

## Fluxograma do Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

### Flowchart for Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Viviane Melo e Silva de Figueiredo,<sup>1</sup> João Vitor Soares Santos,<sup>2</sup> Natália Garcia Galvão,<sup>1</sup> José Albuquerque de Figueiredo Neto<sup>1</sup>

Departamento de Medicina I – Universidade Federal do Maranhão<sup>1</sup> São Luís, MA – Brasil  
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA),<sup>2</sup> Caxias, MA – Brasil

### Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) apresenta-se como uma síndrome heterogênea, variedade fisiopatológica, frequentemente associada a outras comorbidades. Além disso, a terapêutica realizada nesses pacientes refere-se ao tratamento das comorbidades correlacionadas. Nesse âmbito, o tratamento farmacológico específico da ICFEp apresenta-se como um desafio, haja vista a falta de evidências de estudos que comprovem redução significativa nos desfechos de mortalidade. Nesse artigo, analisaremos o manejo para o controle da hipertensão arterial e fibrilação atrial e evidências de estudos sobre a utilização das principais classes de medicamentos recomendados no tratamento para pacientes com ICFEp como inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, inibidores do sistema renina-angiotensina, inibidor da neprililina e nitratos.

### Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $\geq 50\%$ , representa pelo menos 50% de todos os pacientes com insuficiência cardíaca (IC), e, além de sua prevalência estar aumentando, possui associação com morbidade e mortalidade significativas.<sup>1</sup>

A ICFEp é um distúrbio heterogêneo que recebe contribuição de comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doença arterial coronariana (DAC), doença renal crônica e causas específicas, como amiloidose cardíaca.<sup>2-4</sup> Os pacientes com ICFEp são mais velhos e mais frequentemente do sexo feminino. Além disso, é mais comum observar comorbidades não cardiovasculares, doença renal crônica e fibrilação atrial (FA) nesses pacientes.<sup>5</sup>

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Conduta do Tratamento Medicamentoso

**Correspondência:** José Albuquerque de Figueiredo Neto •  
Avenida dos Holandeses, n. 2 Ed. Iate Classic, ap.1202 Ponta D'areia.  
São Luís, MA - Brasil  
E-mail: jafneto@terra.com.br  
Artigo recebido em 26/09/2022, revisado em 30/09/2022,  
aceito em 30/09/2022

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20220062>

Ensaios clínicos usaram definições variáveis de ICFEp (por exemplo, FEVE  $\geq 40\%$ ,  $45\%$  ou  $50\%$ ). De todo modo, o diagnóstico deve incluir o seguinte: (1) sinais e sintomas de IC; (2) FEVE  $\geq 50\%$ ; (3) evidência objetiva de anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais consistentes com a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo/pressões de enchimento do ventrículo esquerdo aumentadas, incluindo peptídeos natriuréticos aumentados.<sup>6,7</sup>

Até o momento nenhuma terapia medicamentosa específica demonstrou redução de mortalidade cardiovascular nos ensaios de ICFEp. Portanto, o manejo recomendado é aquele utilizado para IC em geral, e com uso de diuréticos para reduzir congestão, em especial os de alça. Além disso a perda de peso e a realização de exercícios físicos podem melhorar os sintomas e a capacidade funcional, por isso, devem ser considerados em pacientes apropriados.<sup>8,9</sup> É preciso realizar a identificação de sintomas e tratamento de causas específicas, como amiloidose, e gestão de comorbidades contribuintes, como hipertensão, DAC e FA.

### Controle da hipertensão arterial

O papel do controle da pressão arterial está bem estabelecido na prevenção da IC, bem como na redução de outros eventos cardiovasculares e mortalidade por IC em pacientes sem IC basal.<sup>10-16</sup>

O estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) e as metanálises estabeleceram que pacientes com alto risco cardiovascular se beneficiam do controle mais intenso da pressão arterial, pois isso reduz significativamente a IC e outros desfechos cardiovasculares.<sup>11,12,17</sup> Dito isso, recentes diretrizes sobre o manejo clínico da hipertensão estabelecem metas de pressão arterial na ICFEp que extrapolam aquelas para o tratamento dos pacientes em geral.<sup>18</sup>

