

CAPÍTULO 21

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

Carlos Alberto Rocha Wollmann;
Eduardo Moraes Freire;
Eros Benvindo de Almeida;
Gustavo Luiz de Camargo;
Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho;
Hilderlane dos Santos Borges;
Paulo César de Lima Ferreira;
Thasiely Moura Faria

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que resulta de um comprometimento estrutural ou funcional da contração ou enchimento do coração. Seus principais sintomas são intolerância ao exercício e dispneia aos esforços. Fadiga, edema periférico, ortopneia, dispneia paroxística noturna, perda de apetite são outros possíveis sinais e sintomas. As diretrizes atuais dividem os pacientes com IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE). Os sinais e sintomas são iguais naqueles com fração de ejeção reduzida e preservada, mas há diferenças na fisiopatologia e no tratamento. Pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) apresentam um problema proeminente de contração do VE, enquanto na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), a fração de ejeção do VE é normal, embora a disfunção contrátil esteja frequentemente presente e só seja detectada com técnicas de imagem avançadas. A elevação e a congestão da pressão diastólica final são tão graves quanto na ICFER. Na ICFEP, o aumento da pressão diastólica final é causado por uma interação complexa entre disfunção diastólica, disfunção sistólica sutil, rigidez atrial e VE e redução da complacência arterial.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca; Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Marcadores biológicos; Sintomas cardiovasculares; Terapêutica farmacológica

1. INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

Condição clínica que se desenvolve quando o coração não consegue bombear o sangue de forma eficaz sem uma pressão de enchimento cardíaca

elevada, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) se tornou, com o tempo, um problema significativo de saúde pública mundial^{1,2}. Denominada, a princípio, como insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal, a doença passou, a partir de 2007, a ser definida como ICFEp após a publicação de uma declaração de consenso pela Heart Failure Association (HFA) da European Society of Cardiology (ESC) em 2007³.

Devido a variações nos critérios diagnósticos e nas populações de pesquisa, investigações indicam que a prevalência de ICFEp varia de 13 a 74%⁴⁻⁶, sendo essa porcentagem crescente anualmente e agora responsável por 50% de todos os casos de insuficiência cardíaca (IC)⁴. Pesquisas em pacientes revela que entre 1987 a 2001 a prevalência cresceu continuamente e, nos três períodos consecutivos de estudo de 5 anos, a prevalência média correspondeu a 38%, 47% e 54%, respectivamente⁷.

Cada vez mais ênfase tem sido dada à alta prevalência e ao mau prognóstico da ICFEp. Idade, hipertensão e existência de doença isquêmica do coração são alguns dos fatores de risco para ICFEp recentemente identificados pelas pesquisas⁸⁻¹⁰. Considera-se que a maioria dos estudos sobre a prevalência de ICFEp foi realizada em populações selecionadas, como idosos, pacientes internados ou ambulatoriais. Relativamente poucos estudos foram realizados na população em geral¹¹⁻¹⁴. Os resultados mostram que a prevalência de ICFEp aumentou com a idade, sendo maior entre as mulheres, enquanto os relatos específicos por idade e sexo indicam um aumento de 0% entre os homens e de 1% entre mulheres, com idade entre 25 a 49 anos, para cerca de 4 a 6% entre os homens e 8 a 10% entre as mulheres, para pessoas com mais 80 anos¹⁵.

As investigações relacionadas à ICFEp utilizam diferentes pontos de corte diagnósticos para estabelecer uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) normal, com recomendações da ESC favorecendo um limiar de 50%³. A prevalência de ICFEp diminuiria se um ponto de corte mais elevado (55%) fosse usado para definir a FEVE normal. Outras lacunas de informação correspondem à prevalência da ICFEp em outros países, além dos Estados Unidos e da Europa, assim como a variação do diagnóstico da doença por etnia. Estudos incluindo amostras multiétnicas são necessários, pois dados recentes sugerem que os afro-caribenhos podem ter maior probabilidade de sofrer de disfunção diastólica¹⁶.

2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Vários mecanismos fisiopatológicos levam a um aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) na ICFEp, causando sintomas de IC. A maioria dos pacientes apresenta diversas anormalidades fisiopatológicas em uma interação complexa, embora um mecanismo possa ser mais proeminente em um único paciente. Isso inclui componentes cardíacos, como disfunção diastólica, reserva de débito cardíaco reduzida, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, e não cardíacos, incluindo

vasodilatação reduzida, rigidez arterial, disfunção ventilatória, miopatia esquelética, ativação do sistema nervoso autônomo e disfunção renal¹⁷.

2.1 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA E RIGIDEZ VENTRICULAR

Todo paciente com ICFEp apresenta algum grau de disfunção diastólica, considerada um precursor da ICFEp sintomática. A diástole ou fase de enchimento do ciclo cardíaco pode ser dividida em duas partes. A princípio, o VE muda de um estado contraído para um estado totalmente relaxado, uma fase conhecida como relaxamento ativo, pois o relaxamento dos cardiomiócitos consome energia. A segunda fase da diástole é conhecida como rigidez passiva, onde nenhuma energia é consumida, mas o VE se estica passivamente sob a influência de um enchimento adicional¹⁸.

Um estudo hemodinâmico invasivo de referência verificou que pacientes com ICFEp apresentavam relaxamento ativo prejudicado e rigidez passiva aumentada¹⁹. Posteriormente, esse achado foi confirmado em um estudo comunitário, que comparou pacientes com ICFEp com controles pareados por idade e comorbidades. A correspondência com os controles é importante, pois a disfunção diastólica leve está frequentemente presente em adultos idosos sem sintomas de IC²⁰.

Na ausência de doença valvar mitral, a pressão atrial esquerda reflete a pressão diastólica final do VE. A hipertensão atrial esquerda de longa data leva à dilatação atrial esquerda, que é usada como marcador de disfunção diastólica a longo prazo. Pacientes com ICFEp são caracterizados por aumento do volume atrial esquerdo em repouso e redução do enchimento atrial esquerdo durante o esforço²¹.

2.2 RESERVA DE DÉBITO CARDÍACO REDUZIDA

Apesar de uma fração de ejeção normal, os pacientes com ICFEp frequentemente apresentam sinais sutis de disfunção sistólica. A deformação longitudinal global, um parâmetro muito sensível da contração do VE, é reduzida em repouso em pacientes acometidos²². Anormalidades sistólicas agravadas se tornam evidentes durante o esforço, com os parâmetros independentes da carga da contratilidade do VE reduzidos em 65% no pico do exercício¹⁷. Além disso, o aumento da frequência cardíaca induzido pelo exercício é menor do que nos controles. Essa última é chamada de incompetência cronotrópica e pode ser influenciada pelo uso concomitante de betabloqueadores. A reserva contrátil reduzida e a incompetência cronotrópica se combinam em uma reserva de débito cardíaco reduzida, o que contribui para a intolerância ao exercício na ICFEp²³.

