Fisiopatologia e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estado da Arte e Perspectivas para o Futuro

Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future

Sara Lopes Fernandes,[1] Rita Ribeiro Carvalho,[1] Luís Graça Santos,[1] Fernando Montenegro Sá,[1] Catarina Ruivo,[1] Sofia Lázaro Mendes,[1] Hélia Martins,[1] João Araujo Morais[1]

Centro Hospitalar de Leiria,[1] Leiria – Portugal

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é extremamente prevalente e apresenta impacto considerável na mortalidade e qualidade de vida.[1] Afeta cerca de 1-3% da população adulta nos países desenvolvidos, aumentando exponencialmente com a idade e atingindo mais de 10% acima dos 70 anos. Atendendo ao aumento da esperança média de vida, melhores métodos de diagnóstico e aumento de comorbidades é uma provável prevalência crescente.[2]

É uma síndrome clínica caracterizada por sintomas clássicos (como fadiga e dispneia) que podem ser acompanhados por sinais clínicos (ingurgitamento jugular, fervores pulmonares e edemas periféricos), causados por uma alteração cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando na diminuição do débito cardíaco (DC) e/ou elevação das pressões intracardíacas em repouso ou no esforço.[3]

A principal terminologia usada na descrição baseia-se no valor de fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE), distinguindo doentes com fração de ejeção reduzida <40% (IC-FEr), intermédia entre 40-49% (IC-FEi) e preservada ≥50% (IC-FEp). Esta classificação é importante atendendo às diferenças de etiologia, fisiopatologia, tratamentos disponíveis e resposta aos mesmos.[3] A IC-FEp representa cerca de metade dos casos de IC nos países desenvolvidos.[4]

A fisiopatologia é complexa, heterogênea e ainda pouco compreendida. A elevada variedade de fenótipos, resultado dos vários mecanismos fisiopatológicos, comorbidades e características clínicas dominantes, tornam o diagnóstico e tratamento extremamente desafiantes.[4]

Ao contrário da IC-FEr, nenhum tratamento mostrou ainda, de forma convincente, redução da morbidade ou mortalidade na IC-FEp ou IC-FEi. Vários ensaios clínicos, avaliando fármacos comprovadamente eficazes na IC-FEr, falharam na demonstração de benefício prognóstico nestes doentes.[4] Atualmente as recomendações existentes baseiam-se no alívio dos sintomas, rastreio e tratamento de comorbidades.[3]

Novas terapêuticas estão sob investigação, especialmente direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos da doença.[5] Com esta revisão prende-se abordar a fisiopatologia da IC-FEp e sumarizar a investigação que tem sido realizada em termos de tratamento, incluindo fracassos, esperanças e perspectivas futuras.

Para a estruturação deste artigo de revisão foram pesquisadas nas três bases de dados: *Medline – Pubmed, ISI Web of knowledge* e *Scopus,* as seguintes palavras-chave na língua inglesa e portuguesa "Insuficiência cardíaca E fração de ejeção preservada", "Insuficiência cardíaca E fração de ejeção preservada E fisiopatologia" e "Insuficiência cardíaca E fração de ejeção preservada E tratamento". A pesquisa decorreu entre Janeiro e Março de 2019. Foram incluídos estudos prospectivos e retrospectivos e excluídos casos clínicos, resumos apresentados em congressos (não publicados sob a forma de artigo) e estudos com menos de 10 doentes. A elegibilidade de cada estudo foi avaliada por três investigadores de forma independente. As opiniões divergentes relativamente à relevância dos artigos foram abordadas por consenso entre os autores.

Fisiopatologia

A fisiopatologia é complexa e ainda pouco compreendida. Sabe-se que, comparando com a IC-FEr, estes doentes são geralmente mais idosos, do gênero feminino e apresentam múltiplas comorbidades cardiovasculares, como a hipertensão arterial (HTA), fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC), hipertensão pulmonar (HTP), e não cardiovasculares como a diabetes mellitus (DM), a doença renal crônica (DRC), anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), entre outras. Tem também maior percentagem de patologias não cardiovasculares, com grande impacto na morbimortalidade, e menor incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) bem como casos de morte súbita ou morte por IC.[6]

Historicamente a IC-FEp foi associada exclusivamente a disfunção diastólica, em oposição à IC-FEr, associada a disfunção sistólica. Atualmente sabe-se que não é assim tão linear, podendo ambos os tipos de IC ter compromisso sistólico e/ou diastólico, e sendo vários os mecanismos implicados na IC-FEp. Esta pensa-se resultar de uma complexa variedade de disfunções a nível cardíaco, vascular e sistêmico, com contribuição de diversas comorbidades.[4] (Figura 1)

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Insuficiência Cardíaca/diagnóstico; Insuficiência Cardíaca/ terapia medicamentosa; Volume Sistólico; Insuficiência Cardíaca/complicações.

Correspondência: Sara Lopes Fernandes •
Centro Hospitalar de Leiria - Rua das Olhalvas - Pousos, 2410-197, Leiria – Portugal
E-mail: sarafernandes24892@gmail.com
Artigo recebido em 23/02/2019, revisado em 07/05/2019, aceito em 15/05/2019

