

Terapia Fundamental da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada em 2022

Essential Therapy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in 2022

Luiz Cláudio Danzmann,^{1,2}  Joana Carolina Junqueira de Brum,^{1,2,3} Leticia Kunst,¹ Priscila Braun,¹ Eduardo Lima Garcia⁴

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),¹ Canoas, RS – Brasil

Santa Casa de Misericórdia,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Ambulatório de cirurgia cardiovascular,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) é uma síndrome associada a evidências clínicas de insuficiência cardíaca (IC), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \geq 50% e evidências de disfunção diastólica e/ou alteração estrutural cardíaca. A fisiopatologia da IC com FEVE preservada está relacionada com as morbidades primárias geradoras de agressão cardíaca e vascular a partir de um estado pró-inflamatório crônico com ação no endotélio. Atualmente, a base do manejo da ICFep gira em torno de cinco pilares: o controle da congestão circulatória, o enfrentamento das morbidades ou etiologias primárias, o uso de medicações que demonstram benefício clínico, a identificação e manejo das etiologias secundárias e a reabilitação cardiopulmonar. A terapia fundamental da ICFep está associada a um diagnóstico preciso, à definição etiológica, à estimativa da gravidade e ao uso de medicações de ação cardiovascular com eficácia comprovada.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) é uma síndrome clínica complexa e heterogênea, cujas populações apresentam fenótipos diversos, frequentemente associados a múltiplas comorbidades. Resumidamente, a ICFep pode ser diagnosticada na presença de evidências clínicas de insuficiência cardíaca (IC), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \geq 50% e evidências de disfunção diastólica e/ou alteração estrutural cardíaca.^{1,2} Na vasta maioria dos casos, as intervenções eficazes são direcionadas de acordo com a associação entre os fenótipos e as morbidades, não existindo ainda tratamentos tão efetivos para redução de desfechos clínicos na IC com FEVE reduzida.² A principal justificativa desse fenômeno está no tipo de agressão

cardiovascular (CV), que na ICFep se dá pela ação das morbidades primárias geradoras de agressão cardíaca, mas sobretudo vascular, sendo: diabetes, hipertensão, obesidade, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e anemia/ferropenia.

Essas doenças determinam um estado pró-inflamatório crônico com ação no endotélio, diminuindo a biodisponibilidade do óxido nítrico. Esse efeito se associa à redução da atividade da proteína quinase G nos cardiomiócitos com consequente redução da elasticidade do músculo e estimulação de hipertrofia dessas células. Em paralelo, moléculas de adesão de células vasculares e E-selectina determinam a migração intersticial de monócitos que se convertem em fibroblastos e depositam colágeno no espaço intersticial, piorando as propriedades diastólicas do miocárdio.³ A resultante desse processo é uma ausência da necrose miocitária e, portanto, nenhuma ou mínima disfunção sistólica (Figura 1). Nesse contexto, a estimulação do sistema nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona é muito menos importante do que na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), o que explica parcialmente a menor eficácia dos medicamentos que modulam esses sistemas nos estudos realizados em populações com ICFep.

A terapia fundamental

O manejo da ICFep está baseado em: 1) controle da congestão circulatória com diuréticos; 2) enfrentamento das morbidades ou etiologias primárias da síndrome; 3) medicações específicas que demonstram benefício clínico recentemente; 4) identificação e manejo das etiologias secundárias, como as miocardiopatias, as quais podem inclusive determinar quadros de IC avançada;⁴ e 5) reabilitação cardiopulmonar.

Controle da congestão circulatória

Estudos convencionais comparando diurético a placebo em pacientes com ICFep em participantes congestos são passíveis de obstrução bioética por motivos óbvios. Entretanto, a congestão oculta e variável é comum nesses pacientes, e outros modelos de investigação nos oferecem evidências úteis para a elaboração de estratégias de manejo. O estudo Hong Kong⁵ testou a qualidade de vida (QoL), capacidade funcional e índices de função cardíaca em uma população de 150 participantes com IC classe II-IV da New York Heart Association (NYHA) e FEVE $>$ 45% antes e após o tratamento com diuréticos (furosemida ou tiazídico) isolados ou associados

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Capacidade Residual Funcional.

Correspondência: Luiz Cláudio Danzmann •

Rua Gonçalves Dias, 319/804. CEP 90130-61, Menino Deus, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: luiz.danzmann@gmail.com

Artigo recebido em 31/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 14/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220011>