2.3 RIGIDEZ ARTERIAL, RESERVA VASODILATADORA REDUZIDA E ACOPLAMENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL

Além das anomalias cardíacas mencionadas, os vasos sanguíneos também desempenham um papel importante na fisiopatologia da ICFEp. O aumento da rigidez não é observado apenas no VE, mas também em grandes artérias, como a aorta. A medição invasiva de formas de onda arteriais mostra redução da complacência arterial e maior elastância arterial em repouso, independentemente da pressão arterial. O enrijecimento arterial se correlaciona bem com a pressão diastólica final e a reserva de débito cardíaco. Ao esforço, são observados aumento dos reflexos das ondas de pressão e exagero da complacência e da elastância anormais²⁴.

Uma função importante dos vasos sanguíneos normais é a vasodilatação durante o esforço, para atender às demandas aumentadas de oxigênio dos músculos esqueléticos. Essa vasodilatação reativa é regulada pelo estresse de cisalhamento nas células endoteliais e é prejudicada em quase metade dos pacientes com ICFEp¹⁷. Pacientes com vasodilatação prejudicada apresentam pior prognóstico em comparação a pacientes com resposta vasodilatadora normal²⁵.

No coração normal, as reservas cardíaca e vascular mantêm um acoplamento ventricular-arterial eficiente durante o exercício. Na ICFEp, porém, o comprometimento da reserva contrátil e vascular gera um acoplamento ventrículo-arterial anormal. A relação elastância arterial-elastância sistólica final é menos reduzida e o débito cardíaco aumenta menos em pacientes acometidos, sendo o efeito mais óbvio dessa incompatibilidade o menor aumento da pressão arterial durante o esforço¹⁷.

3. ALTERAÇÕES CELULARES

A complexa interação de alterações estruturais e funcionais pode ser explicada por mudanças patológicas em diferentes células cardíacas e não cardíacas, incluindo cardiomiócitos, fibroblastos e células endoteliais. A conversa cruzada entre diferentes tipos de células também é completamente alterada na ICFEp²⁶.

3.1 CÉLULAS ENDOTELIAIS

3.1.1 Função endotelial normal

O endotélio é a camada mais interna dos vasos sanguíneos, presente desde o menor capilar até a aorta. Mais do que apenas uma camada protetora entre o sangue e os tecidos extravasculares, as células endoteliais são dinâmicas e altamente interativas, regulando a função vascular e a homeostase. O endotélio saudável previne a agregação plaquetária e a adesão leucocitária, inibe a proliferação do músculo liso e regula o tônus

vascular por meio da liberação de substâncias vasoativas. Esses processos são amplamente mediados pelo óxido nítrico (NO), a principal molécula efetora endotelial²⁶.

O NO tem a propriedade única de ser uma molécula sinalizadora gasosa, sendo capaz de se difundir rapidamente nas células vizinhas. Essa propriedade é explorada no mecanismo de vasorrelaxamento dependente do endotélio. Nesse caso, o aumento do fluxo sanguíneo e o estresse de cisalhamento que o acompanha induzem o aumento da produção e liberação de NO das células endoteliais, que se difunde nas células do músculo liso vascular e ativa a guanilil ciclase solúvel (sGC) e seu segundo mensageiro – o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) –, produzindo relaxamento da musculatura lisa vascular e alargamento dos vasos sanguíneos²⁶.

3.1.2 Disfunção endotelial

No contexto de fatores de risco cardiovascular – incluindo envelhecimento, hipertensão, diabetes, obesidade, dislipidemia e tabagismo –, a homeostase endotelial é perturbada. Esses fatores de risco aumentam o estresse oxidativo no nível do endotélio. As espécies reativas de oxigênio (ROS) reagem diretamente com o NO, formando peroxinitrito (ONOO-) e reduzindo sua biodisponibilidade. As ROS também desacoplam a NO sintase endotelial, que começa a produzir superóxido altamente reativo em vez de NO, aumentando ainda mais o estresse oxidativo. Esse círculo vicioso leva a um estado vasoconstritor, pró-inflamatório e pró-trombótico, conhecido como denominado disfunção endotelial^{27,28}. A disfunção endotelial é considerada o primeiro passo no processo aterosclerótico e precursora da doença cardiovascular evidente. Clinicamente, a vasodilatação dependente do endotélio medida por ultrassom (dilatação mediada por fluxo) ou tonometria arterial periférica prediz eventos cardiovasculares²⁹.

3.1.3 Reparo endotelial

A renovação normal das células endoteliais é lenta, durando pelo menos 47 dias. Esta renovação não depende apenas da proliferação de células endoteliais existentes. Em 1997, Asahara et al³⁰ descobriram que um subgrupo de células CD34+ forma estruturas semelhantes a tubos e expressa marcadores endoteliais *in vitro*. Estas células progenitoras endoteliais (CPE) são derivadas da medula óssea e circulam em baixo número na corrente sanguínea em circunstâncias normais. Elas podem ser recrutadas para o endotélio isquêmico ou danificado, onde participam do reparo endotelial³¹. A partir da secreção de fatores de crescimento e outras sinalizações parácrinas, as CPE promovem a proliferação de células endoteliais residentes e a neovascularização. Alguns autores sugerem que as CPE são capazes de se diferenciar em células endoteliais e se integrar à camada de células endoteliais³².

In vitro, as CPE requerem a presença de linfócitos T CD3 + CD31 + para um crescimento ideal. Essas células angiogênicas circulantes também são derivadas da medula óssea e secretam grandes quantidades de fatores pró-angiogênicos, como fator de crescimento endotelial vascular e IL-8. Considera-se que elas participam do reparo endotelial apor meio do controle parácrino de CPE via CD184³³. O número de CPE e células angiogênicas circulantes é reduzido em pacientes com ICfEp, indicando um reparo endotelial deficiente, o que torna a restauração da capacidade regenerativa endotelial uma meta futura nas pesquisas sobre ICfEp³⁴.

3.2 CARDIOMIÓCITOS

Brutsaert et al³⁵ descobriram que, além das células musculares lisas vasculares, os cardiomiócitos também são influenciados pela via NO-sGC-GMPc. O GMPc ativa a proteína quinase G (PKG) no cardiomiócito, que atua como um freio nas vias de sinalização em relação à rigidez e hipertrofia dos cardiomiócitos. Cardiomiócitos maiores e mais rígidos contribuem para o relaxamento ativo prejudicado e a rigidez passiva. Por meio dessa via, o NO derivado do endotélio regula diretamente a função diastólica cardíaca²⁶.