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20190111

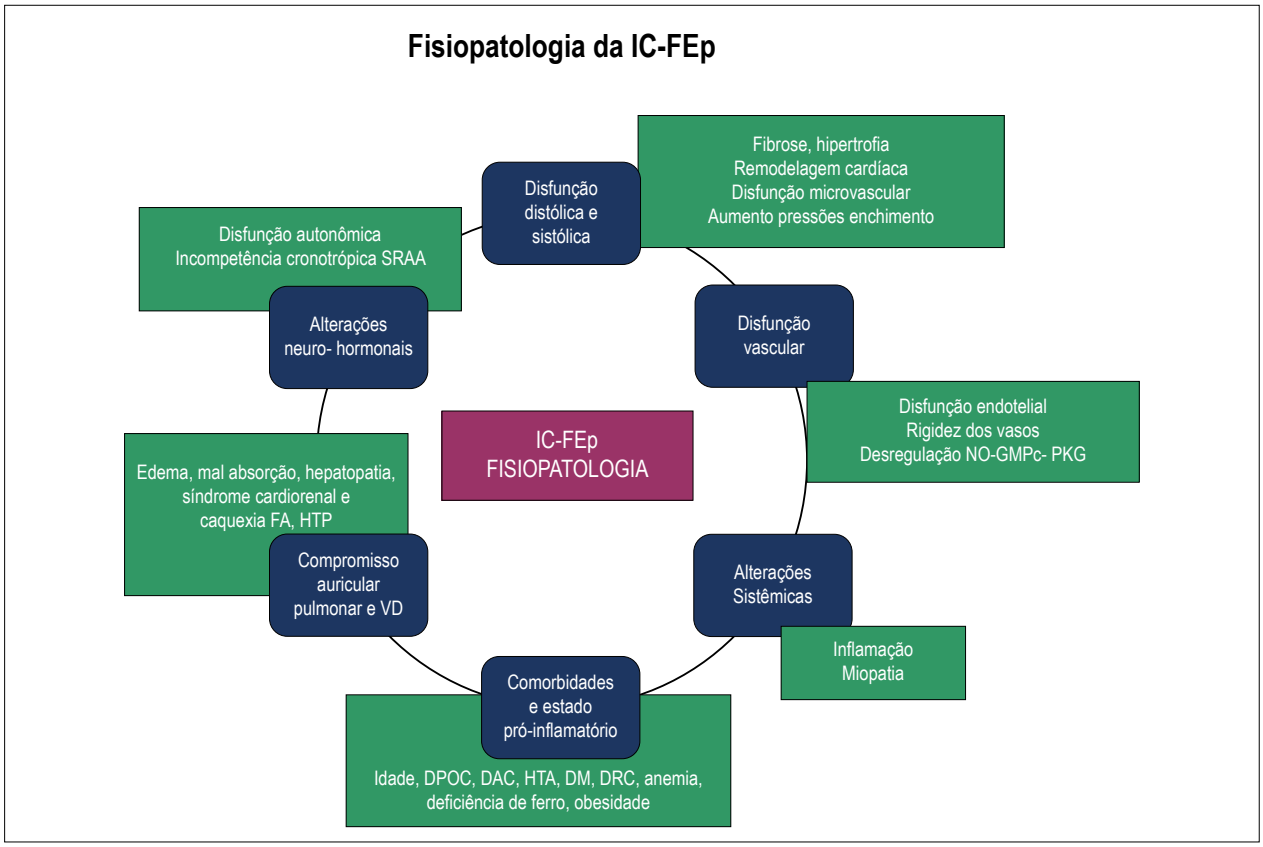

Figura 1 – *Fisiopatologia da IC-FEp – possíveis mecanismos implicados. DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; HTA: hipertensão arterial; HTP: hipertensão pulmonar; IC-FEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NO-GMPc- PKG, óxido nítrico, monofosfato cíclico de guanosina e proteína cinase G; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VD: ventrículo direito.*

A disfunção diastólica está geralmente presente e resulta de alterações estruturais (fibrose, hipertrofia e remodelagem cardíaca), disfunção microvascular e anomalias metabólicas, com aumento da rigidez e diminuição da *compliance* cardíaca. Isto origina não só um aumento das pressões de enchimento do VE, como pode levar a alterações estruturais e funcionais a nível auricular, pulmonar e do ventrículo direito, por aumento das pressões a montante. Verifica-se também compromisso da reserva sistólica, principalmente à custa de alterações na relação ventrículo-vascular.[4]

Alterações auriculares, com dilatação e remodelagem, propiciam o aparecimento de FA. A HTP, presente em 53-83% dos casos e associada a pior prognóstico, parece contribuir também para a progressão da doença.[7] O aparecimento de disfunção ventricular direita, com congestão venosa sistémica, faz prever também piores resultados, associados a edema, mal absorção, hepatopatia, síndrome cardiorenal e caquexia.

Outro mecanismo envolvido é a incompetência cronotrópica, com variações da frequência cardíaca (FC) inadequadas às necessidades, provável consequência de disfunções no sistema nervoso autônomo.[4] A assincronia elétrica e/ou mecânica, sistólica e diastólica, foi também observada em alguns doentes.[7] A sua magnitude relaciona-se com a extensão da disfunção diastólica e com a capacidade de esforço.[4]

Muitas destas alterações não são aparentes nem acarretam qualquer compromisso em repouso, tratando-se de limitações da reserva funcional, só evidentes no esforço.

Alterações neurohormonais como disfunção autonômica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são também importantes mecanismos implicados.[4]

A nível vascular verifica-se disfunção endotelial, inflamação sistêmica, aumento da rigidez dos vasos e compromisso da vasodilatação. Um potencial mecanismo será a desregulação da via NO-sGC-GMPc-PKG (oxido nítrico, guanilato ciclase solúvel, monofosfato cíclico de guanosina e proteína cinase G), responsável pelo relaxamento do músculo liso, proteção cardíaca, transcrição gênica, permeabilidade endotelial e inibição plaquetária.[5] A nível periférico, alterações músculo-esqueléticas, parecem contribuir para a redução da capacidade aeróbica, com menor tolerância ao esforço.