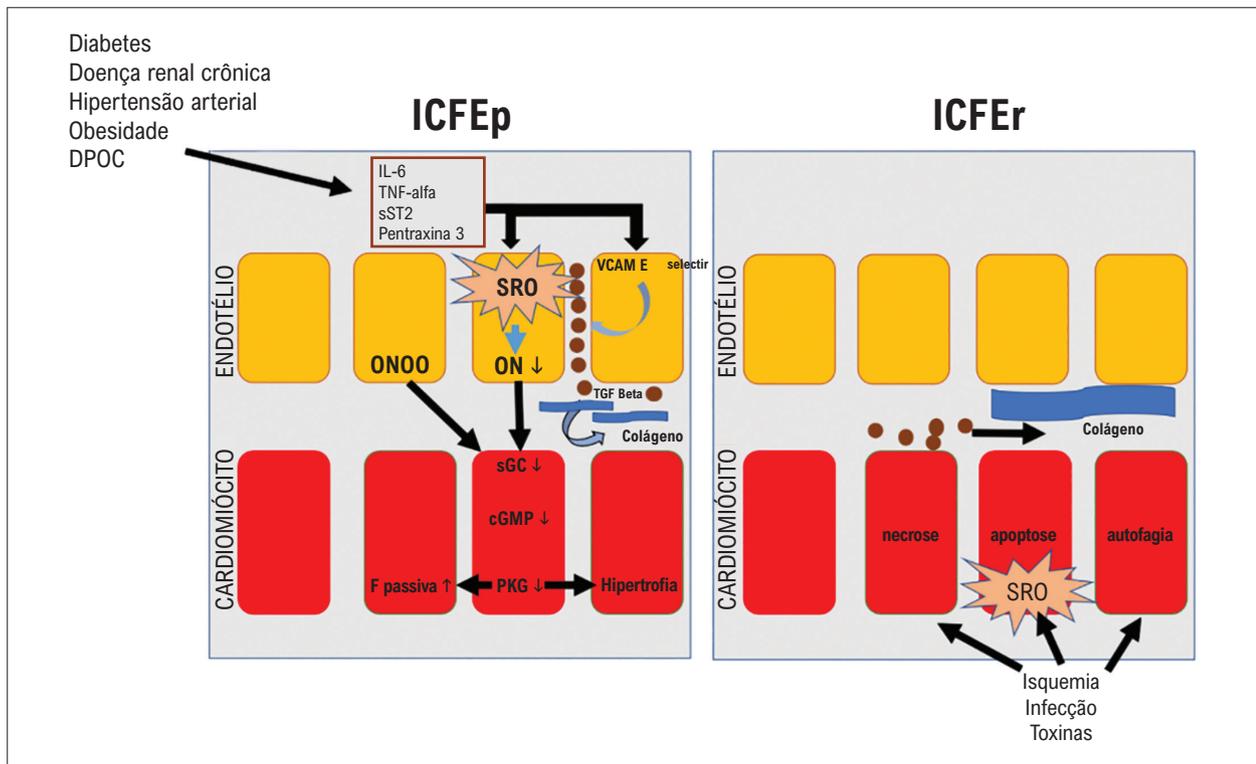


Figura 1 – Fisiopatologia da insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. cGMP: monofosfato guanilato cíclico; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; F passiva: tensão em repouso; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IL-6: interleucina 6; ON: óxido nítrico; ONOO: peroxinitrito; PKG: proteína G quinase; sGC: guanilato ciclase solúvel; SRO: stress oxidativo; sST2: ST2 solúvel; TNF: fator de necrose tumoral; VCAM: molécula de adesão celular. Adaptado de Paulus et al.³

a inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), em um modelo sem comparação com placebo. Após 12 meses de seguimento, o uso do diurético isolado reduziu sintomas de IC e melhorou a QoL. A associação com o IECA ou BRA não acrescentou benefício clínico adicional.

Ainda com o foco no padrão variável de hipervolemia da ICFEp, o CardioMEMS, um sensor implantável na artéria pulmonar para monitorização da pressão arterial pulmonar, é um guia potencial para terapia diurética. A análise dos dados do estudo CHAMPION, com 119 pacientes com ICFEp (FEVE $\geq 40\%$, $\approx 50,6\%$), evidenciou uma redução de 46% das hospitalizações relacionadas à IC em 6 meses quando comparado com o grupo de manejo tradicional, sem impacto na mortalidade. Recentemente, o estudo randomizado GUIDE-HF⁷ testou o manejo dos pacientes com IC guiado pelas pressões da artéria pulmonar. Os desfechos de mortalidade ou eventos por IC (hospitalização ou visitas não planejadas à emergência por IC) em 12 meses não foram diferentes no grupo da intervenção. Porém, a análise dos resultados pré-pandemia da covid-19 demonstrou redução dos desfechos primários, principalmente guiada pela baixa taxa de hospitalização (28% de redução do risco relativo [RR], $P = 0,007$). Nesse estudo, cerca de 30% dos indivíduos possuíam ICFEp, e a redução dos desfechos primários foi consistente mesmo quando analisando os pacientes com FE $\geq 50\%$, sendo os achados consistentes com os achados do

estudo CHAMPION.⁶ Esses, entre outros resultados, embasam a classe de recomendação I com nível de evidência B da terapia diurética para a ICFEp associada a congestão clínica, recentemente publicada na Atualização das Diretrizes Brasileiras de IC de 2021.⁴

Manejo das comorbidades

O controle de obesidade, hipertensão, diabetes, isquemia miocárdica, arritmias e doença arterial periférica tem ação potencial em reduzir a retroalimentação fisiopatológica e melhorar a QoL e a capacidade funcional. Já na Diretriz Brasileira de IC Crônica e Aguda de 2018,⁸ o manejo das morbidades tem classe de recomendação I e nível de evidência C.

Medicamentos para redução de desfechos robustos em IC

Existe uma discrepância entre o ponto de corte da FEVE que as sociedades médicas utilizam para o diagnóstico de ICFEp ($\geq 50\%$) e o dos desenhos dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que testam a eficácia de fármacos para essa síndrome. A maioria dos ECRs aloca participantes a partir da FEVE de 40 ou 45%, ou seja, se agrega a população de IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr) às análises, fato que se impõe como um desafio para a interpretação e potencial extrapolação dos resultados. De qualquer forma, os fármacos cujos ECRs demonstraram desenho mais adequado foram os

inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2); o sacubitril-valsartan; a espironolactona; e, de maneira menos relevante, os BRA (Figura 2 e Tabela 1).