Na ICfEp, a hipótese é que comorbidades como envelhecimento, hipertensão, diabetes e obesidade induzem um estado pró-inflamatório sistêmico³⁶. As citocinas inflamatórias circulantes aumentam o estresse oxidativo no nível do endotélio com a ativação de enzimas oxidativas, reduzindo a biodisponibilidade do NO. Na microcirculação coronária, isso significa que a via de sinalização NO-GMPc -PKG em cardiomiócitos adjacentes é interrompida³⁷. O aumento da rigidez dos cardiomiócitos e a hipertrofia dos cardiomiócitos tem continuidade, prejudicando a função diastólica, iniciando a reação em cadeia de má adaptação patológica e ocasionando a ICfEp²⁶.

O principal determinante molecular da rigidez dos cardiomiócitos é a proteína sarcomérica gigante titina. PKG é o regulador mais potente da rigidez da titina, influenciando sua fosforilação, troca de isoformas e modificações oxidativas³⁸. Modelos animais de ICfEp e biópsias cardíacas de pacientes com ICfEp exibem um aumento de rigidez dos cardiomiócitos, que é revertida pela administração de PKG e relacionada à inflamação endotelial microvascular^{39,40}. Em pacientes com ICfEp os cardiomiócitos apresentam maior rigidez passiva do que os cardiomiócitos com ICfEr⁴¹. A rigidez dos cardiomiócitos também é influenciada pelo conteúdo diastólico de cálcio e pelas proteínas reguladoras associadas⁴².

A hipertrofia de cardiomiócitos é um achado quase universal na ICfEp em modelos animal e humanos^{41,43}. Além dos mecanismos mediados pelo NO mencionados, a hipertrofia dos cardiomiócitos é induzida por outras vias moleculares, a exemplo do aumento do estiramento dos cardiomiócitos estimulado por mecanismos de mecanotransdução intrínsecos⁴⁴. Porém, a contribuição relativa da hipertrofia induzida por mecanotransdução

provavelmente é menor na ICfEp do que na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr), sendo os diâmetros dos cardiomiócitos maiores na ICfEp, enquanto o estresse da parede é geralmente menor, devido ao remodelamento mais concêntrico⁴¹.

Tanto a angiotensina II quanto a aldosterona também causam hipertrofia de cardiomiócitos, independentemente do aumento do estresse de parede associado à hipertensão, por meio da regulação positiva da enzima fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADP). Assim, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, frequentemente observada em pacientes com ICfEp, participa do remodelamento cardíaco desadaptativo⁴².

3.3 FIBROBLASTOS

A rigidez passiva do VE na ICfEp não é causada apenas pela rigidez dos cardiomiócitos, mas também por alterações na composição e estrutura da matriz extracelular, especialmente no colágeno fibrilar. Biópsias cardíacas de pacientes com ICfEp indicam aumento da fibrose extracelular^{45,46}. Muitas vezes, a fibrose extracelular é considerada fisiologicamente mais importante do que a rigidez dos cardiomiócitos na ICfEp, uma vez que a pressão diastólica final do VE está correlacionada apenas com a rigidez baseada no colágeno, e não com a rigidez na titina⁴⁵. Alterações microvasculares – densidade capilar reduzida – são associadas ao grau de fibrose extracelular, sugerindo outra ligação com a disfunção endotelial microvascular⁴⁶.

Os fibroblastos cardíacos desempenham um papel importante no desenvolvimento da fibrose extracelular. Eles residem na matriz extracelular em estado quiescente, mas são capazes de se converter em miofibroblastos secretores de colágeno após ativação por citocinas inflamatórias⁴⁷. O fator transformador de crescimento β (TGF- β) é considerado o estímulo mais potente para a diferenciação de miofibroblastos. Novamente, a disfunção endotelial é considerada um fator contribuinte. As citocinas inflamatórias circulantes induzem a expressão de moléculas de adesão endotelial, como a molécula de adesão de células vasculares e a E-selectina⁴⁸.

Sua expressão promove adesão e infiltração de monócitos e polariza macrófagos infiltrados no tecido cardíaco. A secreção de mediadores inflamatórios, incluindo o TGF- β , induz a diferenciação de miofibroblastos e subsequente secreção de colágeno. A angiotensina II e a aldosterona induzem fibrose extracelular por meio da estimulação direta da secreção de colágeno pelos miofibroblastos, ativação da NADP e supressão de metaloproteinases de matriz⁴⁹.

3.4 ALGUMAS EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS E CLÍNICAS

Considera-se que o estado pró-inflamatório na ICfEp seja sistêmico. Nesse caso, a ativação endotelial inflamatória possivelmente não está confinada à circulação coronária, mas sim presente em toda a vasculatura.

Uma redução sistêmica na biodisponibilidade de NO poderia explicar vários achados fisiopatológicos na ICFEp, incluindo redução da vasodilatação periférica induzida pelo exercício, redução da vasorreatividade e remodelamento vascular nas artérias pulmonares, redução da densidade capilar no coração e no músculo esquelético e redução do fluxo sanguíneo renal^{28,50}.

Estudos comprovam que a inflamação endotelial e a disfunção endotelial estão presentes em modelos animais com ICFEp^{28,51,52}. Em ratos idosos que desenvolveram ICFEp, o grau de disfunção endotelial foi comparável ao de ratos com envelhecimento normal. A inflamação endotelial, no entanto, estava presente em camundongos idosos, sendo, porém, mais significativa em camundongos idosos com ICFEp. Isso provavelmente uma maior importância relativa da inflamação endotelial em comparação com a disfunção endotelial, quando se considera a fisiopatologia da ICFEp.

Em pacientes com ICFEp, as evidências são conflitantes no que diz respeito à presença de disfunção endotelial clínica. A função vascular em vasos de grande e médio calibre, portanto, parece relativamente preservada em pacientes com ICFEp. Porém, quase todos os estudos que comparam a função endotelial microvascular entre pacientes com ICFEp e voluntários saudáveis pareados indicam uma disfunção endotelial microvascular na ICFEp^{17,25,34,53}.

4. FATORES DE RISCO E COMORBIDADES

As comorbidades não cardíacas associadas à ICFEp estão na raiz da ativação endotelial inflamatória⁵². Além do sexo feminino e do aumento da idade, a ICFEp está associada à obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença renal crônica⁵⁴. Todas essas comorbidades podem induzir um estado inflamatório sistêmico. Em estudos transversais, citocinas inflamatórias potentes, como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estão elevadas em pacientes acometidos e indicam novo início de ICFEp em uma população comunitária^{55,56}.

4.1 ENVELHECIMENTO

A prevalência de ICFEp aumenta com a idade em ambos os sexos. Além disso, considera-se que o envelhecimento influencia diretamente alguns dos mecanismos fisiopatológicos por trás dessa condição⁵⁷. A rigidez do VE aumenta progressivamente com a idade, sendo mais proeminente nas mulheres, o que resulta em maior prevalência de disfunção diastólica do VE com o envelhecimento⁵⁸. Os mecanismos moleculares subjacentes incluem aumento da sinalização do TGF- β e redução da expressão de elastases, causadores de fibrose intersticial, estresse oxidativo mitocondrial,

instabilidade genômica e alterações epigenéticas, que levam à alteração do manuseio do cálcio⁵⁹.