Tanto a idade como as várias comorbidades presentes intensificam estes mecanismos e contribuem para a progressão da doença. A interação entre os vários fatores fisiopatológicos e comorbidades e a dominância relativa de cada um deles tornam esta patologia complexa e heterogênica, dificultando o diagnóstico e a terapêutica. A divisão em subgrupos, com determinados fenótipos, pode agilizar esse processo ao permitir uma abordagem mais particular e dirigida.[4]

Diagnóstico

O diagnóstico da IC-FEp é mais desafiante que o da IC-FEr. Foram várias as classificações propostas e diversos os critérios de inclusão dos estudos realizados, contribuindo para a enorme heterogeneidade de doentes envolvidos em ensaios clínicos.[1]

As orientações atuais, propostas pela *European Society of Cardiology*, implicam a existência de 3 critérios de diagnóstico: sintomas e sinais de IC, FEVE ≥ 50%, níveis elevados de peptídeos natriuréticos e doença cardíaca estrutural relevante e/ou disfunção diastólica.[3] Apesar destas recomendações, atendendo à heterogeneidade clínica, ausência de critérios patognomônicos e a multiplicidade de diagnósticos diferenciais, são vários os desafios e as incertezas.[5]

Tratamento

Ao contrário da IC–FEr, nenhum tratamento mostrou ainda redução da morbidade ou mortalidade. Perante isso as recomendações atuais baseiam-se no alívio dos sintomas com diuréticos, rastreio e tratamento de comorbidades.[3] Os diuréticos estão recomendados em caso de congestão periférica ou pulmonar, independentemente da FEVE, para alívio de sintomas.[3] São largamente utilizados, particularmente os diuréticos de ansa, ainda que não existam recomendações específicas quanto à escolha.[8]

Vários ensaios clínicos testaram o efeito de fármacos comprovadamente eficazes na IC-FEr, no tratamento da IC-FEp. (Tabela 1-A)

1. Beta-bloqueadores (BB)

O estudo *Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure* "SENIORS"[9] avaliou o efeito do nebivolol em doentes acima dos 70 anos com IC-FEr e ICFEp (FEVE > 35%). Apesar da redução na morbidade e mortalidade, a maioria dos doentes apresentava FEVE reduzida (média de 36%) e antecedentes de doença coronária, não sendo possível extrapolar os resultados para doentes com verdadeira IC-FEp. Numa metanálise realizada posteriormente, os BB foram os únicos fármacos a reduzir a mortalidade cardiovascular e por todas as causas.[10] No entanto foram incluídos doentes com diferentes FEVE, podendo os resultados dever-se aos efeitos pleiotrópicos em doentes com IC-FEi. Recentemente o nosso grupo mostrou o papel dos BB nos doentes com síndrome coronária aguda e IC-FEi, reduzindo a mortalidade hospitalar, a par da revascularização miocárdica.[11]

2. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)/ Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)

Apesar do efeito comprovado na IC-FEr e em doentes pós IAM, com HTA e/ou elevado risco cardiovascular, o beneficio em pacientes com IC-FEp é limitado.[12] O estudo *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction* "CHARM- Preserved",[13] mostrou que o candesartan, apesar de reduzir as admissões hospitalares, não teve impacto na mortalidade cardiovascular em relação ao placebo. O *The perindopril in elderly people with chronic heart failure* "PEP-CHF",[14] avaliou o impacto do perindopril em doentes com IC diastólica, não mostrando diferença significativa na mortalidade ou hospitalização. Pareceu no entanto melhorar os sintomas, capacidade de exercício e hospitalização por IC, particularmente em doentes mais jovens e com história de IAM ou HTA. Também o irbesartan não mostrou vantagens em termos de mortalidade, hospitalizações ou qualidade de vida, avaliados no *Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction* "I-PRESERVE".[12] Outro ensaio clinico mostrou que doze meses de enalapril não tiveram qualquer impacto na melhoria da capacidade de exercício, distensibilidade aórtica, parâmetros ventriculares ou qualidade de vida.[15]

3. Antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM)

A ativação dos receptores mineralocorticoides contribui para a fisiopatologia da IC através da retenção de sódio e água, perda de potássio, disfunção endotelial, inflamação, fibrose e hipertrofia.[16] Seria de esperar algum benefício dos ARM nestes doentes. O estudo *Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* "ALDO-DHF",[16] mostrou vantagens na reversão das alterações estruturais e função diastólica, contudo sem melhoria da capacidade de exercício, sintomas ou qualidade de vida e sem poder suficiente para avaliar mortalidade e hospitalizações. O estudo *Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* "TOPCAT"[17] veio complementar a informação e avaliar o impacto clínico da espironolactona na IC-FEp. Apesar de não reduzir significativamente o *outcome* primário (morte cardiovascular, paragem cardíaca ou hospitalização por IC), uma análise de subgrupos revelou benefícios em caso de elevação dos peptídeos natriuréticos. Estes resultados levaram as orientações americanas atuais considerarem a espironolactona em grupos selecionados de doentes com IC-FEp sintomática, particularmente aqueles com níveis elevados de BPN, para redução das hospitalizações (Classe IIb).[18]

4. Inibidores da neprilisina e angiotensina (INRA)

Aumentando os peptídeos natriuréticos com INRA, espera-se uma melhoria do relaxamento miocárdico, da natriurese, vasodilatação e atenuação da atividade simpática e fibrótica, com vista a melhorar a função e sintomas cardíacos. *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction* "PARAMOUT",[19] estudo fase II, randomizou 301 doentes com IC-FEp para receber INRA vs. valsartan. O *endpoint* primário, diminuição do NT-proBNP em 12 semanas, foi significativamente superior no grupo sacubitril/valsartan. Às 36 semanas verificou-se ainda redução do volume do átrio esquerdo (AE), reflexo das pressões de enchimento do VE, e aparente melhoria da classe Funcional de NYHA. *Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* "PARAGON",[20] de fase III irá avaliar a eficácia clínica e segurança do fármaco na IC-FEp crônica sintomática.