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Os iSGLT2 são uma classe de fármacos que tem efeito múltiplo e sistêmico, enfrentando vários pontos cruciais da fisiopatologia da ICFeP, sendo os seguintes mecanismos potenciais: melhora da pressão arterial; aumento da natriurese; melhora da energia celular no cardiomiócito; prevenção da inflamação; diminuição do peso corporal; melhora do controle da glicose; prevenção do remodelamento miocárdico; prevenção da lesão do tipo isquemia/reperfusão celular; inibição do sistema nervoso simpático; inibição dos canais Na⁺/H⁺; redução da hiperuricemia; redução da gordura epicárdica; aumento dos níveis séricos da eritropoietina; redução do stress oxidativo; melhora da função vascular; preservação da função glomerular; entre outras.⁹

Entre as investigações de iSGLT2 para populações com ICFeP, o ECR SOLOIST-WHF¹⁰ foi desenhado para verificar a eficácia da sotagliflozina, um inibidor do SGLT1 e SGLT2 para testar o benefício da droga no desfecho combinado primário de mortalidade CV e ou hospitalização/busca de serviço de urgência por IC. Foram alocados somente participantes diabéticos tipo 2, com diagnóstico de ICFeP ou ICFe, com internação recente por IC ou que tivessem necessitado de diurético intravenoso para IC piorada. O grupo que recebeu a medicação obteve uma redução significativa do desfecho primário, tanto em pacientes com FEVE reduzida quanto com FEVE preservada (RR = 0,67, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,52–0,85, p < 0,001). Os resultados foram importantes, e, mesmo tendo sido testado numa população específica de diabéticos com descompensação recente da IC e ter tido o seu seguimento precocemente interrompido, o tamanho do efeito da intervenção foi impactante e estatisticamente significativo.

O estudo PRESERVED-HF¹¹ foi um ECR pequeno que testou a eficácia de 10mg de dapagliflozina por 12 semanas na QoL

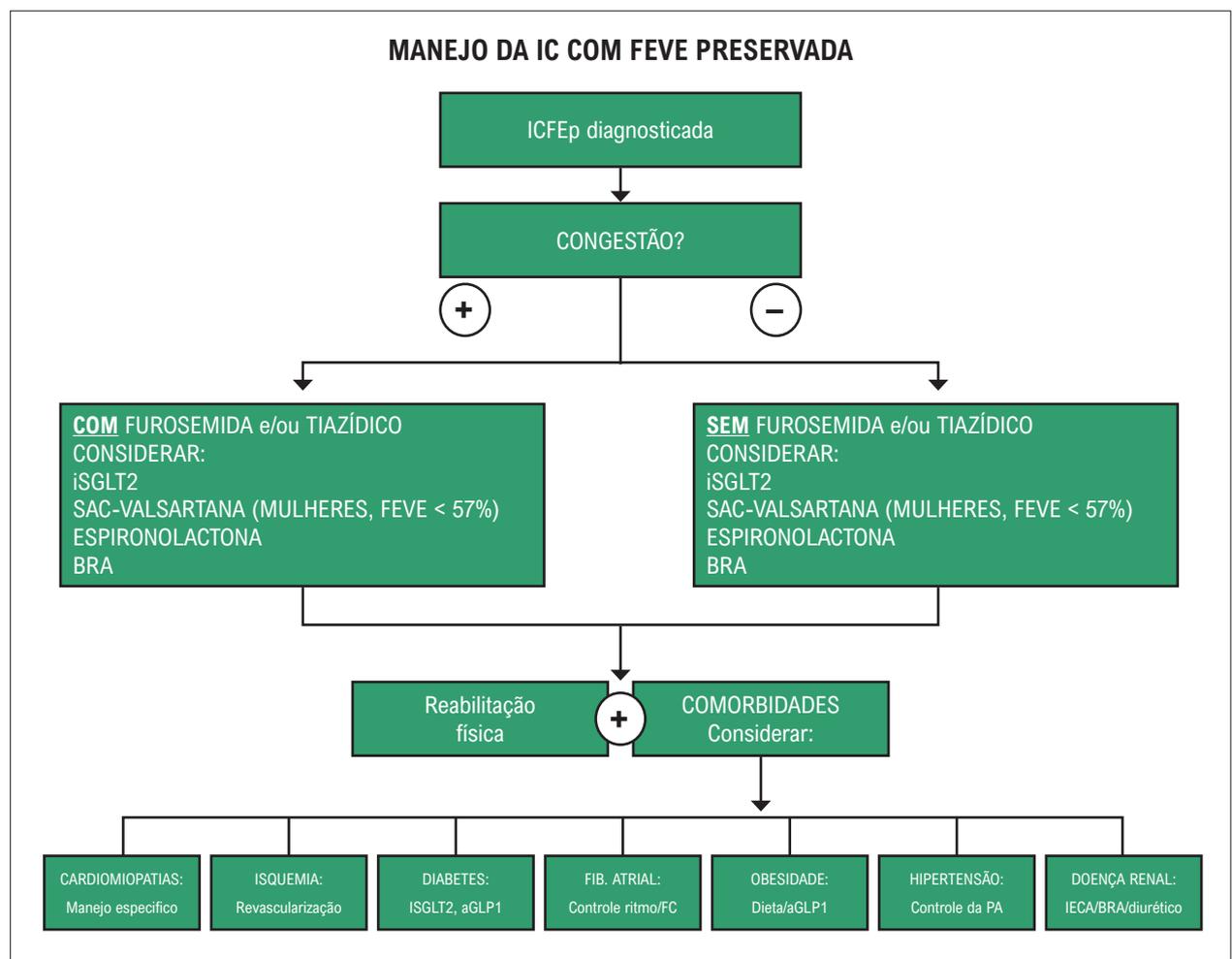


Figura 2 – Fluxograma do manejo da ICFeP. aGLP1: agonistas do peptídeo glucagon-like 1; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Fib. Atrial: fibrilação atrial; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidores da enzima da conversão da angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; PA: pressão arterial; Sac-Valsartana: sacubitril-valsartana.