No entanto, a meta ideal de pressão arterial e os regimes anti-hipertensivos não são conhecidos para pacientes com ICFEp. Antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), antagonistas da aldosterona e possivelmente antagonistas do receptor de neprililina, podem ser agentes de primeira linha, dada a experiência com seu uso em ensaios de ICFEp.<sup>3,19-23</sup> A adultos com ICFEp que apresentem hipertensão persistente após tratamento de congestão volêmica com diuréticos, devem ser prescritos IECA ou BRA e betabloqueadores titulados para atingir pressão arterial sistólica inferior a 130 mmHg.<sup>18</sup>

Betabloqueadores podem ser usados para tratar hipertensão em pacientes com história de infarto agudo do miocárdio,<sup>22</sup> DAC sintomática ou FA com resposta ventricular rápida. Essa medicação interfere no cronotropismo e, portanto, precisa ter seus efeitos equilibrados com uma possível intolerância ao exercício em alguns pacientes.<sup>24</sup>

### Os inibidores do Cotransportador de Sódio-glicose 2

O EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) mostrou um benefício significativo do inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), empagliflozina em pacientes sintomáticos com IC com FEVE > 40% e peptídeos natriuréticos elevados.<sup>25</sup>

A empagliflozina levou a um risco relativo 21% menor no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, que foi principalmente relacionado a um risco 29% menor de hospitalização por IC, com o uso dessa droga (morte cardiovascular menor não significativa [*hazard ratio*, 0,91; intervalo de confiança de 95%, 0,76 a 1,0]), sem benefício na mortalidade por todas as causas. Os efeitos foram observados de forma consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com ou sem diabetes.<sup>26</sup>

Embora o benefício no desfecho primário não tenha tido uma diferença significativa entre os subgrupos pré-especificados de FEVE (< 50%, 50% a 60% e > 60%),<sup>25</sup> em outro estudo com análise por subgrupo por fração de ejeção houve menor benefício na redução de hospitalizações totais (primeiras e recorrentes) por IC em FEVEs mais altas > 60%.<sup>26</sup>

A empagliflozina, além de ter resultado em diminuição no total hospitalizações por IC, promoveu declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e uma melhora modesta na qualidade de vida em 52 semanas.<sup>25</sup>

### Manejo da fibrilação atrial

Grandes dados de ensaios clínicos randomizados não estão disponíveis para orientar uma terapia específica em pacientes com FA e ICFEp. Atualmente, o cuidado integral da FA nesse contexto é extrapolado das diretrizes da prática clínica para a FA, mas com estratégias de individualização para controle de ritmo ou frequência nesses pacientes.

Embora os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos sejam frequentemente considerados como agentes de primeira linha para o controle da frequência cardíaca em pacientes com ICFEp, recentemente, um estudo menor e aberto, RATE-AF,<sup>27</sup> foi conduzido em pacientes idosos com FA e sintomas de IC (a maioria com FEVE preservada). Este estudo comparou o uso do betabloqueador bisoprolol à digoxina e o desfecho primário de qualidade de vida foi semelhante entre os 2 grupos ao final de 6 meses. Em ambos os grupos, houve redução semelhante de frequência cardíaca, mas os eventos adversos, como tontura, letargia e hipotensão ocorreram mais com o betabloqueador do que com a digoxina. Além disso, vários *endpoints* secundários de qualidade de vida, capacidade funcional, e a própria redução do NT-proBNP ao final dos 12 meses, também favoreceram a digoxina.

### Antagonistas dos receptores dos mineralocorticosteroides

O estudo TOPCAT investigou os efeitos da espironolactona em pacientes com ICFEp. Nesse estudo, observou-se uma pequena redução (*hazard ratio*, 0,89) na análise do desfecho composto que envolve óbito, morte cardíaca abortada e internação por IC. No entanto, essa redução não apresentou significância estatística, embora a internação por IC tenha sido reduzida (*hazard ratio*, 0,83). Ademais, o grupo que recebeu o tratamento apresentou mais efeitos adversos, como hipercalemia e aumento dos níveis de creatinina.<sup>28</sup> Em relação aos efeitos de mastalgia e ginecomastia relacionados que motivaram o abandono do tratamento, observou-se igualdade entre as diferentes regiões do estudo.<sup>29</sup>

O monitoramento cuidadoso de potássio, função renal e dosagem de diuréticos no início e no acompanhamento são fundamentais para minimizar o risco de hipercalemia e piora da função renal.