Tabela 1 – A) Principais estudos realizados na IC-FEp com fármacos eficazes no tratamento da IC-FEr; B) Novos fármacos e novas abordagens na IC-FEp

A	Ensaio Clínico	Ano	Intervenção	Nº sujeitos	Principais características	Duração estudo	Principais conclusões
Beta-bloqueadores	SENIORS[9]	2005	Nebivolol vs. placebo	2.128	≥ 70 anos, FEVE média de 36%, 35% com FEVE > 35%, 68% DAC	1,8 anos	Bem tolerado e efetivo na redução da mortalidade e hospitalização CV (HR 0,86, IC95% 0,74–0,99; p = 0,039)
IECAs/ARAs	CHARM Preserved[13]	2003	Candesartan vs. placebo	3.023	> 18 anos, FEVE > 40%, NYHA II-IV	3 anos	Tendência para redução da mortalidade CV e hospitalização por IC (*unadjusted* HR 0,89 [95%CI 0.77-1.03], p = 0.118; covariate adjusted 0.86 [0.74-1.0], p = 0.051)
	PEP-CHF[14]	2006	Perindopril vs. placebo	850	≥ 70 anos, IC sob diuréticos, disfunção diastólica, sem disfunção sistólica ou valvular	2,1 anos	Sem diferença na mortalidade ou hospitalização (HR 0,92 IC95% 0,70-1,21, p = 0,545). Alguma melhoria dos sintomas, capacidade de exercício e hospitalização por IC no 1º ano de seguimento (doentes mais jovens e com IAM ou HTA)
	I-PRESERVE[12]	2008	Irbesartan vs. placebo	4.128	>60 anos, FEVE > 45%, NYHA II-IV	4,1 anos	Sem melhoria da mortalidade ou hospitalizações CV (HR IC95% 0,86–1,05, p = 0,35)
	Enalapril [15]	2010	Enalapril vs. placebo	71	70 ± 1 anos (80% mulheres), FEVE ≥ 50%, IC compensada e HTA controlada	1 ano	Sem impacto na capacidade de exercício (p = 0,99), distensibilidade aórtica (p = 0,93), volume e massa ventricular (p = 1) ou qualidade de vida (p = 0,07)
ARM	Aldo –DHF[16]	2013	Espironolactona vs. placebo	422	≥ 50 anos, FEVE ≥ 50%, NYHA II-III, disfunção diastólica	1 ano	Melhoria da função diastólica (E/e' p < 0,001, remodelagem ventricular p = 0,09 e ativação neurohormonal p = 0,03). Sem melhoria da capacidade de exercício, sintomas ou qualidade de vida (p = 0,03)
	TOPCAT[17]	2014	Espironolactona vs. placebo	3.445	≥ 50 anos, FEVE ≥ 45%, IC sintomática, internamento há <1 ano ou elevação dos peptídeos natriuréticos	3,3 anos	Sem redução da mortalidade CV, paragem cardíaca ou hospitalização por IC (HR 0,89; IC95% 0,77 to 1,04; p = 0,14). Algum benefício em caso de elevação dos peptídeos natriuréticos
INRA	PARAMOUNT[19]	2012	Sacubitril/ valsartan vs. valsartan	301	FEVE≥45%, NYHA II-III e NT-proBNP > 400 pg/ml	12 e 36 semanas	Redução do NT-proBNP às 12s (HR 0,77, IC95% 0,64-0,92, p = 0,005); redução do volume da AE (p = 0,003) e melhoria da classe NYHA (p = 0,05) às 36s
	PARAGON[20]	2019*	Sacubitril/ valsartan vs. valsartan	4.300	FEVE ≥ 45%, NYHA II-IV, elevação dos peptídeos natriuréticos e doença cardíaca estrutural	>2 anos	Avaliação da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC
Ivabradina	Inibidores correntes If[22]	2013	Ivabradina vs. placebo	61	FEVE ≥ 50%, disfunção diastólica, NYHA II-III, ritmo sinusal, FC ≥ 60 bpm, capacidade exercício < 80% para idade e género	7 dias	Aumento da capacidade de exercício (p = 0,001), com melhoria do status hemodinâmico durante o mesmo (p = 0,004); melhoria da pressão de enchimento do VE (p = 0,02)
	EDIFY[21]	2017	Ivabradina vs. placebo	179	FEVE ≥45%, NYHA II-III, ritmo sinusal, FC ≥ 70 bpm, NT-proBNP ≥ 220 pg/mL (BNP ≥ 80 pg/mL)	8 meses	Sem melhoria da função diastólica (HR 1,4 IC90% 0,3-2,5, p = 0,135), capacidade exercício (p = 0,882) ou redução NT-proBNP (FC 1,01, IC95% −0,86-1,19; p = 0,882)