Tabela 1 – Desfechos primários em estudos clínicos randomizados fase III com desfechos cardiovasculares em pacientes com ICFeP

Estudo/ano de Publicação	Droga	Pacientes (n)	FEVE (%)	Desfecho	Efeito tratamento, RR (IC95%)
IECA/BRA					
CHARM- Preserved (2003)	Candesartan vs. placebo	3.023	> 40	Primário: composto de morte CV ou hospitalização por IC	Sem diferença em desfecho primário ou morte por todas as causas
MRA					
TOPCAT (2014)	Espironolactona vs. placebo	3.445	≥ 45	Primário: composto de morte CV ou hospitalização por IC	Mulheres: 0,89 (0,71-1,12) Homens: 0,89 (0,73-1,09)
TOPCAT- Americas (2014)	Espironolactona vs. placebo	1.767	≥ 45	Primário: composto de morte CV ou hospitalização por IC	Mulheres: 0,81 (0,63-1,05) Homens: 0,85 (0,67-1,08)
ARNI					
PARAGON (2019)	Sacubitril-valsartana vs. valsartana	4.882	≥ 45	Primário: composto de morte CV e total de hospitalização por IC	Mulheres: 0,73 (0,59-0,90) Homens: 1,03 (0,84-1,25)
iSGLT2					
EMPEROR-Preserved (2021)	Empaglifozina vs. placebo	5.988	> 40	Primário: composto de morte CV e primeira hospitalização por IC	Mulheres: 0,75 (0,61-0,92) Homens: 0,81 (0,69-0,96)
SOLOIST-WHF (2021)	Sotaglifozina vs. placebo	1.222	Todos	Primário: composto de morte CV, hospitalização por IC e consultas de urgência por IC	Mulheres: 0,80 (0,51-1,25) Homens: 0,62 (0,47-0,82)

ARNI: inibidor de receptor angiotensina-nepililina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; CHARM-Preserved: Candesartan in Heart Failure-Preserved; CV: cardiovascular; EMPEROR-Preserved: Empaglifozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; iSGLT2: inibidor de cotransportador sódio-glicose 2; MRA: antagonista receptor de mineralocorticoide; PARAGON: Prospective Comparison of ARNI With ARB on Global Outcomes in HFpEF; RR: risco relativo; SOLOIST-WHF: Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure; TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function HF With an Aldosterone Antagonist; TOPCAT-Americas: Treatment of Preserved Cardiac Function HF With an Aldosterone Antagonist-Americas.

e a capacidade funcional da dapagliflozina em participantes com IC e classe funcional II, III e IV da NYHA e FEVE ≥ 45%. Os resultados demonstraram que a dapagliflozina melhorou o *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Score* (KCCQ-CS) em 5,8 pontos (IC95% 2,3-9,2, $p = 0,001$), atendendo ao desfecho primário predefinido. A dapagliflozina também melhorou o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) (média do efeito de 20,1 metros: IC95% 5,6-34,7, $p = 0,007$). É importante considerar que essa melhora no escore KCCQ-CS alcançou uma dimensão superlativa em relação a outros fármacos já testados para QoL em IC.

A empagliflozina, um dos fármacos da classe mais investigado até o momento, foi testada na dose de 10mg por dia contra placebo no ECR EMPEROR-Preserved.¹² O estudo randomizou 5.988 participantes com sinais e sintomas de IC, com padrão de ICFeI + ICFeP (FEVE > 40%) e elevado nível sérico de peptídeos natriuréticos. O desfecho combinado primário foi mortalidade CV e/ou hospitalização por IC, e os desfechos secundários foram hospitalização por IC e a progressão do declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) ao longo do seguimento do estudo. A população foi equilibrada em relação ao sexo (55% masculino), predominando

caucasianos (76%) e hipertensos (90%) e com taxa de diabéticos de 49%. O resultado principal do estudo foi a redução de 21% do RR para o desfecho combinado primário (RR = 0,79, IC95% 0,69–0,90, $p < 0,001$). A redução do desfecho secundário de hospitalização por IC foi de 29% (RR = 0,71, IC95% 0,60–0,83, $p < 0,001$), e a média da queda progressiva da TFG foi menor no grupo da empagliflozina (–1,25mL/min/1,73m² x –2,62 mL/min/1,73m², $p < 0,001$). A análise preestabelecida dos resultados por faixa de FEVE no desfecho primário observou um tamanho de efeito maior da medicação nas faixas de FEVE mais baixas, mas tecnicamente não demonstrou diferença de interação entre os grupos significativa sob o ponto de vista estatístico (FEVE < 50% RR = 0,71, IC95% 0,57–0,88; FEVE ≥ 50%– < 60%, RR = 0,80, IC95% 0,64–0,99; FEVE ≥ 60% RR = 0,87, IC95% 0,69–1,10; P de interação = NS). Em termos de segurança, foi observada uma taxa maior de infecção genital e do trato urinário e mais episódios de hipotensão não complicadas no grupo da empagliflozina. A publicação desse estudo foi um marco no avanço do conhecimento em ICFeP, pois foi o primeiro a verificar eficácia na redução de desfechos primários clássicos em IC de um fármaco para pacientes com > 40% de FEVE, e, apesar de se estar aguardando

dados adicionais de investigações em andamento com outros iSGLT2, esses resultados têm potencial disruptivo para o manejo da síndrome.