Uma análise *post hoc*<sup>29</sup> mostrou eficácia nas Américas (*hazard ratio* 0,83), mas não na Rússia-Geórgia (*hazard ratio* 1,10). Nas Américas, atrelados à eficácia, observou-se também ocorrência mais frequente de hipercalemia e acometimento renal. Na Rússia-Geórgia, os mesmos benefícios não foram observados, assim como os efeitos adversos.<sup>29</sup> Nessa última população, uma amostra no braço de tratamento ativo não apresentou níveis detectáveis de um metabólito espironolactona.

As análises *post hoc* têm limitações, mas sugerem uma possibilidade de benefício em pacientes adequadamente selecionados com ICFEp sintomática (FEVE ≥ 45%, nível elevado de BNP ou admissão por IC em 1 ano, TFGe > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, creatinina < 2,5 mg/dL e potássio < 5,0 mEq/L).

Além disso, outra análise *post hoc* sugeriu que a eficácia potencial da espironolactona era maior na extremidade inferior do espectro de FEVE.<sup>30</sup>

### Inibidores do sistema renina angiotensina

Embora as estratégias de inibição do SRAA tenham sido bem sucedidas no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e a ativação do SRAA seja sugerida na ICFEp, ensaios clínicos com inibição do SRAA não mostraram muito benefício em pacientes com ICFEp. Por exemplo, em uma metanálise de 7.694 pacientes com ICFEp, composta por 4 estudos avaliando BRA, não houve sinal de benefício na hospitalização por IC (*hazard ratio*, 0,92; intervalo de confiança de 95%, 0,83 a 1,02), nem nas mortalidades cardiovasculares ou por todas as causas (*hazard ratio*, 1,02).<sup>31,32</sup>

O estudo CHARM-Preserved (*Candesartan in patients with chronic HF and preserved left-ventricular ejection fraction*) avaliou pacientes com FEVE > 40%, que foram randomizados para um BRA, candesartana ou placebo.<sup>19</sup>

O desfecho primário (morte cardiovascular ou hospitalização por IC) não foi significativamente diferente entre os 2 grupos (*hazard ratio*, 0,89; intervalo de confiança de 95%, 0,77 a 1,03,  $p = 0,118$ ; *hazard ratio* ajustado por covariáveis, 0,86;  $p = 0,051$ ).

A mortalidade cardiovascular foi idêntica nos 2 grupos; já as hospitalizações por IC foram menores no braço candesartana. No entanto, esse resultado foi observado apenas na análise ajustada por covariáveis e ainda se revelou limítrofe em relação à significância estatística (*hazard ratio*, 0,84; intervalo de confiança de 95%, 0,70 a 1,00;  $p = 0,047$ ;  $p$  não ajustado = 0,072).

Em relação aos indivíduos hospitalizados por IC (relatado pelo investigador), os resultados obtidos com o grupo candesartana foram melhores que com placebo (230 versus 279;  $p = 0,017$ ). Além disso, outra melhora observada nos estudos CHARM foi identificada através de uma análise post hoc, na qual percebeu-se que esses resultados com candesartana foram melhores na extremidade inferior do espectro da FEVE.<sup>33</sup>

### Bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da neprilisina

No estudo PARAMOUNT-HF (*Prospective Comparison of ARNi With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*), um ensaio clínico randomizado de fase II em pacientes com ICFeP (FEVE  $\geq 45\%$ ) realizou comparação entre o sacubitril-valsartana com o BRA, valsartana. O que foi observado foi um nível mais baixo de NT-proBNP, após 12 semanas de tratamento com o inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina.<sup>34</sup>