Digoxina	DIG PEF[23]	2006	Digoxina vs. placebo	988	FEVE > 40% (média 53%), ritmo sinusal	3,1 anos	Sem benefício na história natural da doença, mortalidade e hospitalizações CV (HR 0,82; IC95% 0,63–1,07; p = 0,136)
Nitratos e Nitritos	NEAT HFpEF[24]	2015	Mononitrato de isossorbido vs. placebo	110	≥ 50 anos, FEVE ≥ 50%, evidência objetiva de IC	6 semanas	Sem melhoria da qualidade de vida (p = 0,37) ou dos níveis de NT-proBNP (p = 0,22); Reduções do nível de atividade diária (−381 IC95%−780-17, p = 0,06) e aumento dos sintomas de IC
	Inorganic nitrate on exercise capacity[25]	2015	Sumo de beterraba rico em NO3 vs. placebo (toma única)	17	IC sintomática, FEVE > 50%	12 dias	Melhoria da capacidade de exercício (p = 0,04) (redução da resistência vascular, aumento do DC e aumento da entrega de oxigênio aos tecidos)
Sildenafil	RELAX[26]	2013	Sildenafil vs. placebo	216	FEVE ≥ 50%, NYHA II-IV, NT-proBNP > 400 pg/ml, Peak VO_2 < 60%, ou elevação das pressões de enchimento do VE	24 semanas	Sem efeito na capacidade de exercício (p = 0,90), estado clínico (p = 0,85) ou função diastólica (p = 0,16). Agravamento da função renal, NT-proBNP, endotelina-1 e ácido úrico
Estimuladores sCG	DILATE-1[27]	2014	Riociguat vs. placebo (toma única)	39	≥ 18 anos, FEVE>50% e HTP; mPAP ≥ 25 mm Hg e PCWP> 15 mmHg	30 dias	Bem tolerado; melhoraria dos parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos exploratórios; sem impacto na mPAP (p = 0,60)
	SOCRATES-Preserved[28]	2016	Vericiguat vs. placebo	470	FEVE ≥ 45%, NYHA II–IV, elevação dos peptídeos natriuréticos	12 semanas	Sem alteração do NT-proBNP (p = 0,20) ou volume AE (p = 0,37). Algum potencial na melhoria da qualidade de vida (p = 0,016), particularmente com doses mais elevadas
Ranolazina	RALI-DHF[29]	2013	Ranolazina vs. placebo	20	FEVE ≥ 45%, E/E`>15 ou NT-proBNP>220 pg/ml, tau ≥ 50 ms, LVEDP≥18 mmHg	14 dias	Apesar de melhorias hemodinâmicas às 24h, não houve alteração nos parâmetros de função diastólica
B	**Ensaio Clínico**	**Ano**	**Intervenção**	**Nº sujeitos**	**Principais características**	**Duração estudo**	**Principais conclusões**
Albuterol	BEAT – HFpEF[30]	2019	Albuterol vs. placebo	30	FEVE ≥ 50%, elevação das pressões de enchimento do VE, PCWP > 15 mmHg e/ou ≥ 25 no exercício	-	Avaliação dos sintomas na IC-FEp, através do seu efeito na resistência vascular pulmonar em repouso e no exercício
Shunt esquerdo-direito	REDUCE LAP-HF I[31]	2017	Dispositivo de comunicação inter-auricular vs. procedimento simulado	94	FEVE > 40% e PCWP elevada	1 mês	Revelou ser seguro e eficaz; Redução da PCWP (p=0,028) sem aumento significativo da PAP ou resistência vascular pulmonar
Monitorização	CHAMPION[34]	2014	Monitorização hemodinâmica vs. controlo	119	FEVE > 40% (média de 50,6%), NYHA III	17,6 meses	Redução significativa das admissões hospitalares por IC (HR 0,50; IC95% 0,35–0.70; p < 0,0001)
Exercício	EX DHF[36]	2011	Treino de resistência supervisionado vs. tratamento usual	64	> 45 anos, FEVE ≥ 50%, NYHA II-III, disfunção diastólica, ritmo sinusal e ≥ 1 fator risco CV	3 meses	Revelou ser realizável, seguro e efetivo; Melhoria da capacidade funcional, a função diastólica e a qualidade de vida (p < 0,001)
Comorbidades	OPTIMIZE-HFPEF[38]	2016	Rastreio sistemático e tratamento ativo de comorbidades vs. tratamento usual	360	>60 anos, FEVE ≥ 50%, NYHA II-IV	2 anos	Avaliação do estado clínico em melhorado ou deteriorado
Pacing	RAPID-HF[39] (NCT02145351)	2019	Marcapasso de dupla câmara com *pacing on* vs. *pancing off*	30*	FEVE≥ 50%, NYHA II-III, disfunção diastólica e incompetência cronotrópica	4 semanas	Avaliação da capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida

Suplementação com ferro	FAIR[40] (NCT03074591)	2019	Carboximaltose férrica IV vs. placebo	200*	FEVE ≥ 45%, NYHA II-III, disfunção diastólica, deficiência de ferro, Hb 9-14 g/dl	52 semanas	Avaliação da tolerância ao esforço, qualidade de vida, classe funcional de NYHA, mortalidade e hospitalizações por IC
Inibidores SGLT2	EMPERIAL Preserved[46] (NCT03448406)	2019	Empagliflozina vs. placebo	300*	FEVE>40%, NYHA II-IV, NT-proBNP > 300 pg/ml, prova de marcha 6 minutos ≤ 350 metros.	12 semanas	Avaliação da mudança na capacidade de exercício medida pela prova de marcha de 6 minutos
	Preserved-HF[47] (NCT03030235)	2019	Dapagliflozina vs. placebo	320*	FEVE ≥ 45%, NYHA II-III, NT-proBNP ≥ 225 pg/ml ou BNP≥75 pg/ml	12 semanas	Avaliação do NT-proBNP
	EMPEROR-Preserved[48] (NCT03057951)	2021	Empagliflozina vs. placebo	6000*	FEVE > 40%, NYHA II-IV, NT-proBNP > 300 pg/ml	38 meses	Avaliação da morte CV e hospitalização por IC

*AE: átrio esquerdo; CV: cardiovascular, DAC: doença arterial coronariana; DC: débito cardíaco; IAM: infarto agudo do miocárdio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; HTA: hipertensão arterial; IC: insuficiência cardíaca; IC95%: intervalo de confiança 95%; mPAP: média pressão artéria pulmonar; NYHA: New York Heart Association; PAP: pressão artéria pulmonar; PCWP: pressão de encravamento pulmonar; s: semanas; *Número alvo estimado.*

5. Ivabradina

A FC elevada é um fator preditor de piores resultados na IC. A ivabradina, ao inibir as correntes *If* no nódulo sino-auricular, diminui a FC em doentes em ritmo sinusal.[21] Na IC-FEp, o tratamento a curto prazo aumentou a capacidade de exercício, por melhoria das pressões de enchimento do VE.[22] Sendo estes doentes maioritariamente sintomáticos durante o esforço, terapêuticas cujo alvo sejam as alterações hemodinâmicas durante o mesmo podem ser úteis. O estudo *Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction* "EDIFY"[21] avaliou o efeito do fármaco ao longo de 8 meses. Ao contrário do estudo anterior que não se verificou qualquer melhoria nos parâmetros avaliados (função diastólica, capacidade de exercício e redução NT-proBNP). Estudos futuros poderão mostrar benefícios em determinados subgrupos.

6. Digoxina

A digoxina faz também parte do algoritmo terapêutico na IC-FEr, ainda que não seja de primeira linha.[3] Um potencial benefício em doentes com disfunção diastólica e IC-FEp poderia advir da sua ação neuro-hormonal. O estudo *Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure* "DIG PEP"[23] não mostrou qualquer benefício na história natural da doença, mortalidade e hospitalizações. Ainda que tenha sugerido alguma redução nas hospitalizações por IC, isso não se repercutiu nos resultados gerais, em parte por um aumento não significativo do risco de hospitalização por angina instável.