Sacubitril-valsartana

A molécula sacubitril-valsartana é um inibidor da angiotensina e da neprilisina que compreende as porções moleculares da pró-droga inibidora de neprilisina (endopeptidase neutra) AHU377 e o BRA valsartana em um único composto. O AHU377 é metabolizado por clivagem enzimática em LBQ657, o inibidor ativo da neprilisina. A neprilisina degrada peptídeos natriuréticos biologicamente ativos, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o peptídeo natriurético tipo C, mas não a porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) biologicamente inerte, que não é um substrato para essa enzima. Aumentando o peptídeo natriurético ativo, a inibição da neprilisina aumenta a geração de guanosina 3'5' monofosfato cíclico miocárdico, que melhora o relaxamento miocárdico e reduz a hipertrofia. Os peptídeos natriuréticos também estimulam a diurese, a natriurese e a vasodilatação, podendo ter efeito antifibrótico adicional e efeitos antissimpáticos. No entanto, a neprilisina também contribui para a degradação da angiotensina, que é a justificativa para compostos de dupla ação que inibem essa enzima e bloqueiam a ação ou geração de angiotensina.¹³ As funções desempenhadas por essa molécula, portanto, atuam antagonizando parcialmente os componentes fisiopatológicos da ICfEp já comentados, provocando natriurese, vasodilatação e melhora do relaxamento miocárdico. Já no modelo mecanístico da ICfElr, o bloqueio da angiotensina II promove a vasodilatação, diminui a retroestimulação do sistema simpático e tem potencial antifibrose miocárdica.

O estudo PARAGON-HF¹⁰ alocou 4.822 participantes com idade ≥ 50 anos, IC classe funcional entre II e IV da NYHA, FEVE $\geq 45\%$, nível elevado de natriurético peptídeos e doença cardíaca estrutural para receber sacubitril-valsartana (dose-alvo de 97 mg de sacubitril com 103 mg de valsartana duas vezes ao dia) ou valsartana (dose-alvo de 160 mg duas vezes ao dia). O desfecho primário foi o clássico dos estudos de IC: um composto de hospitalizações por IC e mortalidade CV. Os desfechos secundários foram mudança de classe da NYHA, piora da função renal e mudança no KCCQ-CS para sintomas e limitações físicas. Os critérios de exclusão foram histórico de FEVE $< 40\%$; infarto miocárdico; cirurgia de revascularização miocárdica ou qualquer evento dentro de 6 meses anteriores à triagem; IC descompensada aguda requerendo terapia; necessidade de tratamento com dois ou mais dos seguintes: IECA, BRA ou inibidor de renina; pressão arterial sistólica (PAS) < 110 mmHg ou PAS > 180 mmHg na triagem; potássio sérico $> 5,2$ mmol/L na triagem ou $> 5,4$ mmol/L ao fim de cada período de *run-in*; TFG < 30 mL/min/1.73m² na triagem ou ao fim de cada período de *run-in*; e TFG < 25 mL/min/1.73m² ou redução da TFG $> 35\%$ comparada àquela na triagem.

O desenho do estudo foi idealizado no modelo triagem chamado *run-in*, no qual todos os pacientes receberam valsartana pela primeira vez na metade da dose-alvo,

seguida por sacubitril-valsartana na metade da dose-alvo para incluir somente os participantes que não tivessem efeitos colaterais inaceitáveis em ambas as fases de *run-in*. Foram preestabelecidos subgrupos na população geral para a análise final. Os resultados obtidos não demonstraram significância estatística na redução de desfecho primário, quando considerada a população total do estudo (RR: 0,87, IC95% 0,75-1,01, $p = 0,06$). Em relação aos desfechos secundários, a classe NYHA melhorou em 15,0% nos pacientes no grupo sacubitril-valsartana e em 12,6% naqueles no grupo valsartana (RR: 1,45, IC95% 1,13-1,86); a função renal piorou em 1,4% e 2,7%, respectivamente (RR: 0,50, IC95% 0,33-0,77). Em termos de segurança, os efeitos adversos estatisticamente significativos foram episódios de pressão sistólica < 90 mmHg (2,7% x 1,4%, $p < 0,001$) e angioedema (0,6 x 0,2; $p = 0,02$). Entre os 12 subgrupos preestabelecidos, o braço do sacubitril-valsartana teve benefício significativo na redução do desfecho primário em participantes com FEVE \leq mediana (57%) (RR: 0,78, IC95% 0,64-0,95) e do sexo feminino (RR: 0,73, IC95% 0,59-0,90). Levando em consideração que o benefício do sacubitril-valsartana em pacientes com FEVE igual ou abaixo da mediana tem plausibilidade biológica, pois várias análises em modelo *post-hoc* de ECRs^{14,15} já haviam mostrado eficácia de drogas classicamente prescritas para a ICfEr, como a espironolactona e candesartana em pacientes com IC e FEVE de 40 a 55%, em populações que têm discreta alteração da função sistólica e que também compartilham mecanismos relativo às populações com FEVE preservada, as quais estão em maior risco de hospitalização para IC, as agências reguladoras Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil e a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovaram o sacubitril-valsartana para o uso em pacientes com IC e FEVE abaixo do normal.

Antagonistas dos receptores de mineralocorticoides

O maior e mais importante estudo que testou os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (AMC) foi o TOPCAT.¹⁶ Esse ECR randomizou 3.445 participantes com sintomas e sinais de IC e FEVE $\geq 45\%$, com taxa de depuração da creatinina endógena > 30 mL/kg e potássio sérico < 5 mEq/L, testando espironolactona *versus* placebo. Um ponto relevante do desenho do estudo foi que o critério adicional de elegibilidade poderia ser ou uma internação hospitalar por IC ou a elevação de BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL. O resultado geral do estudo foi negativo para o desfecho primário (RR 0,89, IC95% 0,77-1,04, $p = 0,14$), porém a taxa de hospitalização por IC foi 17% menor no grupo da espironolactona (RR 0,83, IC95% 0,69-0,99, $p = 0,04$). Uma análise *post-hoc*¹⁷ que analisou a eficácia da droga nos participantes alocados desde as Américas, os quais tinham um perfil mais congesto (com critério de elegibilidade pelos peptídeos natriuréticos elevados predominantemente) e os quais inclusive tiveram mais eventos na linha do tempo da investigação, verificou uma redução de 18% no desfecho primário no grupo intervenção (RR: 0,82, IC95% 0,69-0,98, $p = 0,026$), contextualizando o potencial melhor desempenho da droga em pacientes mais hipervolêmicos. O conjunto dos dados

acima mencionados embasaram a recomendação classe IIa pelas atual Diretriz Brasileira de IC, de 2018,⁸ do uso de espironolactona para pacientes com ICfEp, com o objetivo principal de reduzir as taxas de hospitalização por IC.

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Os BRA são alternativas ao tratamento da ICfEp, principalmente no contexto que alia hipertensão e congestão. A melhor evidência em ECRs nesta classe de medicamento foi do estudo CHARM-Preserved.¹⁸ Esse estudo incluiu 3.025 participantes com sinais e sintomas de IC, classe funcional II a IV da NYHA e FEVE > 40%, mas sem necessidade de um elemento objetivo de congestão, como o nível sérico de peptídeos natriuréticos. Foi testado o candesartan com dose-alvo de 32 mg por dia versus placebo. Aproximadamente 60% da amostra final foi composta por pacientes com classe II da NYHA, e em torno de 65% eram hipertensos. O desfecho principal de mortalidade CV e/ou hospitalização por IC não foi diferente entre os grupos (RR: 0,89, IC95% 0,77-1,03, $p = 0,118$). O desfecho secundário de número de indivíduos com pelo menos uma hospitalização por IC foi menor no grupo candesartan do que no grupo placebo (230 vs. 279; $p = 0,017$), e o número total de internações por IC também seguiu esse padrão (402 vs. 566, $p = 0,014$). Em resumo, esse estudo é a única evidência de resultado positivo de um BRA em pacientes com ICfElr + ICfEp (FEVE > 40%). A Diretriz Brasileira de IC⁸ confere grau de recomendação IIb para redução de hospitalização em pacientes com ICfE desde 2018.

Medicamentos sem eficácia comprovada em ensaios clínicos

Os ECRs que testaram betabloqueadores, bloqueadores do cálcio, digitálicos, inibidores da fosfodiesterase-5, ivabradina, vericiguat e isossorbida não obtiveram êxito em comprovar benefício sobre os desfechos de mortalidade CV e hospitalização por IC em populações com ICfEp. Até o momento, são opções farmacológicas razoáveis quando prescritas para morbidades específicas geradoras ou associadas à IC.¹⁹

Manejo na ICfEp avançada

Recentemente, foi publicado o consenso de IC avançada²⁰ pela *Heart Failure Association* (HFA) e pela *European Society of Cardiology* (ESC), reconhecendo que não apenas os pacientes com ICfElr possuem IC avançada, ampliando, assim, a visão de tratamento e gravidade na ICfEp, contanto que esses pacientes preencham os critérios de severidade da doença. Nesse contexto, o reconhecimento e encaminhamento precoce desses pacientes é fundamental, uma vez que avaliações mais aprofundadas e terapias mais avançadas, como dispositivos implantáveis, dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco, podem ser oferecidos em casos selecionados para essa população de doentes.

A hipervolemia parece ser o mecanismo fisiopatológico central nos pacientes com ICfEp sem causa secundária, e o tratamento dos sintomas na ICfEp consiste prioritariamente no uso de diuréticos,²¹ já abordados neste artigo. O manejo da congestão no paciente com ICfEp avançada pode ser

desafiador em certas situações em função da diversidade de mecanismos fisiopatológicos e comorbidades envolvidas. Nos pacientes com hipertensão arterial não controlada, a vasodilatação concomitante com o ajuste de volemia deve ser realizada com cautela, principalmente nos pacientes com ICfEp descompensada, uma vez que o nitroprussiato de sódio pode desencadear uma resposta mais acentuada na redução da pressão arterial e na depressão do volume sistólico.²² Em situações de hipervolemia refratária ao tratamento medicamentoso, a ultrafiltração deve ser pensada com um recurso útil.

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição prevalente na ICfEp, associada com a severidade e cronicidade da doença e pior prognóstico.²³ A presença de HP pode variar consideravelmente entre os diferentes fenótipos e pode ser influenciada pelos diferentes estágios de severidade da ICfEp, denotando a importância da avaliação hemodinâmica invasiva nessa população. Podemos classificar a HP através do aumento da pressão arterial pulmonar média ≥ 20 mmHg, podendo ser classificada como HP pré-capilar, pós-capilar isolada ou HP combinada.²⁴ Essa categorização é importante, visto que os pacientes com ICfEp com HP combinada podem se beneficiar de tratamentos com vasodilatadores pulmonares.²⁵ Avaliações de função contrátil do ventrículo direito e de HP nos pacientes com IC avançada são de fundamental importância. Nesse sentido, a avaliação com cateterismo cardíaco direito em repouso e no exercício, quando indicado, nos traz parâmetros mais fidedignos da função ventricular direita e HP. Mesmo na IC avançada, podemos ter função ventricular direita normal ao repouso, mas presente ao exercício se a capacidade de dilatação da vasculatura pulmonar for perdida em resposta ao aumento de volume. Em condições normais, o ventrículo direito é menos resistente às alterações de pós-carga, e esse mecanismo encontra-se exacerbado nos indivíduos com ICfEp.^{26,27} O uso de inotrópicos na ICfEp descompensada é ainda uma incógnita, tendo apenas pequenos estudos em pacientes com HP associada, estando reservado a casos selecionados.²⁸ O uso do levosimendan nesses pacientes está sendo avaliado em um estudo randomizado em andamento, o RCT HELP (NCT 03541603), e nos trará maiores esclarecimentos.

Os tratamentos direcionados para a HP no intuito de reduzir a pós-carga do ventrículo direito mostraram resultados ainda bastante desapontadores. Em um estudo pequeno com 44 pacientes, randomizado e duplo-cego, o sildenafil foi associado com melhora das pressões pulmonares, função ventricular direita, relaxamento ventricular esquerdo e balanço hídrico pulmonar.²⁹ Apesar da boa tolerabilidade do medicamento, estudos randomizados posteriores não foram lineares com os mesmos achados, tendo dados positivos apenas de um estudo observacional sem grupo controle, que evidenciou melhora na classificação funcional da NYHA, no TC6 e nos níveis de NT-proBNP em 3 e 12 meses em pacientes com HP combinada.³⁰ Estudos em andamento nessa população, como o DYNAMIC (NCT02744339), que avaliará o riociguat, o SERENADE (NCT03153111), com o macitentan, e o ECR VITALITY-HFpEF (NCT03547583), que estudará o vericiguat, vão nos trazer maiores respostas. Dispositivos de assistência ventricular (DAV) de longa permanência fazem parte do arsenal terapêutico no tratamento de pacientes com IC avançada e de pacientes com

ICFe, demonstrando melhora de morbidade e mortalidade.³¹ Entretanto, há pequenos estudos reportando dados de DAVs implantados em pacientes com ICFe, sendo a maioria dos casos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e restritiva.³²⁻³⁵ Isso se deve à característica peculiar e fisiopatológica desses pacientes que apresentavam, em sua maioria, aumento da rigidez do miocárdio, alteração de complacência e, em algumas situações, dimensões ventriculares esquerdas pequenas. Tais características podem propiciar complicações associadas aos DAVs como obstruções de cânulas, eventos de sucção, inadequado fluxo de bomba e trombose de bomba.^{33,36} A miotomia adicional no momento do implante do DAV pode ser uma alternativa viável, como realizada em alguns casos de cardiomiopatia hipertrófica.³³

Uma pequena parcela dos pacientes com ICFe atingem critérios para transplante cardíaco, uma vez que há escassos dados na literatura. Nessa população, se destacam as cardiomiopatias hipertróficas e restritivas, casos selecionados de disfunção ventricular direita. Em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica severamente sintomáticos (classe funcional NYHA III-IV) com fração de ejeção (FE) $\geq 50\%$ (sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo [VE]) e com alteração no teste cardiopulmonar com volume de oxigênio (VO_2) de pico ≤ 14 mL/min/kg ou $\leq 50\%$ do predito, perfil hemodinâmico desfavorável ou deterioração hemodinâmica aguda, a consideração de transplante cardíaco parece ter benefício com desfechos pós-transplante favoráveis. Nas cardiomiopatias restritivas, após a exclusão de pericardite constrictiva, são mandatórias avaliação etiológica para um adequado tratamento das condições de base (amiloidose, Anderson-Fabry, sarcoidose etc.), avaliação de envolvimento de outros órgãos (amiloidose, hemocromatose) ou mesmo pode ser necessário o planejamento do tratamento posterior ao transplante, podendo haver indicação de transplante duplo em algumas situações.³⁷

Tratamentos avançados, como suporte circulatório de longa permanência e transplante cardíaco, são aplicáveis e mais sedimentados na ICFe de etiologia secundária, como nas cardiomiopatias hipertróficas e restritivas. Por esse motivo, a busca da etiologia sempre é fundamental.

Reabilitação cardiopulmonar na ICFe

A intolerância ao exercício neste grupo ocorre pelo remodelamento e rigidez ventricular, determinando reduções do mecanismo de Frank Starling que, associado ao déficit cronotrópico, são determinantes para não elevar o débito cardíaco, reduzindo, assim, o consumo máximo de oxigênio. Garcia et al.³⁸ observaram a dinâmica dos pacientes com ICFe versus controles e identificaram menor VO_2 e diminuição da capacidade de reduzir a frequência cardíaca pós-esforço, associados a remodelamento atrial e elevação da estimativa da pressão diastólica do VE. Nesse sentido, a reabilitação com foco em atividade aeróbica tem sido testada para esses pacientes. Em recente revisão sistemática, Pandey et al.³⁹ demonstraram que pacientes com ICFe que ingressam em programa de reabilitação cardíaca melhoram a aptidão cardiorrespiratória (2 mL/min/kg), a QoL em sete pontos e a função diastólica após 12 semanas de intervenção. Apesar de não haver evidências de diminuição da mortalidade CV com exercício nessa população, Kavanagh et al.⁴⁰ já demonstraram que, para cada aumento de uma unidade

de consumo de oxigênio de 1 mL/min/kg, se reduz 10% de mortalidade CV.

Métodos alternativos de reabilitação, como o treinamento da musculatura inspiratória, já são uma realidade. Menezes et al.⁴¹ demonstraram que uma sessão aguda de treinamento dos músculos inspiratórios com alta intensidade (80% da força inspiratória máxima) determina melhora da rigidez arterial tardia (após 60 min de avaliação) e dos índices de função diastólica. Complementando, do ponto de vista prático, Palau et al.⁴² verificaram, em uma amostra de 26 pacientes com ICFe com programa desenhado para 12 semanas de treinamento muscular inspiratório a 30% da força inspiratória máxima versus pacientes com tratamento usual, uma melhora significativa da pressão inspiratória máxima ($p < 0,001$), VO_2 pico ($p < 0,001$), consumo de oxigênio no exercício no limiar anaeróbico ($p = 0,001$), eficiência ventilatória ($p = 0,007$), equivalentes metabólicos ($p < 0,001$) e TC6 ($p < 0,001$) em relação ao grupo controle.

Perspectivas no manejo da ICFe

O futuro do tratamento da ICFe está nos estudos que tenham desenhos mais compatíveis com a população real, possivelmente com pontos de corte de FEVE mais elevados, respeitando as características fenotípicas e investindo em moléculas com atuação na fibrose, inflamação, melhora da função mitocondrial, antirremodelamento, otimizadores da função endotelial e em dispositivos reguladores da sobrecarga circulatória.

Conclusão

O fundamental no tratamento da ICFe em 2022 está intimamente vinculado a um diagnóstico preciso, à definição etiológica e à estimativa da gravidade. A partir desse primeiro passo, o tratamento das morbidades, a utilização racional de terapia diurética e o treinamento físico para os pacientes estáveis é a base do manejo. Por fim, a utilização das medicações de ação CV com comprovada eficácia pode acrescentar benefício nos desfechos clínicos, quando bem selecionadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Danzmann LC, Brum JCJ, Braun P; Obtenção de dados: Danzmann LC, Brum JCJ, Kunst L, Braun P; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC; Obtenção de financiamento: Danzmann LC, Brum JCJ; Redação do manuscrito: Danzmann LC, Brum JCJ, Kunst L, Garcia EL.

Potencial conflito de interesse

Dr. Luiz Cláudio Danzmann - palestrante da Novartis, Astra Zeneca, Boehringer e Lilly.

Dra. Joana Carolina Junqueira de Brum - palestrante da Novartis.

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. Danzmann LC, Belyavskiy E, Jorge AJL, Mesquita ET, Torres MAR. The Challenge of HFpEF Diagnosis in Brazil. *ABC Heart Fail Cardiol*. 2021;1(1):63-6. doi: 10.36660/abchf.20210011.
2. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
3. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-1212. doi: 10.36660/abc.20210367.
5. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: A Randomised Controlled Trial of Diuretics, Irbesartan and Ramipril on Quality of Life, Exercise Capacity, Left Ventricular Global and Regional Function in Heart Failure with a Normal Ejection Fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80. doi: 10.1136/hrt.2007.117978.
6. 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. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
7. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided Management of Heart Failure (GUIDE-HF): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2021;398(10304):991-1001. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01754-2.
8. Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
9. Martins CNG, Bau AA, Silva LM, Coelho Filho OR. Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *ABC Heart Fail Cardiol*. 2021;1(1):33-43. doi: 10.36660/abchf.20210007.
10. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
11. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-60. doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
13. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
14. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
15. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ejhf.1149.
16. Pitt B, Pfeffer MA, 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. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
18. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
19. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Recent Concepts in Diagnosis, Mechanisms and Management. *Heart*. 2022;heartjnl-2021-319605. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605.
20. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced Heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ejhf.1236.
21. Masip J, Peacock WF, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: A Scientific Statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):173-85. doi: 10.1093/ehjacc/zuab122.
22. Burke MA, Katz DH, Beussink L, Selvaraj S, Gupta DK, Fox J, et al. Prognostic Importance of Pathophysiologic Markers in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):288-99. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000854.
23. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community-based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-26. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
24. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
25. Hoepfer MM, Lam CSP, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Plea for Proper Phenotyping and Further Research. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2869-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehw597.
26. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right Heart Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehu193.
27. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-43. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.

28. Kaye DM, Nanayakkara S, Vizi D, Byrne M, Mariani JA. Effects of Milrinone on Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2554-6. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.539.
29. Cheitlin MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Yearbook of Cardiology*. 2012;2012(1):340-2. doi: 10.1016/j.ycar.2012.01.055.
30. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):368-78. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.047.
31. Kirklin JG, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth Annual INTERMACS Report: Special Focus on Framing the Impact of Adverse Events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1080-6. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.005.
32. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959288.
33. Sreenivasan J, Kaul R, Khan MS, Ranka S, Demmer RT, Yuzefpolskaya M, et al. Left Ventricular Assist Device Implantation in Hypertrophic and Restrictive Cardiomyopathy: A Systematic Review. *ASAIO J*. 2021;67(3):239-44. doi: 10.1097/MAT.0000000000001238.
34. Wynne E, Bergin JD, Ailawadi G, Kern JA, Kennedy JL. Use of a Left Ventricular Assist Device in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2011;26(6):663-5. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01331.x.
35. Muthiah K, Phan J, Robson D, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, et al. Centrifugal Continuous-flow Left Ventricular Assist Device in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Series. *ASAIO J*. 2013;59(2):183-7. doi: 10.1097/MAT.0b013e318286018d.
36. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, Casey SA, Feldman DS, Hryniewicz KM, et al. Advanced Heart Failure with Preserved Systolic Function in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Under-recognized Subset of Candidates for Heart Transplant. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):967-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001435.
37. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation Listing Criteria for Heart Transplantation: A 10-year Update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
38. Garcia EL, Menezes MG, Stefani CM, Danzmann LC, Torres MA. Ergospirometry and Echocardiography in Early Stage of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Healthy Individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):248-55. doi: 10.5935/abc.20150085.
39. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
40. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak Oxygen Intake and Cardiac Mortality in Women Referred for Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2139-43. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.028.
41. Menezes MG, Garcia EL, Franzoni LT, Grings V, Danzmann LC. Acute Inspiratory Muscle Training Modifies Hemodynamic Indices in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol HF & Cardiomyopathy*. 2021; 1(1):27-32. doi: 10.36660/abchf.20210006.
42. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1465-73. doi: 10.1177/2047487313498832.