O estudo PARAGON-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*) foi realizado em 4.822 pacientes com ICFeP (FEVE  $\geq 45\%$ , admissão por IC em 9 meses ou níveis de peptídeos natriuréticos elevados e TFG  $\geq 30$  mL/min/m<sup>2</sup>). Nesse estudo, a comparação entre sacubitril-valsartana e valsartana não alcançou redução significativa no desfecho composto primário de morte cardiovascular ou total, nem nas hospitalizações por IC - primeira e recorrentes - (*razão de taxas*, 0,87; intervalo de confiança de 95%, 0,75 a 1,01;  $p = 0,06$ ).<sup>20</sup>

No grupo sacubitril-valsartana, 15% dos pacientes tiveram uma melhora na classe NYHA em 8 meses, 76,3% não tiveram alteração e 8,7% tiveram uma classe NYHA pior, em comparação com 12,6%, 77,8% e 9,6%, respectivamente, no grupo valsartana (*razão de chances de melhora*, 1,45; intervalo de confiança de 95%, 1,13 a 1,86).

Dado que o desfecho primário não foi atendido, outras análises são exploratórias. Dito isso, não houve benefício de sacubitril-valsartana na morte cardiovascular (*hazard ratio*, 0,95) ou mortalidade total (*hazard ratio*, 0,97), mas houve sinal de benefício do inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina para internações por IC (*razão de taxas*, 0,85; intervalo de confiança de 95%, 0,72 a 1,00;  $p = 0,056$ ). O uso do sacubitril-valsartana esteve menos associado à hipercalcemia e à elevação sérica de creatinina, mas observou-se maior incidência de hipotensão e angioedema nesse grupo.<sup>20</sup>

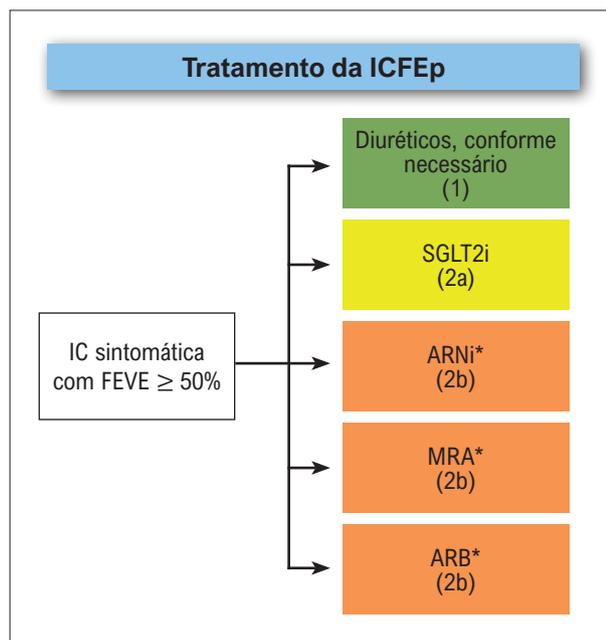
Em análises de subgrupos pré-especificadas, observou-se um efeito diferencial por FEVE e sexo. Os benefícios de sacubitril-valsartana em comparação com valsartana foram

observados em pacientes com FEVE abaixo da mediana (45% a 57%; *razão de taxas*, 0,78; intervalo de confiança de 95%, 0,64 a 0,95) e em mulheres (*razão de taxas*, 0,73; intervalo de confiança de 95%, 0,59 a 0,90).<sup>20,35,36</sup>

### Nitratos

A terapia com nitrato pode reduzir a congestão pulmonar e melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Em relação à ICFeP, dados de estudos prévios indicam que 15% a 50% dos pacientes são tratados com nitratos.<sup>19,21,37-39</sup>

No entanto, o estudo NEAT-HFpEF (*Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*)<sup>39</sup> randomizou 110 pacientes com FEVE  $\geq 50\%$  em terapia de IC estável para comparação entre o mononitrato de isossorbida e o placebo. Nessa análise, foram inclusos os pacientes que não faziam uso de nitrato e que tinham atividades limitadas por dispneia, fadiga ou dor torácica. Nos resultados desse estudo não foram observados efeitos benéficos nos níveis de atividade, qualidade de vida, tolerância ao exercício ou níveis de NT-proBNP. De fato, as atividades diárias apresentaram um efeito de redução dose-dependente entre os pacientes que receberam o mononitrato de isossorbida.<sup>39</sup>



**Figura 1** – Recomendações para pacientes com FEVE  $\geq 50\%$ . Adaptada de Heidenreich, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032. As recomendações de medicação para ICFeP são exibidas. ARB: bloqueador do receptor de angiotensina; ARNi: inibidor de receptor de angiotensina-neprilisina; IC: insuficiência cardíaca; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MRA: antagonista do receptor mineralocorticóide; SGLT2i: inibidor do cotransportador-2 sódio-glicose. \*Maior benefício em pacientes com FEVE mais próxima de 50%.

No entanto, embora o uso rotineiro de nitratos em pacientes com ICfEp não pareça benéfico, pacientes com ICfEp e DAC sintomática ainda podem receber alívio sintomático com nitratos.

Em relação à inibição da fosfodiesterase-5, esta aumenta o sistema de óxido nítrico, regulando positivamente a atividade do cGMP. O estudo RELAX (*Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*)<sup>40</sup> randomizou 216 pacientes com FEVE  $\geq$  50% em terapia de IC estável e com tolerância reduzida ao exercício (consumo de oxigênio de pico observado, < 60% do previsto) para o uso de sildenafil ou placebo. No entanto, o que se observou nesse estudo foi uma ausência de melhora no consumo de oxigênio ou tolerância ao exercício.

## Conclusão

Estudos relacionados à abordagem no tratamento da ICfEp vêm apresentando avanços. Nesse contexto, o iSGLT2 evidenciou resultado favorável no que se refere à redução de morte cardiovascular ou hospitalização. Pela primeira vez, existe um medicamento que tem demonstrado benefícios significativos em pacientes com fração de ejeção preservada (Figura 1). Essa evolução no estudo da ICfEp possibilita oportunidade de escolha terapêutica com melhor desfecho cardiovascular para o paciente.

## Referências

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
2. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
3. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-93. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
4. 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.
5. Borlaug BA. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
6. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
7. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
8. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The Evolving Role of Cardiorespiratory Fitness and Exercise in Prevention and Management of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(2):75-80. doi: 10.1007/s11897-018-0382-z.
9. Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and Prognosis in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Time to Treat the Whole Patient. *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):442-44. doi: 10.1016/j.jchf.2015.01.009.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of Blood-pressure-lowering Treatment in Hypertension: 9. Discontinuations for Adverse Events Attributed to Different Classes of Antihypertensive Drugs: Meta-analyses of Randomized Trials. *J Hypertens*. 2016;34(10):1921-32. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
11. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq$ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673-82. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
12. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
14. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of Heart Failure by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278(3):212-6.
15. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, Cushman WC, Massie BM, Einhorn PT, et al. Long-term Follow-up of Participants with Heart Failure in the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Circulation*. 2011;124(17):1811-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012575.

## Contribuição dos autores

Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueiredo Neto JA; Redação do manuscrito: Figueiredo Neto JA, Santos JVS, Figueiredo VMS, Galvão NG.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## 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.

16. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular and Renal Outcomes: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):127-248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
19. 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.
20. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
21. Cleland JG, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
22. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of Propranolol Versus no Propranolol on Total Mortality Plus Nonfatal Myocardial Infarction in Older Patients with Prior Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure, and Left Ventricular Ejection Fraction > or = 40% Treated with Diuretics Plus Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):207-9. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00320-2.
23. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients with Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2150-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.046.
24. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845-54. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
25. 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.
26. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
27. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-508. doi: 10.1001/jama.2020.23138.
28. 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.
29. 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.
30. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
31. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic Heart Failure: Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. *Circulation*. 2007;115(7):888-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638569.
32. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Mano T, Nishikawa N, Kondo H, et al. Roles of Renin-angiotensin and Endothelin Systems in Development of Diastolic Heart Failure in Hypertensive Hearts. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):274-83. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00101-2.
33. Nilsson BB, Lunde P, Grøgaard HK, Holm I. Long-Term Results of High-Intensity Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Revascularized Patients for Symptomatic Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):21-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.011.
34. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The Angiotensin Receptor Nepriylsin 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.
35. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
36. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
37. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yacav 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.
38. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
39. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1510774.
40. 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77. doi: 10.1001/jama.2013.2024.



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