7. Nitratos e Nitritos

Outro mecanismo fisiopatológico implicado é a desregulação da via NO-sGC-GMPc-PKG. Uma abordagem terapêutica possível seria com fármacos que atuam a esse nível, como os nitratos, inibidores fosfodiesterase 5, riociguat e vericiguat.

O estudo *Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* "NEAT- HFpEF"[24] avaliou um esquema de mononitrato de isossorbido, em doses crescentes durante 6 semanas. Além de não haver melhoria da qualidade de vida ou do NT-proBNP, verificou-se redução do nível de atividade diária e aumento dos sintomas de IC. Eventualmente outros mecanismos limitam os benefícios hemodinâmicos dos nitratos orgânicos e predispõem os pacientes a hipotensão excessiva e outros efeitos adversos.

A hipótese de que os resultados poderiam ser melhores com nitratos inorgânicos (NO3) foi testada num estudo piloto que avaliou a capacidade de exercício e o impacto na vasculatura e músculo esquelético, usando sumo de beterraba rico em NO3. Apesar de não ter sido atingido o *endpoint* primário, os resultados foram tendencialmente positivos.[25] Será importante confirmar os resultados em ensaios maiores e a longo prazo.

8. Sildenafil

A inibição da fosfodiesterase 5 parece reverter a remodelagem cardíaca e melhorar a função vascular, neuroendócrina e renal, com melhoria clínica em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática e IC-FEr. O estudo *Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* "RELAX"[26] avaliou esses parâmetros em doentes com IC-FEp, comparando o sildenafil com o placebo durante 24 semanas. Não só não houve melhoria da capacidade de exercício, estado clínico, remodelagem cardíaca ou função diastólica, como ocorreu agravamento da função renal e dos níveis de NT-proBNP, endotelina-1 e ácido úrico. Talvez no subgrupo de doentes com IC-FEp e doença vascular pulmonar grave os resultados sejam diferentes e mais animadores.[5]

9. Estimuladores sCG (Riociguat e Vericiguat)

A HTP é frequente e confere pior prognóstico, podendo constituir um bom alvo terapêutico. O riociguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (sGC). Através do seu efeito vasodilatador, anti-fibrótico, anti-proliferativo e anti-inflamatório, mostrou eficácia na HAP e na HTP tromboembólica crónica e com disfunção sistólica do VE. O estudo *Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure* "DILATE-1"[27] avaliou o seu efeito em doentes com HTP e IC diastólica. Tratou-se de um estudo inicial, com um

pequeno número de pacientes e doses únicas de riociguat. Apesar de ter sido bem tolerado e de melhorar os parâmetros hemodinâmicos e ecocardiográficos exploratórios, estudos maiores e mais prolongados são necessários para avaliar o seu efeito clínico a longo prazo.

No estudo *Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction* "SOCRATES-Preserved",[28] 12 semanas de tratamento com vericiguat também não alteraram os parâmetros primários avaliados, NT-proBNP e volume do AE. Foi sugerido algum potencial na melhoria da qualidade de vida, particularmente com doses mais elevadas, o que poderá ser testado em estudos futuros, a longo prazo e usando diferentes doses.

10. Ranolazina

Sabe-se que tanto na IC como na cardiopatia isquêmica existe um aumento da corrente de sódio, com aumento do cálcio intracelular e compromisso do relaxamento cardíaco. Ao inibir os canais tardios de sódio com ranolazina seria teoricamente provável uma melhoria da função diastólica.[6] O *RAnoLazIne for the Treatment of Diastolic Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction* "RALI-DHF"[29] foi um estudo exploratório que avaliou o fármaco na IC-FEp. Apesar das melhorias hemodinâmicas às 24h, não se verificaram alterações da função diastólica após 14 dias de tratamento.

Outros caminhos

O fracasso dos ensaios clínicos com fármacos comprovadamente eficazes na IC-FEr levou à tomada de um novo rumo no tratamento destes doentes. Tentou-se perceber melhor o mecanismo fisiopatológico da doença e atuar nas diferentes vias (Figura 2). Novos fármacos foram testados e novas abordagens estão sob investigação. (Tabela 1-B)

11. Albuterol

Atendendo ao frequente envolvimento pulmonar nestes doentes, outros fármacos com ação neste nível estão sendo testados. É o caso do albuterol, um broncodilatador inalatório. O estudo *Inhaled Beta-adrenergic Agonists to Treat Pulmonary Vascular Disease in Heart Failure With Preserved EF* "BEAT – HFpEF"[30] procura avaliar o impacto deste fármaco nos sintomas, através do seu efeito na resistência vascular pulmonar em repouso e durante o exercício.

12. *Shunt* esquerdo-direito provocado

Sabe-se que a sobrecarga de volume e pressão a nível auricular, não só contribuiu para o desenvolvimento de sintomas e intolerância ao esforço, como é fator de morbi-mortalidade. A pressão de encravamento capilar pulmonar (PCWP) é um parâmetro hemodinâmico invasivo com valor prognóstico, que reflete a pressão no AE e veias pulmonares. Com base nestas alterações hemodinâmicas e face ao sucesso limitado do manejo farmacológico da IC-FEp, um dispositivo de comunicação inter-auricular foi desenvolvido com vista a reduzir a pressão do AE. O estudo prospectivo, não randomizado e aberto, *A Transcatheter Intracardiac Shunt Device for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* "REDUCE LAP-HF",[31] avaliou o desempenho e segurança deste dispositivo em 64 doentes com IC-FEp e PCWP elevada. Análises preliminares demonstraram benefício clínico e hemodinâmico aos 6 meses. Reduções da pressão no AE resultaram numa melhoria da capacidade funcional, à custa de um ligeiro aumento da pressão e do DC direito. Estes benefícios persistiram numa avaliação a longo prazo, com melhoria sustentada do perfil hemodinâmico, da classe funcional de NYHA, qualidade de vida e tolerância ao esforço ao fim de um ano, sem evidência de complicações.[32]

Posteriormente foi realizado um estudo fase 2 randomizado e controlado, com avaliação da PCWP durante o exercício, um mês após a implantação do dispositivo de comunicação inter-auricular vs. procedimento simulado. Os resultados foram positivos em termos de segurança e verificou-se redução da PCWP, sem aumento significativo da pressão ou resistência vascular pulmonar, possíveis consequências da sobrecarga direita.[33] Permanece por esclarecer se este efeito hemodinâmico se traduzirá em melhorias clínicas sustentadas.

