/WJC-7-204.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

GUIMARÃES, Guilherme Veiga et al. Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol [Internet]**, v. 96, n. 2, p. 161-7, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/2011nahead/aop16510.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2017.

GUO, Wei et al. Titin Diversity—Alternative Splicing Gone Wild. **Journal Of Biomedicine And Biotechnology**, [s.l.], v. 2010, p.1-8, 2010. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/753675/>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

GUYENET, Patrice G.. The sympathetic control of blood pressure. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.335-346, maio 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrn/journal/v7/n5/abs/nrn1902.html>>. Acesso em: 10 maio 2017.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E.. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HA, Jong-won; OH, Jae K.. Therapeutic Strategies for Diastolic Dysfunction: A Clinical Perspective. **Journal Of Cardiovascular Ultrasound**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.86-95, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889378/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

HART, E. C. J.; CHARKOUDIAN, N.. Sympathetic Neural Regulation of Blood Pressure: Influences of Sex and Aging. **Physiology**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.8-15, 1 jan. 2014. Disponível em: <<http://physiologyonline.physiology.org/content/29/1/8.short>>. Acesso em: 10 maio 2017.

HAZARI, Mohammed Abdul Hannan et al. Baroreceptor and Chemoreceptor Reflex Contribution in Cardiovascular Changes during Exercise. **International Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.36-41, dez. 2014. Disponível em: <http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/36821341/Baroreceptor_and_chemoreceptor_reflex_contribution_in_cardiovascular_changes_during_exercise.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1494479054&Signature=YhRCqdYeHyBco9bGHIsRKhCB6Zg=&response-content-disposition=inline;filename=Baroreceptor_and_Chemoreceptor_Reflex_Co.pdf>. Acesso em: 10 maio 2017.

HO, David et al. Modulation of β -adrenergic receptor signaling in heart failure and longevity: targeting adenylyl cyclase type 5. **Heart Failure Reviews**, [s.l.], v. 15, n. 5, p.495-512, 24 jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655553/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

JACOB, Jubbinjagan; CHOPRA, Sandeep; BABY, Chris. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. **Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 15, n. 8, p.281-299, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230096/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

KEMP, Clinton D.; CONTE, John V.. The pathophysiology of heart failure. **Elsevier**, [s.i], v. 21, n. 2, p.365-371, nov. 2011. Disponível em: <[http://www.cardiovascularpathology.com/article/S1054-8807\(11\)00152-9/fulltext](http://www.cardiovascularpathology.com/article/S1054-8807(11)00152-9/fulltext)>. Acesso em: 21 abr. 2017.

KIRALI, Kaan; OZER, Tanil; OZGUR, Mustafa Mert. Pathophysiology in Heart Failure. **Cardiomyopathies - Types And Treatments**, 12 abr. 2017. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/secure/sci-hub/cc/books/cardiomyopathies-types-and-treatments/pathophysiology-in-heart-failure>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

KHAN, Razi; SHEPPARD, Richard. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. **Immunology**, [s.l.], v. 118, n. 1, p.10-24, maio 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1782267/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

KONG, Ping; CHRISTIA, Panagiota; FRANGOIANNIS, Nikolaos G.. The pathogenesis of cardiac fibrosis. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [s.l.], v. 71, n. 4, p.549-574, 7 maio 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769482/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

KOUGIAS, Panagiotis et al. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. **Med Sci Monit**, [s.i.], v. 16, n. 1, p.1-15, ago. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921195/pdf/nihms226520.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins & Cotran Patologia: Bases patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KWAK, Hyo-bum. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. **Journal Of Exercise Rehabilitation**, [s.l.], v. 9, n. 3, p.338-347, 30 jun. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836529/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

LEITE-MOREIRA, A. F. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. **Heart**, [s.l.], v. 92, n. 5, p.712-718, 1 maio 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860957/>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

LEWINTER, M. M.; GRANZIER, H.. Cardiac Titin: A Multifunctional Giant. **Circulation**, [s.l.], v. 121, n. 19, p.2137-2145, 17 maio 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905226/>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

LEWINTER, Martin M.; GRANZIER, Henk L.. Cardiac Titin and Heart Disease. **Journal Of Cardiovascular Pharmacology**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.207-212, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072177>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

LIN, D. C. C. et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure. **Clinical Chemistry**, [s.l.], v. 60, n. 8, p.1040-1046, 3 abr. 2014. Disponível em: <<http://clinchem.aaccjnl.org/content/60/8/1040>>. Acesso em: 10 maio 2017.

LIU, Longjian; EISEN, Howard J.. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. **Cardiology Clinics**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.1-8, fev. 2014. Disponível em: <[http://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651\(13\)00092-1/abstract](http://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651(13)00092-1/abstract)>. Acesso em: 10 maio 2017.