O envelhecimento também está associado a aumento na rigidez arterial e redução na vasodilatação dependente do endotélio⁶⁰. O reparo endotelial celular também diminui com o envelhecimento. Números reduzidos, migração e proliferação de CEP são observados em indivíduos mais velhos. Esse declínio parece estar relacionado ao estresse oxidativo, uma vez que o número de CPE se correlaciona inversamente com os níveis circulantes de ROS⁶¹. Além disso, o número de ATs circulantes está inversamente relacionado à idade. As CPE e células angiogênicas circulantes geralmente aumentam com a prática de exercícios. Porém, em idosos saudáveis, esse aumento induzido pelo exercício é atenuado⁶².

Foi demonstrado em modelo de camundongos idosos que, enquanto o envelhecimento leva à disfunção diastólica sem IC, a adição de uma dieta rica em gordura e sal leva a aumentos na inflamação vascular e sinais de ICfEp, como intolerância ao exercício e edema pulmonar⁴³. Camundongos com ICfEp mostraram um aumento na senescência celular nas células endoteliais, sendo a senescência celular um estado de paragem do crescimento ligado ao processo de envelhecimento⁶³. Considera-se que a senescência prematura acelera o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por meio da secreção contínua de mediadores inflamatórios, que são segregados pelas células senescentes para sinalizar sua remoção ao sistema imunológico, mas induzem inflamação no tecido circundante e podem acelerar a senescência nas células vizinhas, iniciando um círculo vicioso de senescência e inflamação⁶⁴.

4.2 SEXO FEMININO

Tanto estudos epidemiológicos quanto ensaios randomizados mostraram que a maioria dos pacientes com ICfEp são mulheres (50 a 84%) Essa constatação pode ser parcialmente atribuída à distribuição etária da população em risco de ICfEp, uma vez que as mulheres têm uma maior expectativa de vida⁵⁷. Na realidade, ao ajustar a incidência de ICfEp para diferenças específicas de sexo em idade, obesidade, pressão arterial, tratamento medicamentoso e doença arterial coronariana, os homens não apresentam um risco significativamente menor de do que as mulheres⁶⁵.

A maior porcentagem de mulheres nas populações com ICfEp pode, portanto, ser explicada por diferenças nos fatores demográficos, anatômicos e de risco. Porém, análises específicas por sexo de grandes ensaios randomizados mostram uma resposta diferencial ao tratamento. Por exemplo, as mulheres da América do Norte e do Sul inscritas no ensaio Aldosterone Antagonist Therapy for Adults with Heart Failure and Preserved Systolic Function (TOPCAT) tiveram um prognóstico melhor quando tratadas com espironolactona (antagonista da aldosterona), enquanto os homens não apresentaram o mesmo resultado⁶⁶.

Diante de respostas sejam divergentes, é possível verificar que os mecanismos moleculares subjacentes causadores da ICfEp são diferentes de acordo com o gênero. A disfunção endotelial e a rigidez arterial são menos proeminentes nas mulheres, que, por outro lado, são mais propensas à hipertrofia cardíaca e fibrose^{67,68}. Além disso, o perfil de comorbidades difere entre homens e mulheres com ICfEp. Análises de dados sobre fatores de risco de ICfEp mostraram que diferentes fenótipos podem ser identificados, com alguns exibindo uma dominância específica do sexo e uma diferença na resposta ao tratamento e no prognóstico^{50,69,70}.

4.3 SÍNDROME METABÓLICA

Obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus são comuns em pacientes com ICfEp e frequentemente coexistem. A hipertensão arterial aumenta a pós-carga no VE, elevando ainda mais a sinalização pró-hipertrofica nos cardiomiócitos e prejudicando diretamente o acoplamento ventrículo-vascular. A hipertensão arterial de longa data também induz remodelação vascular, levando à rigidez arterial²³.

A obesidade é um potente indutor de sinalização inflamatória. O tecido adiposo visceral é infiltrado por macrófagos, que secretam continuamente citocinas inflamatórias. Pacientes obesos com ICfEp também apresentam volume plasmático aumentado, correlacionando-se com a pressão diastólica final do VE⁷¹. Medidas de composição corporal e especificamente de adiposidade também se relacionam com a capacidade de exercício na ICfEp. Isso pode estar relacionado à infiltração adiposa nos músculos esqueléticos, que prevê independentemente o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.)⁷².

O diabetes mellitus pode contribuir para o desenvolvimento da ICfEp por diversas vias. Primeiramente, por estar associado a um estado inflamatório sistêmico e ao aumento do estresse oxidativo, causadores de disfunção microvascular e hipertrofia do VE. Além disso, o diabetes acelera a aterosclerose, estimulando a isquemia miocárdica. Por último, a função renal fica progressivamente prejudicada e contribui para a sobrecarga de volume⁷³. Decorrentes de um estado inflamatório sistêmico e aumento do estresse oxidativo, pacientes com hipertensão, obesidade ou diabetes também apresentam função endotelial prejudicada e níveis reduzidos de CPE e células angiogênicas circulantes⁷⁴.

4.4 ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO

A deficiência de ferro é a causa mais frequente de anemia em pacientes com IC, e tanto a anemia quanto a deficiência de ferro sem anemia predizem mortalidade. Além do seu conhecido papel na eritropoiese, o ferro é também um fator chave no metabolismo mitocondrial, essencial para células com elevado consumo de energia, como os miócitos cardíacos e

esqueléticos. Na IC, a deficiência de ferro surge de defeitos nutricionais, aumento da destruição de glóbulos vermelhos, congestão hepática, disfunção inflamatória da medula óssea e doença renal crônica. A deficiência de ferro afeta gravemente o estado funcional e a capacidade de exercício⁷⁵.

Independentemente da presença de anemia, a correção intravenosa da deficiência de ferro melhora o desempenho nos exercícios, os sintomas e a qualidade de vida, além de reduzir as hospitalizações em pacientes com IC⁷⁶. Considera-se que a deficiência de ferro contribua para o desenvolvimento de ICFeP por meio do aumento do estresse oxidativo e da redução da função mitocondrial, mas as evidências são escassas^{36,77}.

5. DIAGNÓSTICO

A IC é uma síndrome clínica com sintomas e/ou sinais causados por anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais e confirmada por níveis elevados de peptídeo natriurético e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica. Por isso, esses aspectos devem ser levados em consideração na tentativa de confirmar o diagnóstico de ICFeP⁷⁸.

5.1 SUSPEITA CLÍNICA

O diagnóstico de IC requer a presença de sintomas com ou sem sinais de IC. Os sintomas típicos incluem falta de ar, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tolerância reduzida ao exercício, fadiga e inchaço do tornozelo, enquanto os sinais típicos incluem edema periférico, estertores pulmonares, pressão venosa jugular elevada ou terceira bulha cardíaca. Porém, como os sintomas e sinais por si só não são suficientemente precisos para confirmar o diagnóstico, são necessárias ferramentas adicionais para identificar corretamente a ICFeP⁷⁹.

A dispneia é o sintoma cardinal da ICFeP. Mas, os pacientes com ICFeP são geralmente idosos e podem apresentar muitas comorbidades, algumas das quais podem mimetizar IC, como doença arterial coronariana, doença pulmonar, obesidade, diabetes, fibrilação atrial e anemia. Por isso, essas comorbidades devem ser descartadas ou, pelo menos, sua contribuição para a sintomatologia deve ser determinada. Deve-se ressaltar a importância de investigar se a dispneia tem origem respiratória ou cardíaca^{80,81}.

Outro ponto importante é que nenhum sintoma ou sinal por si só pode nos ajudar a determinar se um paciente tem ICFeP ou ICFeR. Por exemplo, o programa Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) incluiu três ensaios clínicos, dois dos quais avaliaram pacientes com ICFeR e um com pacientes com ICFeP. Embora alguns sintomas ou sinais possam ser mais comuns em um tipo de IC do que em outro, eles são frequentes tanto na ICFeP quanto na ICFeR⁸².

5.2 ELETROCARDIOGRAMA, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E ULTRASSONOGRRAFIA PULMONAR

A avaliação de pacientes com suspeita de IC deve incluir eletrocardiograma, pois resultados normais são incomuns nessa condição. Além disso, pode ser útil considerar a etiologia da IC – hipertensão arterial (hipertrofia ventricular esquerda, sobrecarga sistólica); doença cardíaca isquêmica (alterações de ST-T, ondas Q). Anormalidades no eletrocardiograma, como fibrilação/flutter atrial, distúrbios de condução, hipertrofia ventricular esquerda, ondas Q patológicas, alterações do segmento ST-T e bloqueio de ramo esquerdo, são comuns em pacientes com IC⁷⁹.

A radiografia de tórax pode fornecer evidências de suporte de IC, como congestão pulmonar ou cardiomegalia, embora também possa ser usada para investigar outras causas potenciais de dispneia, particularmente doenças pulmonares⁷⁹. O uso da ultrassonografia pulmonar também pode auxiliar no diagnóstico de IC e ter valor prognóstico, pois o número de linhas B está associado a resultados adversos⁸³.

5.3 PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

As diretrizes da ESC recomendam a determinação dos níveis de peptídeo natriurético para descartar o diagnóstico em pacientes com sintomas sugestivos de IC⁷⁹. Porém, os níveis de peptídeo natriurético estão aumentados não apenas na IC, mas também em outras condições clínicas, como quadro agudo, correspondente a síndrome coronariana aguda, arritmias atriais ou ventriculares, embolia pulmonar, doença renal aguda, sepse; e quadro crônico, incluindo aumento da idade, doença renal crônica, hipertrofia ventricular esquerda, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial^{79,84}.

Por outro lado, os níveis de peptídeo natriurético podem ser desproporcionalmente baixos em pacientes obesos. Na realidade, baixos níveis de NT-proBNP em pacientes com sobrepeso e obesidade não descartam o diagnóstico de IC⁷⁹. Neste caso, as diretrizes da ESC recomendam um limite superior de normalidade no contexto não agudo de 35 pg/mL para o BNP e 125 pg/mL para o NT-proBNP, uma vez que esses valores têm um valor preditivo negativo muito elevado (de 0,94 a 0,98), enquanto valores abaixo desses níveis tornam muito improvável o diagnóstico de IC⁷⁹. Porém, é importante notar que, para a mesma classe funcional da NYHA, os níveis de peptídeo natriurético são mais elevados em pacientes com IC^{FE} reduzida do que em pacientes com IC^{FE} e que em pacientes com IC^{FE} em classe funcional I ou II da NYHA, os níveis de peptídeo natriurético não aumentaram acentuadamente⁸⁶.

Em pacientes com baixos níveis de peptídeo natriurético, em que há suspeita de IC^{FE}, o risco de resultados adversos é muito menor⁸⁷. Nesse

caso, o escore HFA-PEFF propõe níveis mais elevados de peptídeos natriuréticos para o diagnóstico de ICfEp³. Por outro lado, como o BNP parece um marcador pior que o NT-proBNP para o diagnóstico de ICfEp, esse último é considerado melhor neste cenário clínico⁸⁸. Outros biomarcadores testados na ICfEp incluem troponinas de alta sensibilidade e novos biomarcadores, especialmente supressão solúvel de tumorigênese-2, galectina-3 (Gal-3), fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) e antígeno de carboidrato 125 (CA125), que demonstraram prever resultados adversos, independentemente dos níveis de peptídeo natriurético, e FE⁸⁹⁻⁹¹. Biomarcadores como a glicoproteína solúvel 130 e a proteína de choque térmico 27 (hsp27) também foram propostos como biomarcadores de ICfEp crônica⁹².

5.4 ECOCARDIOGRAFIA

A ecocardiografia é a principal ferramenta diagnóstica na ICfEp, pois fornece informações relevantes sobre aspectos funcionais e morfológicos do coração. Assim, o ecocardiograma permite determinar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito, o tamanho das câmaras e a função valvar, assim como a presença de alterações da contratilidade segmentar regional, hipertrofia ventricular esquerda excêntrica e concêntrica, hipertensão pulmonar e marcadores de função diastólica⁷⁹.

O fluxo de trabalho ecocardiográfico deve ser padronizado. O primeiro passo na identificação da ICfEp é a determinação da FEVE, que deve ser medida, em vez de estimada, a partir de imagens biplanas ou tridimensionais. Os diâmetros e volumes do ventrículo esquerdo precisam ser registrados, com foco na avaliação da presença de remodelamento concêntrico ou hipertrofia ventricular esquerda e ventrículo esquerdo não dilatado e aumento do átrio esquerdo^{3,93}. Embora a presença de remodelação ou hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo torne mais provável o diagnóstico de ICfEp, sua ausência não exclui necessariamente o diagnóstico. Por outro lado, após excluir a doença cardíaca valvular, o aumento do átrio esquerdo reflete a pressão de enchimento ventricular esquerda cronicamente elevada (com ou sem fibrilação atrial)^{3,79}.

A próxima etapa deve envolver a estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo ou da pressão de oclusão capilar pulmonar, por meio de ecocardiografia transtorácica. Esses parâmetros incluem velocidade de influxo mitral diastólico precoce (E) e tardio (relação E/A mitral), velocidade diastólica precoce do anel mitral septal e lateral (e'), relação entre influxo mitral diastólico precoce e velocidade anular (relação E/e'), índice de volume atrial esquerdo máximo e velocidade de pico da regurgitação tricúspide, que possibilita a medição da pressão sistólica da artéria pulmonar^{94,95}.

A relação E/e' é considerada o primeiro passo na avaliação da função diastólica. Um índice E/e' médio ≥ 15 em repouso identifica pacientes com

pressão capilar pulmonar média elevada, tornando mais provável o diagnóstico de ICFEp. Porém, um valor de 9 a 14 é menos sensível e deve ser considerado um critério menor. Como E/e' está sujeito a limitações, esse parâmetro não deve ser considerado isoladamente, mas sim incluído em uma abordagem ecocardiográfica abrangente para o diagnóstico de ICFEp^{96,97}. Um estudo mostrou que uma abordagem baseada em múltiplas variáveis, incluindo diferentes parâmetros avaliados por ecocardiografia, aumenta a precisão do diagnóstico de ICFEp⁹⁸.

Considera-se que, em alguns casos, o acesso ao exame ecocardiográfico rápido é difícil. Uma melhor coordenação entre os níveis de saúde é obrigatória para melhorar a abordagem diagnóstica dos pacientes com suspeita de ICFEp^{3,94}. O desenvolvimento da ecocardiografia de ICFEp assistida por inteligência artificial demonstrou ser um método de pré-triagem preciso, capaz de gerar automaticamente métricas quantitativas que podem ser muito valiosas⁹⁹.

Técnicas de imagem adicionais, como a ressonância magnética cardíaca (RMC), podem ser úteis em casos de diagnóstico duvidoso de ICFEp ou quando há suspeita de uma etiologia específica. Na realidade, a RMC fornece medidas relevantes da estrutura e função cardíaca, permite a caracterização dos tecidos e pode facilitar o diagnóstico precoce da ICFEp. O principal problema é sua disponibilidade na prática clínica diária^{100,101}.

5.5 PONTUAÇÕES

Dois sistemas de pontuação foram propostos para simplificar a abordagem diagnóstica de pacientes com ICFEp: H2FPEF e HFA-PEFF. Embora a pontuação H2FPEF se baseie principalmente em comorbidades, o sistema HFA-PEFF se apoia em parâmetros estruturais e funcionais ecocardiográficos e nos níveis de peptídeo natriurético³. Diferentes estudos analisaram a validade desses escores para o diagnóstico de ICFEp. Embora a maioria tenha demonstrado que são ferramentas diagnósticas confiáveis, com alta acurácia diagnóstica, e estão associadas à disfunção diastólica, menor débito cardíaco e intolerância ao exercício, elas são pouco utilizadas na prática clínica e seus resultados podem ser discordantes em pacientes afetados por dispneia inexplicável, com diferenças relevantes de sensibilidade e especificidade de acordo com o cenário clínico¹⁰²⁻¹⁰⁴.

5.6 FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO ADICIONAIS

Embora o diagnóstico de ICFEp possa ser realizado após histórico clínico, exame físico, medição de parâmetros biológicos e ecocardiografia, testes confirmatórios adicionais podem ser necessários quando o diagnóstico não é claro. Nesse caso, é necessária uma investigação mais aprofundada⁷⁹.

5.6.1 Teste de estresse diastólico

Os testes de estresse diastólico, principalmente a ecocardiografia ergométrica, podem desmascarar a disfunção diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo e devem ser o próximo passo na tentativa de confirmar o diagnóstico de ICFEp. Esse é um teste de esforço principalmente submáximo, enquanto o teste de esforço máximo geralmente é usado para excluir isquemia^{3,79}.

Os parâmetros mais comumente analisados para descartar ICFEp são a relação E/e' mitral e a velocidade de pico da regurgitação tricúspide, que estão associados à pressão média de oclusão capilar pulmonar e à pressão sistólica da artéria pulmonar, respectivamente. Esses parâmetros devem ser medidos durante exercícios padronizados. Além disso, o volume sistólico e sua alteração durante o exercício também devem ser determinados. Uma relação E/e' média no pico de estresse ≥ 15 e uma velocidade de regurgitação tricúspide $> 3,4$ m/s aumentam a probabilidade de um diagnóstico de ICFEp. Uma relação média E/e' no pico de tensão ≥ 15 acrescenta dois pontos à pontuação HFA-PEFF e três pontos quando as duas condições estão presentes. Além disso, a ausência de aumento do débito cardíaco durante o exercício também favorece a ICFEp como etiologia da dispneia^{3,79}.

5.6.2 Cateterismo cardíaco direito

Se a ecocardiografia de exercício não puder ser realizada ou os dados forem inconclusivos, recomenda-se um teste hemodinâmico invasivo. Se o paciente tiver uma pressão capilar pulmonar medida invasivamente de ≥ 15 mmHg ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ≥ 16 mmHg em repouso, então um diagnóstico de ICFEp pode ser considerado. Caso contrário, uma medida hemodinâmica invasiva da pressão capilar pulmonar deve ser realizada durante o exercício^{3,79}.

No caso de pressão de oclusão capilar pulmonar ≥ 25 mmHg, o paciente apresenta ICFEp. Caso contrário, pode ser descartada. É importante considerar que esse procedimento diagnóstico está sujeito a riscos e pode nem sempre estar disponível. Além disso, a hemodinâmica do exercício invasivo é limitada para o diagnóstico de ICFEp, por exemplo, está sujeita a oscilações de pressão respiratória que podem impactar nos resultados em até 30% dos pacientes¹⁰⁵. Por isso, deve ser limitado a casos específicos, principalmente quando a terapia depende dos resultados^{3,79}.

6. MÉTODOS DE TRATAMENTO

Com base nas diretrizes recomendadas pela American Heart Association (AHA), pelo American College of Cardiology (ACC) e pela ESC, o tratamento da ICFEp normalmente inclui abordagens complexas e

individuais¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Os pacientes devem ser encorajados a levar um estilo de vida saudável com exercício regular, uma dieta equilibrada e evitar o consumo excessivo de tabaco e álcool¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Também precisam ser submetidos a tratamento com diuréticos, como alça ou tiazida, que são úteis no controle da retenção de líquidos e reduzem os sintomas^{110,111}.

A pressão arterial deve ser controlada regularmente pelos pacientes, que devem seguir farmacoterapia individualizada baseada em inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), ARA ou betabloqueadores. Dado que a ICFEp coexiste frequentemente com outras condições médicas, como a diabetes e a doença renal crônica, a gestão dessas comorbidades ajuda a melhorar a qualidade de vida e os sintomas. Para controle do ritmo e frequência cardíaca, devem ser implementados antiarrítmicos. Quando a fibrilação atrial coexiste com ICFEp, pode ser necessária terapêutica anticoagulante^{109,111}.

6.1 INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E SUAS LIMITAÇÕES

Não existe nenhuma terapia específica comprovada que melhore dramaticamente os resultados na ICFEp em comparação com a ICFEr. O manejo geralmente envolve o tratamento de comorbidades, como hipertensão, diabetes e obesidade, além da abordagem de mudanças no estilo de vida, como dieta e exercícios. Embora não exista uma abordagem farmacológica rigorosa na ICFEp, o tratamento pode incluir certos medicamentos^{111,112}.

Os diuréticos podem ajudar a reduzir a retenção de líquidos e a congestão, o que alivia sintomas como falta de ar e edema. Tanto diuréticos de alça quanto tiazídicos podem ser usados. Os betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca e a sobrecarga sanguínea no coração, o que pode melhorar os sintomas e possivelmente retardar a progressão da ICFEp. O carvedilol e o metoprolol, por sua vez, estão entre os medicamentos mais comumente prescritos para esses pacientes¹¹³⁻¹¹⁶.

Os inibidores da ECA ou BRA dilatam os vasos sanguíneos, reduzindo a sobrecarga de sangue no coração e a pressão arterial. A ARM reduz a retenção de líquidos e melhora os sintomas nos pacientes, como por exemplo, espironolactona, eplerenona. Bloqueadores dos canais de cálcio podem ser usados para controlar a hipertensão, sendo a amlodipina um medicamento comumente administrado em pacientes acometidos. Agentes inotrópicos podem ser usados para aumentar a contratilidade do coração, a exemplo da digoxina. Porém, a sua utilização na ICFEp é limitada, devido aos potenciais efeitos secundários^{114,117}.

6.2 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

As mudanças no estilo de vida desempenham um papel relevante no manejo da ICFEp, promovendo melhora dos sintomas e da qualidade de vida,

redução das hospitalizações e da progressão da doença. Os pacientes com ICFeP devem adotar uma dieta saudável para o coração, como, por exemplo, a dieta DASH, que é baseada em frutas, vegetais, grãos integrais, proteínas magras e laticínios com baixo teor de gordura. Limitar o consumo de sódio e gorduras saturadas é altamente recomendado. A redução da ingestão de sal ajuda a controlar a retenção de líquidos, que é comum na ICFeP¹¹¹⁻¹¹².

A atividade física regular também é essencial. Os pacientes devem praticar exercícios aeróbicos, como caminhar, nadar ou andar de bicicleta. Os regimes de exercício devem ser adaptados às capacidades individuais e monitorizados por um profissional de saúde. Tanto as mudanças na dieta como o exercício são úteis para alcançar e manter um peso saudável, uma vez que o excesso de peso corporal pode sobrecarregar o coração e piorar os sintomas. Além disso, os pacientes devem monitorar a ingestão de líquidos, uma vez que a retenção excessiva pode piorar os sintomas de ICFeP. Uma recomendação rigorosa sobre restrição de líquidos deve ser seguida, especialmente se o paciente apresentar sintomas de sobrecarga líquida¹¹¹⁻¹¹².

A cessação do tabagismo é importante para a saúde cardiovascular geral, sendo altamente recomendada para pacientes com ICFeP. O consumo de álcool deve ser limitado, uma vez que a sua ingestão pode ser prejudicial para o coração, deteriorando a função hepática e contribuindo para os edemas. Os pacientes também devem se concentrar no controle da pressão arterial, do diabetes e na gestão do estresse. As mudanças no estilo de vida devem ser implementadas em conjunto com abordagens médicas. As necessidades dos pacientes variam e uma estratégia personalizada baseada em consultas regulares de acompanhamento é essencial para monitorar o progresso da IC e fazer os ajustes necessários no plano de tratamento¹¹¹⁻¹¹².

REFERÊNCIAS

1. Oren O, Goldberg S. Heart failure with preserved ejection fraction: diagnosis and management. *Am J Med.* 2017;130:510-6.
2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-73.
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, 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;40:3297-317.
4. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317-27.

5. Owan TE, Redfield MM: Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:320-32.
6. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D: Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1565-74.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
8. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000, 5:167-73.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20:421-8.
10. Lee GK, Lee LC, Liu CW, et al. Framingham risk score inadequately predicts cardiac risk in young patients presenting with a first myocardial infarction. *Ann Acad Med Singap.* 2010;39:163-7.
11. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:718-29.
12. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the resource utilization among congestive heart failure (reach) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:60-9.
13. Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Kottke TE, McCann HA, Bailey KR, Ballard DJ. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1993;68:1143-50.
14. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-18.
15. Sharp A, Tapp R, Francis DP, et al. Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1015-21.
16. Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med.* 2006;355:138-47.

17. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845–854.
18. Segers VFM, De Keulenaer GW. Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure. *Futur Cardiol*. 2013;9:711–720.
19. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–1959.
20. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982–1990.
21. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koeppe KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136–148.
22. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447–456.
23. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507–515.
24. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koeppe KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:136–148.
25. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1778–1786.
26. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac remodeling: endothelial cells have more to say than just no. *Front Physiol*. 2018;9:382.
27. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease. *Front Physiol*. 2015;6:365.
28. Gevaert AB, Lemmens K, Vrints CJ, Van Craenenbroeck EM. Targeting endothelial function to treat heart failure with preserved ejection fraction: the promise of exercise training. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–17.

29. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168:344–351.
30. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275:964–966.
31. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. *Microvasc Res.* 2010;79:184–192.
32. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1185–1189.
33. Walter DH, Haendeler J, Reinhold J, Rochwalsky U, Seeger F, Honold J, et al. Impaired CXCR4 signaling contributes to the reduced neovascularization capacity of endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease. *Circ Res.* 2005;97:1142–1151.
34. Gevaert AB, Beckers PJ, Van Craenenbroeck AH, Lemmens K, Van De Heyning CM, Heidbuchel H, et al. Endothelial dysfunction and cellular repair in heart failure with preserved ejection fraction: response to a single maximal exercise bout. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:125–127.
35. Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR, Sys SU. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1988;62:358–366.
36. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–271.
37. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012;126:830–839.
38. Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res.* 2014;114:1052–1068.
39. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S, et al. Myocardial titin hypophosphorylation importantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in a rat metabolic risk model. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1239–1249.

40. Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, van de Wouw J, de Beer VJ, Nguyen ITN, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovasc Res*. 2018;114:954–964.
41. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966–1973.
42. Røe ÅT, Aronsen JM, Skårdal K, Hamdani N, Linke WA, Danielsen HE, et al. Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved Ca²⁺ handling during left ventricular concentric hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2017;113:1161–1172.
43. Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, Van Hove CE, De Meyer GRY, Vrints CJ, et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003806.
44. Lammerding J, Kamm RD, Lee RT. Mechanotransduction in cardiac myocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1015:53–70.
45. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:1247–1259.
46. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131:550–559.
47. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol*. 2014;5:123.
48. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:44–52.
49. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. *Hypertension*. 2018;72:537–548.
50. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134:73–90.

51. Adams V, Alves M, Fischer T, Rolim N, Werner S, Schütt N, et al. High-intensity interval training attenuates endothelial dysfunction in a Dahl salt-sensitive rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. 2015;119:745–752.
52. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:312–324.
53. Lee JF, Barrett-O’Keefe Z, Garten RS, Nelson AD, Ryan JJ, Nativi JN, et al. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2016;102:278–284.
54. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2281–2293.
55. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults. The health ABC (health, aging, and body composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2129–2137.
56. Collier P, Watson CJ, Voon V, Phelan D, Jan A, Mak G, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1087–1095.
57. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:591–602.
59. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*. 2014;115:97–107.
60. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol*. 2012;3:132.
61. Ross MD, Malone E, Florida-James G. Vascular ageing and exercise: focus on cellular reparative processes. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1–15.
62. Ross MD, Malone EM, Simpson R, Cranston I, Ingram L, Wright GP, et al. Lower resting and exercise-induced circulating angiogenic progenitors and

angiogenic T cells in older men. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2018;314:H392–H402.

63. Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, De Meyer GRY, De Keulenaer GW, Guns P-JDF, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. *Cardiovasc Res*. 2018a;114:1041–1051.

64. Shakeri H, Lemmens K, Gevaert AB, De Meyer GRY, Segers VFM. Cellular senescence links aging and diabetes in cardiovascular disease. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2018b;315:H448–H462.

65. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:1–9.

66. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, Kao DP. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7:228–238.

67. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology. *Circulation*. 2018;138:198–205.

68. Chen Y-Z, Qiao S-B, Hu F-H, Yuan J-S, Yang W-X, Cui J-G, et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol*. 2015;84:1487–1492.

69. Ahmad T, Lund LH, Rao P, Ghosh R, Warier P, Vaccaro B, et al. Machine learning methods improve prognostication, identify clinically distinct phenotypes, and detect heterogeneity in response to therapy in a large cohort of heart failure patients. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:1–15.

70. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Yap J, MacDonald MR, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: a prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med*. 2018;15:e1002541.

71. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136:6–19.

72. Carbone S, Canada JM, Buckley LF, Trankle CR, Dixon DL, Buzzetti R, et al. Obesity contributes to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2487–2488.

73. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:61–74.
74. Tousoulis D, Andreou I, Antoniadou C, Tentolouris C, Stefanadis C. Role of inflammation and oxidative stress in endothelial progenitor cell function and mobilization: therapeutic implications for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008;201:236–247.
75. Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, MacDougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013;34:816–826.
76. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786–795.
77. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:910–919.
78. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352–380.
79. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
80. Abramov D, Parwani P. Diving into the diagnostic score algorithms of heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:665424.
81. Anderson T, Hummel SL, Konerman MC. Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, and Initial Approach to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiol Clin*. 2022;40(4):397–413.
82. McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection

fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(3):261–270.

83. Morvai-Ilés B, Polestyuk-Németh N, Szabó IA, et al. The prognostic value of lung ultrasound in patients with newly diagnosed heart failure with preserved ejection fraction in the ambulatory setting. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:758147.

84. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715–731.

85. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NTproBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372–378.

86. Wei T, Zeng C, Chen L, et al. Systolic and diastolic heart failure are associated with different plasma levels of B-type natriuretic peptide. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):891–894.

87. Pabón MA, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Natriuretic peptide-based inclusion criteria in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials: insights from PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):672–677.

88. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1952–195.

89. Morfino P, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Emdin M, Clerico A. Biomarkers of HFpEF: natriuretic peptides, high-sensitivity troponins and beyond. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8).

90. Trippel TD, Mende M, Düngen H-D, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIASTCHF study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):829–84.

91. Miñana G, de la Espriella R, Palau P, et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2022;12(1):1344.

92. Liu S, Iskandar R, Chen W, et al. Soluble glycoprotein 130 and heat shock protein 27 as novel candidate biomarkers of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):1000–1006.

93. Hagendorff A, Helfen A, Brandt R, et al. Expert proposal to characterize cardiac diseases with normal or preserved left ventricular ejection fraction and symptoms of heart failure by comprehensive echocardiography. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(1):1–38.
94. Hagendorff A, Stöbe S, Kandels J, de Boer R, Tschöpe C. Diagnostic role of echocardiography for patients with heart failure symptoms and preserved left ventricular ejection fraction. *Herz.* 2022;47(4):293–300.
95. Johansson MC, Rosengren A, Fu M. Echocardiographic diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in elderly patients with hypertension. *Scand Cardiovasc J.* 2022;56(1):368–377.
96. Donal E, Galli E, Fraser AG. Non-invasive estimation of left heart filling pressures: another nail in the coffin for E/e'? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1661–1663.
97. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1451–1464.
98. Dal Canto E, Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2022;27(1):207–218.
99. Chiou Y-A, Hung C-L, Lin S-F. AI-assisted echocardiographic prescreening of heart failure with preserved ejection fraction on the basis of intrabeat dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(11):2091–2104.
100. Hassan OKA, Higgins AR. The role of multimodality imaging in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2022;37(3):285–293.
101. He J, Yang W, Jiang Y, et al. Heart failure with preserved ejection fraction assessed by cardiac magnetic resonance: from clinical uses to emerging techniques. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(3):141–147.
102. Amanai S, Harada T, Kagami K, et al. The H(2)FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2022;12(1):13.
103. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca H-P, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):413–421.

104. Hwang I-C, Cho G-Y, Choi H-M, et al. H2FPEF score reflects the left atrial strain and predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2021;27(2):198–207.
105. Baratto C, Caravita S, Soranna D, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2021;14(5):e007555.
106. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EA. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding. *Cells.* 2020;9:242.
107. Jin X, Nauta JF, Hung CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022;27:1933-55.
108. Upadhyya B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol.* 2020;43:145-55.
109. Tadic M, Cuspidi C, Calicchio F, Grassi G, Mancia G. Diagnostic algorithm for HFpEF: how much is the recent consensus applicable in clinical practice? *Heart Fail Rev.* 2021;26:1485-93.
110. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21:531-40.
111. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6:1165-71.
112. Butler T. Dietary management of heart failure: room for improvement? *Br J Nutr.* 2016;115:1202-17.
113. Maeda D, Dotare T, Matsue Y, Teramoto K, Sunayama T, Tromp J, Minamino T. Blood pressure in heart failure management and prevention. *Hypertens Res.* 2023; 46:817-33.
114. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA.* 2023;329:827-38.
115. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5:543-51.

116. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5:CD012721.

117. Dahal R, Nickel N, Mukherjee D, Alkhateeb H. Current updates in the pharmacotherapy of heart failure with a preserved ejection fraction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022;22:87-95.