13. Monitorização

Sintomas congestivos estão presentes na maioria dos doentes internados por IC descompensada independentemente da FE. Variações do volume corporal e das pressões de enchimento cardíaco são preditivas de eventos adversos. Uma estratégia de monitorização hemodinâmica, com consequente intervenção terapêutica dirigida e precoce, poderá reduzir o risco de hospitalização por IC. O ensaio clínico *Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure* "CHAMPION"[34] testou esta hipótese, usando um sensor de pressão microeletromecânico permanentemente implantado durante o cateterismo cardíaco direito. Através da avaliação diária da pressão da artéria pulmonar (PAP) e da redução ativa e protocolada das pressões de enchimento com diuréticos e vasodilatadores, demonstrou reduções significativas das admissões hospitalares. Os benefícios persistiram no subgrupo com IC-FEp, com reduções de 50% nas hospitalizações por IC ao fim de 17meses.[35]

14. Exercício

O exercício físico é benéfico em determinadas condições estritamente relacionadas com a IC-FEp, como a HTA e a síndrome metabólica. Foi avaliado o efeito do exercício físico estruturado e supervisionado na capacidade de esforço, função diastólica e qualidade de vida. O estudo *Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* "EX DHF"[36] mostrou que um programa de exercício de resistência/endurance, supervisionado e realizado a curto prazo, é realizável, seguro e efetivo em doentes com IC-FEp. A manutenção do programa a longo prazo e o envolvimento de doentes idosos, em fases avançadas da doença e com múltiplas comorbidades podem ser limitações. Apesar disso é uma estratégia promissora, com potencial sinergismo com outras abordagens farmacológicas e não farmacológicas. É importante definir o regime de abordagem, melhorar a adesão a longo prazo e expandir a disponibilidade.[37]

Figura 2 – *Potenciais alvos terapêuticos e fármacos avaliados na IC-FEp. ARM: antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides; BB: Beta-bloqueadores; HTA: hipertensão arterial; IECAs/ARAs: inibidores da enzima de conversão da angiotensina/antagonistas dos receptores da angiotensina II; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores de angiotensina.*

15. Comorbidades

Outro dos mecanismos fisiopatológicos propostos envolve a existência de um estado pró-inflamatório sistêmico induzido por múltiplas comorbidades, resultando em disfunção endotelial, remodelagem e disfunção cardíaca. Levantou-se a hipótese de que, rastreando e tratando as comorbidades de forma direcionada, se possa melhorar o prognóstico geral destes doentes. O estudo *Optimizing the Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities* "OPTIMIZE-HFpEF"[38] propõe o rastreio sistemático e tratamento ativo de comorbidades enquanto mecanismo fisiopatológico da IC, ao invés do simples tratamento de patologias concomitantes, já diagnosticadas. Apesar de não possuir poder suficiente para avaliar a relação custo-eficácia, é um bom ponto de partida para testar uma nova abordagem promissora.

16. Pacing

Doentes com IC-FEp e incompetência cronotrópica poderão se beneficiar de dispositivos de marcapasso, com restauração da normal FC durante a atividade diária e o esforço. O estudo *Rate-Adaptive Atrial Pacing In Diastolic Heart Failure* (RAPID-HF)[39] pretende avaliar o impacto dessa intervenção na capacidade de exercício, sintomas e qualidade de vida a curto prazo.

17. Suplementação com ferro

O estudo da cinética do ferro faz parte da avaliação inicial de doentes com IC. A suplementação com ferro endovenoso faz parte da abordagem terapêutica em doentes com IC-FEr e diminuição das reservas de ferro.[3] O estudo *Effect of IV Iron Ferric Carboxymaltose, Ferinject on Exercise Tolerance, Symptoms and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Iron Deficiency With and Without Anaemia* "FAIR"[40] pretende avaliar o efeito do ferro endovenoso na tolerância ao esforço, qualidade de vida, classe funcional de NYHA, mortalidade e hospitalizações por IC, em doentes com IC-FEp e deficiência de ferro, com ou sem anemia.

18. Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)

É frequente a coexistência de IC e DM, associada a maior risco de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.[41] Vários estudos com Inibidores SGLT2 demostraram redução significativa das hospitalizações por IC em doentes diabéticos de elevado risco cardiovascular ou com doença estabelecida (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes "EMPA-REG",*[42] *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes "CANVAS",*[43] *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes "DECLARE").*[44] Atendendo aos potenciais benefícios deste grupo farmacológico na melhoria da função diastólica na IC,[45] estão a decorrer estudos que visam determinar o impacto destes medicamentos em doentes com IC-FEp, com e sem diabetes (*A Phase III Randomised, Double-blind Trial to Evaluate the Effect of 12 Weeks Treatment of Once Daily EMPagliflozin 10 mg Compared With Placebo on ExeRcise Ability and Heart Failure Symptoms, In Patients*

With Chronic HeArt FaiLure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) "EMPERIAL – Preserved",[46] Dapagliflozin in PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure "PRESERVED-HF",[47] EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction "EMPEROR-Preserved"[48]).

Conclusões

A IC-FEp é uma patologia frequente, ainda pouco compreendida e até a data sem tratamento comprovadamente eficaz na redução da morbidade ou mortalidade.

Não parece existir uma causa única que justifique o fracasso dos resultados obtidos, podem no entanto identificar-se potenciais contribuições: compreensão incompleta da fisiopatologia, heterogeneidade da população estudada, ausência de critérios de diagnóstico universais com recrutamento de doentes sem uma verdadeira IC-FEp ou em estágios muito precoces, tratamentos pouco dirigidos ao mecanismo fisiopatológico predominante, desenhos subótimos dos estudos ou fraco poder estatístico dos mesmos.