LORENZ, Kristina et al. RKIP - Lessons of a better way for β -adrenergic receptor activation in the heart. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], p.5-34, abr. 2017. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/JP274064/full>>. Acesso em: 10 maio 2017.

MADAMANCHI, Aasakiran. β -Adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. **Mcgill J Med**, [s.i.], v. 10, n. 2, p.99-104, jul. 2007. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323471/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

MAHARAJ, R.. Diastolic dysfunction and heart failure with a preserved ejection fraction: Relevance in critical illness and anaesthesia. **Journal Of The Saudi Heart Association**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.99-121, abr. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3727489/#b0935>>. Acesso em: 10 maio 2017.

MARCUS, Noah J.; RIO, Rodrigo del; SCHULTZ, Harold D.. Central role of carotid body chemoreceptors in disordered breathing and cardiorenal dysfunction in chronic heart failure. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 5, p.1-8, 24 nov. 2014. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014.00438/full>>. Acesso em: 10 maio 2017.

MCCORRY, Laurie Kelly. Physiology of the Autonomic Nervous System. **Am J Pharm Educ**, [s.l.], v. 71, n. 4, p.1-11, nov. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959222/pdf/ajpe78.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2017.

MCMURRAY, John Jv et al. ESC Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crônica 2012: A Força-Tarefa para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica 2012 da Sociedade Européia de Cardiologia. Desenvolvido em colaboração com a Heart Failure Association (HFA) do CES. **European Heart Journal**. [s.l.], p. 978-979. jul. 2012. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/14/1787/526884/ESC-Guidelines-for-the-diagnosis-and-treatment-of#8244813>>. Acesso em: 05 fev. 2017.

MEES, Evert J. Dorhout. Diastolic heart failure: a confusing concept. **Heart Failure Reviews**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.503-509, 11 set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22961410>>. Acesso em: 07 fev. 2017.

METZE, Konradin. Vasos Sanguíneos e Linfáticos. In: BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. Cap. 14. p. 500-502.

MEYER, Logan C.; WRIGHT, Nathan T.. Structure of giant muscle proteins. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 4, p.1-12, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859903/>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

MICHELINI, Lisete Compagno. Regulação da Pressão Arterial: Mecanismos Neuro-hormonais. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 37. p. 573-580.

MOHAMMED, S. F. et al. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. **Circulation: Heart Failure**, [s.l.], v. 5, n. 6, p.710-719, 17 out. 2012. Disponível em: <<http://circheartfailure.ahajournals.org/content/5/6/710.full>>. Acesso em: 01 maio 2017.

MOUTINHO, Marco Aurélio Esposito et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 90, n. 2, p.145-150, fev. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000200011>. Acesso em: 19 abr. 2017.

NAGUEH, Sherif F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. **Journal Of The American Society Of Echocardiography**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.107-133, fev. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19187853>>. Acesso em: 05 fev. 2017.

NAGUEH, Sherif F. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal Cardiovascular Imaging**, no Sei, v. 17, n. 12, p.1321-1360, jul. 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ehjcimaging/article/17/12/1321/2680072/Recommendations-for-the-Evaluation-of-Left>>. Acesso em: 05 fev. 2017.

NISHIKAWA, K. C. et al. Is titin a 'winding filament'? A new twist on muscle contraction. **Proceedings Of The Royal Society B: Biological Sciences**, [s.l.], v. 279, n. 1730, p.981-990, 7 set. 2011. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259925/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

OUZOUNIAN, Maral; LEE, Douglas S; LIU, Peter P. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. **Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 7, p.375-386, 10 jun. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542106>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

PAUL, M.. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 86, n. 3, p.747-803, 1 jul. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816138>>. Acesso em: 10 maio 2017.

PAULUS, Walter J. 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. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 28, n. 20, p.2539-2550, 11 abr. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/20/2539/413883/How-to-diagnose-diastolic-heart-failure-a>>. Acesso em: 10 maio 2017.

PRICE, Laura C et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management. **Critical Care**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.2-22, 2010. Disponível em: <<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc9264>>. Acesso em: 10 maio 2017.

QUINN, Sinéad; HARVEY, Brian J.; THOMAS, Warren. Rapid aldosterone actions on epithelial sodium channel trafficking and cell proliferation. **Steroids**, [s.l.], v. 81, p.43-48, mar. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X13002584>>. Acesso em: 10 maio 2017.

REDFIELD, Margaret M.. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 375, n. 19, p.1868-1877, 10 nov. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1511175>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

RHOADESAND, Ra; BELL, Dr. **Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine**. 3. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2009.

ROGER, Véronique L.. Epidemiology of Heart Failure. **Circulation Research**, [s.l.], v. 113, n. 6, p.646-659, 29 ago. 2013. Disponível em: <<http://circres.ahajournals.org/content/113/6/646>>. Acesso em: 10 maio 2017.

RUIZ-ORTEGA, Marta et al. Sinalização de TGF- β na fibrose vascular. **Cardiovasc Res**, [s.i.], v. 74, n. 2, p.196-206, 01 maio 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/circovasres/article/74/2/196/283962/TGF-signaling-in-vascular-fibrosis>>. Acesso em: 19 mar. 2017.

SCHWINGER, Robert H. G.. Pathophysiology of heart failure. **Clinical Research In Cardiology Supplements**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.16-20, 16 mar. 2010. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11789-010-0007-x>>. Acesso em: 24 abr. 2017.

SEGURA, Ana Maria; FRAZIER, O. H.; BUJA, L. Maximilian. Fibrosis and heart failure. **Heart Failure Reviews**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.173-185, 4 nov. 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-012-9365-4>>. Acesso em: 10 maio 2017.

SHAH, S. J. et al. Baseline Characteristics of Patients in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. **Circulation: Heart Failure**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.184-192, 20 dez. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258572>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

STEINBERG, B. A. et al. Trends in Patients Hospitalized With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. **Circulation**, [s.l.], v. 126, n. 1, p.65-75, 21 maio 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.080770>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615345>>. Acesso em: 01 maio 2017.

STRAIT, James B.; LAKATTA, Edward G.. Aging-Associated Cardiovascular Changes and Their Relationship to Heart Failure. **Heart Failure Clinics**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.143-164, jan. 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223374/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

SUÁREZ, J.c. et al. Diastolic dysfunction in the critically ill patient. **Medicina Intensiva**, Barcelona, v. 40, n. 8, p.499-510, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569679>>. Acesso em: 29 jan. 2017.

TANAI, Edit; FRANTZ, Stefan. Pathophysiology of Heart Failure. **Comprehensive Physiology**, [s.l.], p.187-214, 15 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/CompPhysArticle/refId-c140055.html>>. Acesso em: 02 abr. 2017.

TANG, Y.-d.. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. **Circulation**, [s.l.], v. 113, n. 20, p.2454-2461, 23 maio 2006. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/113/20/2454>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

THOMAS, Sabu; RICH, Michael W.. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in the Elderly. **Heart Failure Clinics**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.381-387, out. 2007. Disponível em: <cardiovascular changes associated with aging consist of increased vascular rigidity and afterload, hypertrophy and myocardial fibrosis, altered myocardial metabolism and little stress intolerance.>. Acesso em: 10 maio 2017.

TRIBOUILLOY, C. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.339-347, 17 jan. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156618>>. Acesso em: 19 abr. 2017.

TRIPOSKIADIS, Filippos et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. **Journal Of The American College Of Cardiology**, v. 54, n. 19, p.1747-1762, nov. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874988>>. Acesso em: 24 abr. 2017.

TSUJINO,T; KAWASAKI, D; MASUYAMA, T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications. **Am J Cardiovasc Drugs**, Nishinomiya, v. 4, n. 6, p.219-230, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16913823>>. Acesso em: 29 jan. 2017.

VAN HEEREBEEK, L.. Myocardial Structure and Function Differ in Systolic and Diastolic Heart Failure. **Circulation**, [s.l.], v. 113, n. 16, p.1966-1973, 25 abr. 2006. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/113/16/1966>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

VASEGHI, Marmar; SHIVKUMAR, Kalyanam. The Role of the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. **Progress In Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 50, n. 6, p.404-419, maio 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752648/>>. Acesso em: 10 maio 2017.

VASSALO, Dalton Valentim; OLIVEIRA, Edilamar Menezes de; STEFANON, Ivanita. Contratilidade Miocárdica. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 30. p. 436-443.

VÉGH, Anna et al. Part and Parcel of the Cardiac Autonomic Nerve System: Unravelling Its Cellular Building Blocks during Development. **Journal Of Cardiovascular Development And Disease**, [s.l.], v. 3, n. 3, p.28-41, 12 set. 2016. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2308-3425/3/3/28/htm>>. Acesso em: 10 maio 2017.

XIN, Mei; OLSON, Eric N.; BASSEL-DUBY, Rhonda. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [s.l.], v. 14, n. 8, p.529-541, 10 jul. 2013. Disponível em: <http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n8/box/nrm3619_BX1.html>. Acesso em: 10 maio 2017.

XING, Daniel T. et al. Tonic arterial chemoreceptor activity contributes to cardiac sympathetic activation in mild ovine heart failure. **Experimental Physiology**, [s.l.], v. 99, n. 8, p.1031-1041, 14 jul. 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/expphysiol.2014.079491/full>>. Acesso em: 10 maio 2017.

ZILE, Michael R.; GAASCH, William H.. Abnormal Calcium Homeostasis. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.155-157, jul. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718912>>. Acesso em: 28 abr. 2017.