A fisiopatologia da IC-FEp é multifatorial, com vários mecanismos e comorbidades implicadas, e provavelmente diferente da IC-FEr. Resulta de uma complexa interação de fatores que culminam na redução da reserva funcional cardíaca e vascular - afeção ventricular sistólica e diastólica, reserva auricular, ritmo e FC, controlo autonômico, vasculatura e microcirculação. A interação e dominância relativa destes fatores tornam esta patologia extremamente heterogênea. A definição e divisão em subgrupos com determinados fenótipos pode permitir um tratamento mais dirigido, com eventual melhoria dos resultados clínicos.

Vários ensaios clínicos estão sendo realizados, visando diferentes abordagens terapêuticas. É importante relembrar que estes doentes tendem a ser mais velhos e a apresentar múltiplas patologias. Assim sendo, a eficácia dos tratamentos poderá ser melhor avaliada pelo seu efeito nas hospitalizações, estado funcional, sintomas e qualidade de vida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Fernandes SL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, Martins H, Morais JA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Yancy CW, Januzzi JL, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;71(2):201-30.
2. Riet EE, Hoes AW, Wagenarr KP, Limburg A, Landman MA. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca: prevalência da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular nos idosos ao longo do tempo. Revisão sistemática. Rev Port Cardiol. 2017;36(5):405-7.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno Héctor, Cleland JGF, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
4. Altay H, Pehlivanoglu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: Kirali K, editors. Cardiomyopathies - Types and Treatments. IntechOpen; 2017.p.39-53.
5. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2014;11(9):507-15.
6. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018;104(5):377-84.
7. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-811.
8. Yamamoto K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Yonago Acta Med*. 2017;60(2):71-6.
9. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-225.
10. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(5):407-15.
11. Sá FM, Carvalho R, Ruivo C, Santos LG, Antunes A, Soares F. Beta-blockers for post-acute coronary syndrome mid- range ejection fraction: a nationwide retrospective study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019 Feb 4:2048872619827476. doi: 10.1177/2048872619827476. [Epub ahead of print]*
12. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie M, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23)2456-67.
13. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9368):777-81.
14. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45.
15. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, Morgan TM, Moore JB, Stewart KP, et al. A Randomized Double-Blind Trial of Enalapril in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: effects on Exercice Tolerance and Arterial Distensibility. *Circ Hear Fail*. 2010;3(4):477-85.

16. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2013;309(8):781-91.

17. Pitt B, Pfeffer M, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.

18. Yancy CW, Jessup M, Levine GN, Halperin JL. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.. J Am Coll Cardiol. 2017;70(6):776-803.

19. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.

20. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Mang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017;5(7):471-82.

21. Komajda M, Isnard R, Cohen-solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial ivabradine studY (EDIFY). Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1495-503.

22. Kosmala W, Holland DJ, Rojek, Wright L, Przewlocha-Kosmala M, Marwick TH. Effect of If -Channel Inhibition on Hemodynamic Status and Exercise.

23. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure: The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. Circulation. 2006;114(5):397-403.

24. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2015;373(24):2314-24.

25. Zamani P, Rawat D, Shiva-Kumar O, Geraci S, Bhuva R, Konda P, et al. The Effect of Inorganic Nitrate on Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(4):371-80.

26. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA. 2013;309(12):1268-77.

27. Bonderman D, Prestch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute Hemodynamic Effects of Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Diastolic Heart Failure (DILATE-1) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose Study. Chest. 2014;146(5):1274-85.

28. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. Eur Heart J. 2017;38(15):1119-27.

29. Maier L, Layug BL, Karwatowska-Prokopczuk E, Belardinelli L, Lee S, Sander J, et al. RAnoLazIne for the Treatment of Diastolic Heart Failure in Patients With Preserved Ejection Fraction. JACC Hear Fail. 2013;1(2):22-115.

30. Reddy YNV, Obokata M, Koepp KE, Egbe AC, Wiley B, Borlaug BA. The B-adrenergic agonist Albuterol Improves Pulmonary Vascular Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circ Res. 2019;124(2):306-14.

31. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre ,open-label, single-arm, phase 1 trial. Lancet. 2016;387(10025):1298-304.

32. Kaye DM, Hasenfuß G, Neuzil P, Post MC, Doughty R, Trochu JN, et al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2016 Dec;9(12). pii: e003662.

33. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, Van der Harst P, et al. A Transcatheter InterAtrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. Circulation. 2018;137(4):364-75.

34. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9766):658-66.

35. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2014;7(6):935-44.

36. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H, Frohling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise Training Improves Exercise Capacity and Diastolic Function in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) Pilot Study. J Am Coll Cardiol. 2011;58(17):1780-91.

37. Kitzman DW. Exercise Training in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2011;58(17):1792-4.

38. Fu M, Zhou J, Thunström E, Almgren T, Grote L, Bollano, E et al. Optimizing the Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities (OPTIMIZE-HFPEF). J Card Fail. 2016;22(7):539-44.

39. Borlaug B. Rate-Adaptive Atrial Pacing In Diastolic Heart Failure (RAPID-HF) [Internet]. Rochester, Minnesota: Mayo Clinic; 2014 Abril 7 [Last Update 2019 May 14]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02145351.

40. Doehner W. Effect of IV Iron (Ferric Carboxymaltose, Ferinject) on Exercise Tolerance, Symptoms and Quality of Life in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Iron Deficiency With and Without Anaemia [Internet]. Berlin, Germany: Charite University; 2017 August 1 [Last Update 2017 August 24]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03074591.

41. Seferivic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-72.

42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

43. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.

44. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahnet A, al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

45. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovács A, Christian S, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1690-700.

46. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, et al. EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL Preserved and EMPERIAL Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. Eur Heart Fail. 2019;21(7):932-42

47. Kosiborod M. Effects of Dapagliflozin on Biomarkers,Symptoms and Functional Status in patients with PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure. [Internet]. [Cited in 2017 March 01]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235.

48. A Phase III Randomised, Double-blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Once Daily Empagliflozin 10 mg Compared to Placebo, in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) [Internet].2017 March 2 [Last Update 2019 August 21]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons