

CAPÍTULO 30

ARTIGO DE REVISÃO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E MANEJO ATUAL

Autor Principal**Nathalia Guimarães Cruz****Coautores**

Simone Carvalho Simonini

Francisco Jhonatan Elias Figueiredo

Daniel Morelli Bufarah

Flavia Maria Holanda Marques de Lira

Maria Gabriela Inocente Vitório Brasil Campos

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida na prática clínica moderna como uma síndrome sistêmica e multifatorial de elevada complexidade, originada a partir de comprometimentos de ordem estrutural ou funcional que impactam diretamente a capacidade mecânica de contração miocárdica ou, de forma igualmente deletéria, o enchimento ventricular. No espectro fenotípico dessa patologia, os pacientes manifestam um conjunto de sintomas cardinais, notadamente a dispneia aos esforços e uma intolerância progressiva ao exercício físico, frequentemente acompanhados por fadiga crônica, edema periférico, ortopneia, dispneia paroxística noturna e inapetência. A taxonomia atual das diretrizes cardiológicas segmenta os pacientes primordialmente com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Embora a apresentação clínica — composta por sinais e sintomas de congestão e baixo débito — apresente uma sobreposição quase absoluta entre os fenótipos de fração de ejeção reduzida (ICFEr) e preservada (ICFEp), as bases fisiopatológicas e as respostas às intervenções terapêuticas divergem de maneira substantiva. Enquanto a ICFEr é definida por um prejuízo proeminente na contratilidade do ventrículo esquerdo (VE), a ICFEp apresenta uma FEVE dentro dos parâmetros de normalidade, ainda que disfunções contráteis sutis possam ser identificadas mediante o emprego de técnicas avançadas de imagem cardiovascular. Fundamentalmente, a elevação da pressão diastólica final e a consequente congestão venocapilar pulmonar são tão severas na ICFEp quanto na ICFEr. No contexto da ICFEp, o incremento da pressão diastólica final não é um evento isolado, mas o resultado de uma interação biológica complexa que envolve a disfunção diastólica clássica, prejuízos sistólicos subclínicos, o aumento da rigidez passiva tanto atrial quanto ventricular e uma redução deletéria da complacência do sistema arterial.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Marcadores biológicos; Sintomas cardiovasculares; Terapêutica farmacológica.

1. A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE ICFEp

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) se configura como uma condição clínica silenciosa, que se estabelece quando o sistema cardiovascular torna-se incapaz de prover um débito cardíaco adequado às demandas metabólicas teciduais sem que haja o recrutamento de pressões de enchimento intracardíaco patologicamente elevadas. Ao longo das últimas décadas, a ICFEp emergiu como um dos maiores desafios de saúde pública global, apresentando um crescimento exponencial em sua prevalência e incidência. Historicamente, a terminologia aplicada a esta doença passou por revisões críticas. Inicialmente descrita como "insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal", a nomenclatura foi formalmente alterada para ICFEp em 2007, após a publicação de uma declaração de consenso fundamental pela *Heart Failure Association* (HFA) da *European Society of Cardiology* (ESC).

A prevalência da ICFEp na literatura científica exibe uma variabilidade considerável, oscilando entre 13% e 74% dependendo dos critérios diagnósticos adotados e da demografia da população estudada. Observa-se que essa proporção tem crescido anualmente, sendo hoje responsável por cerca de 50% do total de casos de insuficiência cardíaca. Dados epidemiológicos longitudinais, coletados entre 1987 e 2001, demonstram essa ascensão contínua: em três períodos quinquenais sucessivos, a prevalência média progrediu de 38% para 47% e, finalmente, para 54%.

Este fenômeno epidemiológico tem impulsionado a comunidade acadêmica a focar no prognóstico reservado desses pacientes. Estudos recentes identificaram a idade avançada, a hipertensão arterial sistêmica sustentada e a presença de doença arterial coronariana (DAC) isquêmica como os principais pilares de risco para o desenvolvimento da síndrome. Embora a maior parte dos dados provenha de coortes selecionadas — como idosos e pacientes hospitalizados —, estudos populacionais abrangentes revelam que a prevalência de ICFEp é diretamente proporcional ao envelhecimento e apresenta um dimorfismo sexual marcante, sendo mais prevalente em mulheres. Em termos estatísticos, o risco progride de 0% em homens e 1% em mulheres na faixa dos 25 aos 49 anos, para impressionantes 4% a 6% em homens e 8% a 10% em mulheres com idade superior a 80 anos.

Um fator complicador na análise epidemiológica global reside na falta de uniformidade nos pontos de corte para definir a FEVE "preservada". Enquanto a ESC recomenda tradicionalmente o limiar de 50%, a adoção de critérios mais rigorosos, como 55%, reduziria significativamente a prevalência reportada. Além disso, existem lacunas críticas de informação sobre a epidemiologia da ICFEp fora do eixo Estados Unidos-Europa, especialmente no que se refere à variabilidade étnica. Evidências sugerem, por exemplo, que populações de origem afro-caribenha podem apresentar uma suscetibilidade aumentada à disfunção diastólica, reforçando a necessidade de estudos em amostras multiétnicas para uma compreensão plena da carga global da doença.

2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A fisiopatologia da ICFEp é caracterizada por uma complexa rede de anormalidades interconectadas que resultam no aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE), gerando os sintomas congestivos característicos. Na maioria dos pacientes, observa-se uma interação dinâmica entre múltiplos mecanismos, embora o peso relativo de cada componente possa variar individualmente. Esse mosaico fisiopatológico engloba alterações propriamente cardíacas — como a disfunção diastólica, a redução da reserva cronotrópica e inotrópica, a fibrilação atrial e a isquemia miocárdica — e componentes não cardíacos de grande relevância, incluindo a disfunção endotelial, o aumento da rigidez arterial, a miopatia esquelética periférica, a desregulação do sistema nervoso autônomo e o comprometimento da função renal.

2.1 Disfunção diastólica e as propriedades mecânicas do ventrículo

A presença de algum grau de disfunção diastólica é um achado universal e obrigatório na ICFEp, funcionando como o precursor fisiológico da síndrome sintomática. Didaticamente, a diástole — fase do ciclo cardíaco destinada ao enchimento ventricular — pode ser subdividida em dois momentos distintos. O primeiro é o relaxamento ativo, onde o VE transita de um estado de contração máxima para o relaxamento total. Este é um processo dependente de energia (ATP), necessário para a recaptação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. O segundo momento é a fase de rigidez passiva, onde o ventrículo se expande passivamente para acomodar o volume sanguíneo adicional, sem consumo direto de energia metabólica.

Estudos hemodinâmicos invasivos de referência demonstraram que pacientes com ICFEp exibem um prejuízo significativo no relaxamento ativo (prolongamento da constante tau) concomitante a um aumento na rigidez passiva ventricular. Estes achados foram validados em estudos comunitários ao comparar pacientes doentes com controles pareados por idade e comorbidades — um desenho experimental relevante, considerando que a disfunção diastólica leve pode estar presente em idosos assintomáticos. Na ausência de valvulopatia mitral, a pressão no átrio esquerdo atua como um espelho fiel da pressão diastólica final do VE. Conseqüentemente, a hipertensão atrial crônica induz a dilatação e a remodelação do átrio esquerdo, que passa a servir como um marcador morfológico de disfunção diastólica de longa data. Pacientes típicos com ICFEp apresentam volumes atriais esquerdos aumentados já em repouso, além de demonstrarem uma incapacidade de aumentar o enchimento atrial de forma eficiente durante o estresse físico.

2.2 Reserva de débito cardíaco reduzida

Embora a fração de ejeção permaneça numericamente normal na ICFEp, o coração desses pacientes não é funcionalmente íntegro do ponto de vista sistólico. Observa-se frequentemente a presença de disfunções contráteis sutis e subclínicas. O *strain* longitudinal global (SLG), uma medida ultrassensível da deformação miocárdica, encontra-se reduzido mesmo em condições de repouso.

Essas anormalidades tornam-se evidentes durante o exercício físico, onde parâmetros de contratilidade independentes da carga podem estar reduzidos em até 65% em comparação aos indivíduos saudáveis. Soma-se a isso a incapacidade de elevar a frequência cardíaca adequadamente em resposta ao esforço, fenômeno denominado incompetência cronotrópica (que pode ser exacerbado pelo uso de betabloqueadores). A combinação entre a reserva contrátil embotada e a falha cronotrópica resulta em uma reserva de débito cardíaco severamente comprometida, explicando a marcante intolerância ao exercício vivenciada por esses pacientes.

3. RIGIDEZ ARTERIAL E PREJUÍZO NA RESERVA VASODILATADORA

Para além das alterações intrinsecamente cardíacas, o sistema arterial desempenha um papel determinante e muitas vezes subestimado na origem e no agravamento da ICFEp. Observa-se que o aumento da rigidez passiva não é um fenômeno restrito ao ventrículo esquerdo (VE), estendendo-se de forma sistêmica para as grandes artérias condutoras, com destaque para a aorta. Por meio de medições invasivas de formas de onda arteriais, pesquisadores documentaram que pacientes com ICFEp exibem uma redução significativa na complacência arterial e um incremento na elastância arterial em repouso, mesmo quando os níveis de pressão arterial sistêmica encontram-se controlados. Este enrijecimento arterial apresenta uma correlação robusta com a elevação da pressão diastólica final do VE e com o comprometimento da reserva de débito cardíaco.

Durante a realização de esforços físicos, essas anomalias tornam-se ainda mais evidentes e deletérias. Ocorre um exagero das propriedades anormais de complacência e elastância, acompanhado por um aumento patológico dos reflexos das ondas de pressão, que retornam ao coração precocemente durante a sístole, sobrecarregando o VE em um momento crítico do ciclo cardíaco. Em condições fisiológicas normais, os vasos sanguíneos devem promover uma vasodilatação reativa e vigorosa durante o esforço para suprir as demandas metabólicas de oxigênio da musculatura esquelética. Na ICFEp, no entanto, este mecanismo de vasodilatação mediado pelo estresse de cisalhamento endotelial encontra-se prejudicado em quase 50% dos pacientes. Estudos longitudinais demonstram que indivíduos com essa incapacidade de vasodilatação apresentam um prognóstico clínico significativamente pior em comparação àqueles com resposta vascular preservada.

3.1 Desequilíbrio no acoplamento ventrículo-arterial

No organismo saudável, a integração entre as reservas contráteis do coração e a capacidade adaptativa do sistema vascular garante um acoplamento ventrículo-arterial eficiente, permitindo que o débito cardíaco aumente proporcionalmente à intensidade do exercício. Na ICFEp, essa harmonia é rompida. O comprometimento simultâneo da contratilidade miocárdica e da complacência vascular gera um acoplamento ventrículo-arterial anormal e ineficiente. Como consequência dessa

incompatibilidade mecânica, a relação entre a elastância arterial e a elastância sistólica final é menos reduzida do que o esperado, resultando em um incremento insuficiente do débito cardíaco e um aumento embotado da pressão arterial sistólica durante o esforço físico.

4. FISIOPATOLOGIA CELULAR E MOLECULAR DA ICFEp

A manifestação clínica da ICFEp é o reflexo final de uma intrincada rede de alterações estruturais e funcionais que ocorrem no ambiente celular. O microambiente cardíaco sofre uma profunda reorganização patológica que envolve a reprogramação de cardiomiócitos, fibroblastos e células endoteliais. Fundamentalmente, a "conversa cruzada" (*cross-talk*) biológica entre esses diferentes tipos celulares é alterada de forma drástica, criando um ciclo vicioso de inflamação e fibrose.

4.1 Células endoteliais: da homeostase à disfunção sistêmica

O endotélio, camada celular que reveste toda a extensão do sistema vascular, atua como um órgão endócrino e parácrino dinâmico, sendo vital para a regulação do tônus vascular e da homeostase tecidual. Em um estado de saúde, as células endoteliais inibem a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e a proliferação excessiva de células musculares lisas, principalmente através da liberação de óxido nítrico (NO). O NO, devido à sua natureza gasosa, difunde-se rapidamente para as células vizinhas, ativando a via da guanilil ciclase solúvel (sGC) e do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), o que resulta no relaxamento da musculatura lisa vascular e na consequente vasodilatação.

Na presença de comorbidades comuns — como obesidade, diabetes, hipertensão e envelhecimento —, esse equilíbrio é perturbado, dando lugar à disfunção endotelial. O aumento do estresse oxidativo gera espécies reativas de oxigênio (ROS) que reagem diretamente com o NO, formando peroxinitrito e reduzindo sua biodisponibilidade. Além disso, as ROS promovem o desacoplamento da enzima NO sintase endotelial, que passa a produzir superóxido em vez de óxido nítrico, aumentando o dano celular e instalando um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Clinicamente, esta disfunção atua como o estágio precursor da aterosclerose e é um preditor robusto de eventos cardiovasculares adversos.

4.2 O déficit na capacidade de reparo endotelial

A regeneração do tecido endotelial é um processo lento, dependendo não apenas da proliferação local, mas também do recrutamento de células progenitoras endoteliais (CPE) derivadas da medula óssea. Estas células circulam no sangue e são atraídas para áreas de lesão ou isquemia, onde promovem a neovascularização através da secreção de fatores angiogênicos. Para um desempenho funcional ideal, as CPE necessitam da cooperação de linfócitos T angiogênicos (células CD3+ CD31+), que exercem um controle parácrino vital. Em pacientes com ICFEp, observa-se uma redução numérica e funcional tanto das CPE quanto dessas

células angiogênicas, o que caracteriza um reparo endotelial cronicamente deficiente e aponta para uma possível via terapêutica futura focada na regeneração vascular.

4.3 Cardiomiócitos: a via NO-GMPc-PKG e o aumento da rigidez

Os cardiomiócitos são diretamente influenciados pela sinalização derivada do endotélio. O NO ativa a via GMPc-PKG, onde a proteína quinase G (PKG) funciona como um freio biológico contra a hipertrofia e a rigidez celular. Na ICFEp, a inflamação sistêmica induzida por comorbidades gera citocinas que aumentam o estresse oxidativo microvascular, interrompendo a via NO-GMPc-PKG nos cardiomiócitos adjacentes.

Esta interrupção leva ao aumento da rigidez passiva e ao relaxamento ativo prejudicado. O principal componente molecular desse processo é a proteína titina, uma estrutura sarcomérica gigante que atua como uma "mola" celular. A PKG é o regulador mais potente da titina. Sua deficiência na ICFEp resulta em hipofosforilação da titina e modificações oxidativas que tornam o miócito excessivamente rígido. De fato, biópsias de pacientes com ICFEp revelam que seus cardiomiócitos são significativamente mais rígidos do que os de pacientes com ICFEr. Além disso, a hipertrofia celular — induzida tanto pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona quanto por mecanismos intrínsecos de mecanotransdução — contribui para o remodelamento concêntrico e desadaptativo característico dessa condição.

4.4 Fibroblastos e a expansão da matriz extracelular

A rigidez do VE na ICFEp não é apenas uma propriedade dos cardiomiócitos, mas também o resultado de alterações massivas na matriz extracelular, especialmente no acúmulo de colágeno fibrilar. Biópsias cardíacas confirmam um aumento substancial da fibrose extracelular nesses pacientes. Fisiologicamente, a fibrose pode ser ainda mais impactante do que a rigidez intrínseca dos miócitos, pois a pressão diastólica final do VE apresenta uma correlação direta com o teor de colágeno tecidual.

Os fibroblastos cardíacos, estimulados por citocinas como o fator transformador de crescimento β (TGF- β) e mediadores derivados do endotélio inflamado, convertem-se em miofibroblastos ativos, que secretam colágeno de forma descontrolada. Este processo é acelerado pela ativação crônica da angiotensina II e da aldosterona, que além de estimularem a fibrose, suprimem a atividade de enzimas responsáveis pela degradação da matriz, como as metaloproteinases.

5. O MOSAICO DAS COMORBIDADES E A CASCATA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é, na sua essência, uma síndrome multissistêmica onde as comorbidades não cardíacas desempenham um papel central e iniciador na patogênese. Diferente da ICFEr,

onde o problema é frequentemente um evento miocárdico direto, na ICfEp, a ativação endotelial inflamatória tem a sua raiz em condições extracardíacas crônicas. Observa-se que, além dos fatores biológicos imutáveis como o sexo feminino e o avanço da idade, a ICfEp está intrinsecamente associada a várias patologias, incluindo a obesidade visceral, o diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial sistêmica, a anemia crônica, a doença renal crônica e a doença pulmonar obstrutiva crônica.

Cada uma destas condições contribui para a instalação de um estado inflamatório sistêmico de baixa intensidade. Estudos de base comunitária demonstraram que pacientes que evoluem para a ICfEp apresentam níveis circulantes significativamente elevados de citocinas pró-inflamatórias potentes, especificamente a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estes biomarcadores inflamatórios não são apenas indicadores de gravidade, mas atuam como preditores de novos eventos de descompensação, reforçando a hipótese de que a inflamação é o elo comum que une a disfunção de múltiplos órgãos ao fenótipo cardíaco da ICfEp.

6. ENVELHECIMENTO E FRAGILIDADE CARDIOVASCULAR

O aumento da prevalência da ICfEp com a idade é um fenômeno biológico bem documentado, afetando ambos os sexos de forma progressiva. O processo de envelhecimento atua como um modificador direto dos mecanismos fisiopatológicos, alterando as propriedades biomecânicas do sistema cardiovascular. Observa-se que a rigidez passiva do ventrículo esquerdo (VE) aumenta linearmente com a idade, sendo este endurecimento miocárdico mais pronunciado e precoce nas mulheres, o que justifica a maior prevalência de disfunção diastólica na população idosa feminina.

6.1 Mecanismos moleculares e senescência celular

No ambiente molecular, o envelhecimento promove um aumento na sinalização da via do fator transformador de crescimento β (TGF- β) concomitante a uma redução na expressão de elastases, o que resulta na acumulação de fibrose intersticial desadaptativa. Adicionalmente, ocorrem alterações epigenéticas e instabilidade genômica que prejudicam o manuseio intracelular do cálcio e elevam o estresse oxidativo mitocondrial, comprometendo o relaxamento ativo dos cardiomiócitos. O sistema vascular também sofre com o tempo: há um incremento na rigidez das grandes artérias e uma redução na capacidade de vasodilatação dependente do endotélio.

A capacidade regenerativa do sistema cardiovascular é igualmente impactada. O número de células progenitoras endoteliais (CPE) e a sua capacidade de migração e proliferação diminuem em indivíduos idosos, um declínio que está diretamente relacionado com os níveis elevados de espécies reativas de oxigênio (ROS) circulantes. Embora o exercício físico seja um potente estímulo para o

recrutamento destas células reparadoras, este efeito encontra-se atenuado na população idosa. Finalmente, o conceito de senescência celular — um estado de paragem irreversível do crescimento — emergiu como um motor da inflamação na ICfEp. Células endoteliais senescentes secretam continuamente mediadores inflamatórios que sinalizam para o sistema imunitário e induzem a senescência em células vizinhas, perpetuando um ciclo vicioso de deterioração tecidual.

7. DIMORFISMO SEXUAL E PARTICULARIDADES DO SEXO FEMININO

A ICfEp apresenta um perfil epidemiológico marcadamente feminino, com mulheres representando entre 50% e 84% dos pacientes em diversos estudos e ensaios clínicos. Embora parte desta predominância possa ser explicada pela maior longevidade feminina, o risco ajustado para idade e outras comorbidades sugere que existem mecanismos biológicos gênero-específicos na origem da doença.

Observa-se um dimorfismo nítido na resposta terapêutica e na fisiopatologia. Por exemplo, análises do ensaio TOPCAT revelaram que mulheres tratadas com espirolactona apresentaram um prognóstico superior ao dos homens sob a mesma terapia. Do ponto de vista estrutural, a disfunção endotelial e a rigidez arterial tendem a ser menos proeminentes nas mulheres, que em contrapartida apresentam uma maior propensão ao desenvolvimento de hipertrofia concêntrica e fibrose miocárdica severa. Esta diferenciação fenotípica reforça a necessidade de abordagens personalizadas que considerem o sexo como uma variável determinante na progressão e no tratamento da ICfEp.

8. SÍNDROME METABÓLICA: UMA CAUSA PATOLÓGICA

A convergência entre obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus constitui o núcleo patogênico da maioria dos casos de ICfEp. A hipertensão arterial atua elevando a pós-carga do VE, o que desencadeia cascatas de sinalização pró-hipertrofica nos cardiomiócitos e induz o remodelamento vascular que resulta na rigidez arterial sistêmica.

A obesidade, por sua vez, funciona como um indutor persistente de sinalização inflamatória sistêmica. O tecido adiposo visceral, infiltrado por macrófagos, secreta citocinas que expandem o volume plasmático e elevam as pressões de enchimento diastólico do VE. Além do impacto hemodinâmico, a infiltração adiposa ocorre também no músculo esquelético periférico, o que limita diretamente a capacidade de exercício e reduz o VO₂ máximo. O diabetes mellitus agrava este cenário através do estresse oxidativo crônico, que induz disfunção microvascular e isquemia miocárdica subclínica, além de promover o comprometimento da função renal, contribuindo para estados de sobrecarga volêmica refratária.

9. DEFICIÊNCIA DE FERRO E ANEMIA: O DÉFICIT BIOENERGÉTICO

A anemia e, sobretudo, a deficiência de ferro (mesmo sem anemia) são preditores robustos de mortalidade na ICFEp. O ferro é um elemento essencial para o metabolismo mitocondrial em tecidos de alta demanda energética, como o coração e a musculatura esquelética. Na insuficiência cardíaca, a deficiência de ferro resulta de uma interação entre má absorção nutricional, inflamação crônica e perdas sanguíneas. Esta carência afeta drasticamente a capacidade funcional do paciente. A evidência clínica demonstra que a reposição intravenosa de ferro promove melhorias significativas nos sintomas, na qualidade de vida e na redução das hospitalizações, sugerindo que a restauração da função mitocondrial é um pilar vital no manejo da ICFEp.

10. ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO: DA SUSPEITA À IDENTIFICAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico da ICFEp é intrinsecamente desafiador devido à falta de sinais patognomônicos únicos. Ele exige a presença de sintomas sugestivos, com ou sem sinais físicos evidentes, confirmados por anomalias estruturais ou funcionais e níveis elevados de peptídeos natriuréticos.

10.1 Propedêutica e diagnóstico diferencial

O sintoma cardinal da ICFEp é a dispneia, manifestada como falta de ar, ortopneia ou dispneia paroxística noturna. Contudo, a precisão diagnóstica baseada apenas em sintomas é limitada, uma vez que a maioria dos pacientes são idosos e portadores de múltiplas comorbidades que mimetizam a IC, como a obesidade e doenças pulmonares. É importante que o clínico realize uma investigação rigorosa para determinar se a origem da dispneia é cardíaca ou respiratória. Vale ressaltar que os sinais e sintomas clássicos de congestão são idênticos na ICFe e na ICFEp, impossibilitando a distinção fenotípica sem o auxílio de exames de imagem.

11. FERRAMENTAS COMPLEMENTARES INICIAIS: ECG, IMAGEM E ULTRASSOM

A avaliação inicial deve incluir obrigatoriamente o eletrocardiograma (ECG), uma vez que resultados normais são extremamente raros na ICFEp. O ECG fornece pistas cruciais sobre a etiologia, revelando sinais de hipertrofia ventricular esquerda (sobrecarga sistólica), alterações de isquemia miocárdica (ondas Q ou alterações de ST-T) e arritmias frequentes, como a fibrilação atrial.

A radiografia de tórax atua como suporte para identificar cardiomegalia e sinais de congestão pulmonar, servindo também para excluir patologias pulmonares primárias. Emergindo como uma ferramenta de alta acuidade, a ultrassonografia pulmonar permite a detecção de linhas B, que estão diretamente associadas à congestão alveolar e possuem um valor prognóstico significativo, correlacionando-se com o risco de resultados adversos e reinternações.

12. PAPEL DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS E O DESAFIO DA FENOTIPAGEM BIOQUÍMICA

A utilização dos peptídeos natriuréticos — especificamente o BNP e o NT-proBNP — se consolidou como uma recomendação de classe mundial para a triagem e exclusão do diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com sintomas sugestivos. Entretanto, na ICFEp, a interpretação desses biomarcadores exige um discernimento clínico apurado, uma vez que diversas condições clínicas podem elevar ou, paradoxalmente, suprimir seus níveis séricos, gerando incertezas diagnósticas.

Os níveis de peptídeos natriuréticos sofrem influência de variáveis agudas e crônicas. No cenário agudo, condições como síndromes coronarianas, arritmias atriais ou ventriculares, embolia pulmonar, sepse e lesão renal aguda podem elevar significativamente essas moléculas. Cronicamente, o envelhecimento, a doença renal crônica e a fibrilação atrial persistente mantêm níveis elevados de NP, mesmo em corações com função preservada. Um ponto de extrema relevância é o impacto da obesidade: pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam frequentemente níveis de NT-proBNP desproporcionalmente baixos, o que pode levar a um falso descarte do diagnóstico de ICFEp. Fisiologicamente, isso ocorre devido à elevada expressão de receptores de depuração (receptores C) no tecido adiposo, que degradam os peptídeos natriuréticos de forma acelerada.

As diretrizes estabelecem limites superiores de normalidade (35 pg/mL para o BNP e 125 pg/mL para o NT-proBNP no contexto não agudo), que possuem um valor preditivo negativo extremamente elevado (0,94 a 0,98). Porém, é importante observar que pacientes com ICFEp em classes funcionais leves (NYHA I-II) podem não apresentar elevações marcantes, e seus níveis de NP são invariavelmente inferiores aos observados em pacientes com ICFEr para a mesma gravidade sintomática. Nestes casos, o escore HFA-PEFF sugere a utilização de limiares mais elevados para a confirmação diagnóstica. Além dos NP clássicos, novos biomarcadores como o receptor ST2 solúvel, galectina-3, GDF-15 e o antígeno CA125 têm demonstrado valor prognóstico incremental, permitindo a detecção de fibrose e inflamação independentemente da fração de ejeção.

13. ECOCARDIOGRAFIA: DO MAPEAMENTO MORFOLÓGICO À FUNÇÃO DIASTÓLICA

A ecocardiografia constitui o pilar central e obrigatório na investigação da ICFEp, provendo dados funcionais e estruturais que permitem a caracterização pormenorizada do fenótipo cardiovascular. O protocolo ecocardiográfico deve ser rigorosamente padronizado, iniciando pela determinação precisa da FEVE (idealmente via métodos biplanos ou tridimensionais) para confirmar a preservação da função sistólica.

A avaliação estrutural foca no registro de remodelamento concêntrico ou hipertrofia ventricular esquerda (HVE), parâmetros que, embora não exclusivos, elevam a probabilidade diagnóstica de ICFEp. O aumento do volume do átrio esquerdo, após a exclusão de valvulopatias primárias, atua como um biomarcador morfológico de pressões de enchimento cronicamente elevadas. A próxima etapa exige a estimativa hemodinâmica indireta da pressão de enchimento ventricular esquerda, utilizando métricas de Doppler como a velocidade de influxo mitral diastólico (relação E/A) e a velocidade diastólica anular mitral (e').

A relação E/e' é o primeiro e mais importante passo na avaliação da função diastólica: um índice E/e' médio ≥ 15 em repouso identifica com alta acurácia pacientes com pressão capilar pulmonar média elevada, validando o diagnóstico de ICFEp. Valores intermediários (9 a 14) são menos sensíveis e exigem a integração de outras variáveis, como a velocidade da regurgitação tricúspide, para aumentar a precisão diagnóstica. Emergindo como uma fronteira tecnológica, a ecocardiografia assistida por inteligência artificial promete automatizar essas métricas, reduzindo a variabilidade entre examinadores e facilitando a triagem precoce. Em casos de diagnóstico persistente de dúvida, a ressonância magnética cardíaca (RMC) oferece uma caracterização tecidual superior, embora sua disponibilidade na prática clínica ainda seja uma barreira logística considerável.

14. ALGORITMOS DE PONTUAÇÃO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO (H2FPEF E HFA-PEFF)

Para simplificar a complexidade diagnóstica, foram propostos dois sistemas de pontuação validados: o H2FPEF e o HFA-PEFF. O escore H2FPEF baseia-se primordialmente em características clínicas e comorbidades do paciente, enquanto o sistema HFA-PEFF apoia-se em parâmetros estruturais e funcionais obtidos por ecocardiografia e níveis de peptídeos natriuréticos.

Estudos de validação demonstram que ambos são ferramentas confiáveis, correlacionando-se com a disfunção diastólica, a redução do débito cardíaco e a intolerância ao exercício. No entanto, observa-se que esses escores podem apresentar resultados discordantes em subgrupos específicos de pacientes com dispneia de origem indeterminada, o que reforça a necessidade de uma investigação sequencial e multimodal quando as pontuações iniciais não atingem limiares definitivos.

15. TESTE DE ESTRESSE DIASTÓLICO E HEMODINÂMICA INVASIVA

Quando a avaliação clínica, bioquímica e ecocardiográfica em repouso falha em prover um diagnóstico conclusivo, o clínico deve recorrer a testes confirmatórios adicionais. O teste de estresse diastólico, realizado via ecocardiografia ergométrica, visa desmascarar disfunções que só se manifestam sob carga hemodinâmica.

Neste exame de esforço submáximo, monitora-se a elevação da relação E/e' e da pressão sistólica da artéria pulmonar (via velocidade da regurgitação tricúspide). Uma relação $E/e' \geq 15$ no pico do estresse ou uma velocidade de regurgitação tricúspide $> 3,4$ m/s confirmam o diagnóstico de ICFEp. Além disso, a ausência de um incremento adequado do débito cardíaco durante o exercício é um sinal patognomônico de reserva cardiovascular esgotada.

Como última linha de investigação, recomenda-se o cateterismo cardíaco direito quando os dados não invasivos permanecem inconclusivos ou quando a conduta terapêutica depende criticamente da validação hemodinâmica. O diagnóstico é estabelecido se a pressão de oclusão capilar pulmonar for ≥ 15 mmHg ou a pressão diastólica final do VE for ≥ 16 mmHg em repouso. Se estas pressões estiverem normais em repouso, a medida deve ser repetida durante o exercício invasivo, onde uma pressão capilar ≥ 25 mmHg confirma definitivamente a ICFEp. Vale ressaltar que este procedimento envolve riscos e pode ser afetado por oscilações respiratórias, devendo ser reservado para casos selecionados.

16. MÉTODOS DE TRATAMENTO E ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

A gestão clínica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) constitui um dos maiores desafios da medicina cardiovascular contemporânea, exigindo uma abordagem que transcende o simples controle sintomático. Com base nas diretrizes rigorosas estabelecidas pela *American Heart Association* (AHA), pelo *American College of Cardiology* (ACC) e pela *European Society of Cardiology* (ESC), o tratamento deve ser estruturado de forma complexa e altamente individualizada, reconhecendo que a ICFEp não é uma doença monolítica, mas um conjunto de fenótipos que requerem intervenções específicas para cada paciente.

Diferente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), onde existem terapias de bloqueio neuro-hormonal com impacto drástico e universal na mortalidade, na ICFEp a estratégia terapêutica foca-se em três pilares fundamentais: o alívio da congestão, o controle rigoroso das patologias coexistentes e a modificação profunda do estilo de vida para atenuar o estado inflamatório sistêmico.

17. INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS E O DESAFIO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

Um dos aspectos mais críticos da ICFEp é a ausência histórica de terapias que demonstrem uma melhoria tão dramática nos resultados clínicos quanto as observadas na ICFEr. Este cenário deve-se à heterogeneidade da doença e ao fato de o dano miocárdico na ICFEp ser mediado por uma cascata inflamatória microvascular, e não apenas por uma falência de bomba macroscópica. Atualmente, o manejo farmacológico baseia-se na personalização terapêutica e no tratamento agressivo das comorbidades subjacentes, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a obesidade visceral.

17.1 Gestão volêmica e modulação da pós-carga

O uso de diuréticos permanece como a base para o controle da retenção de líquidos e da congestão sistêmica. Estes agentes, sejam diuréticos de alça (furosemida) ou tiazídicos, atuam na redução da volemia intravascular e intersticial, aliviando os sintomas de dispneia e os edemas periféricos que tanto comprometem a qualidade de vida do paciente.

No âmbito do controle pressórico e da redução da sobrecarga ventricular, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são frequentemente prescritos. Estes medicamentos promovem a vasodilatação e reduzem a pressão arterial, mitigando a sinalização pró-hipertrófica, possivelmente auxiliando no retardamento da remodelação ventricular desadaptativa. Complementarmente, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM), como a espironolactona e a eplerenona, desempenham um papel importante na redução da retenção hidrossalina e no combate à fibrose miocárdica intersticial, embora a sua eficácia em termos de redução de mortalidade universal na ICFEp ainda apresente variações regionais significativas.

17.2 Bloqueio beta-adrenérgico e inotrópicos

Os betabloqueadores, especificamente o carvedilol e o metoprolol, são prescritos com o intuito de reduzir a frequência cardíaca e prolongar o tempo de enchimento diastólico, o que teoricamente beneficia o ventrículo rígido da ICFEp. Porém, sua utilização deve ser cautelosa para evitar a exacerbação da incompetência cronotrópica. Por outro lado, a utilização de agentes inotrópicos como a digoxina é limitada neste cenário, sendo reservada para casos muito específicos devido ao risco elevado de efeitos secundários e arritmias num coração com pressões de enchimento já elevadas.

17.3 Novas fronteiras: iSGLT2 e finerenona

Recentemente, a introdução dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) revolucionou o manejo da ICFEp. Estes agentes demonstraram, de forma robusta, a capacidade de reduzir as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular, tornando-se a primeira classe de medicamentos com indicação de classe IA para esta população. Adicionalmente, o papel emergente da finerenona (ARM não-esteroidal) em pacientes com frações de ejeção preservadas ou levemente reduzidas sinaliza uma nova era de tratamento focado na proteção multiorgânica.

18. MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA E REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR

A mudança de paradigma comportamental é tão relevante quanto a farmacoterapia no manejo da ICFEp. Estes pacientes devem ser inseridos em programas de reabilitação que promovam a perda de peso sustentada e o aumento da

capacidade funcional, uma vez que a adiposidade visceral é uma das bases da inflamação cardíaca.

18.1 Estratégias nutricionais e restrição de sódio

A adoção de padrões alimentares como a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) é altamente recomendada. Este regime foca-se na ingestão de frutas, vegetais, grãos integrais e proteínas magras, com uma redução drástica no consumo de gorduras saturadas e sódio. A restrição rigorosa de sal é fundamental para prevenir a sobrecarga volêmica aguda, comum na fisiologia restritiva da ICfEp. Além disso, a monitorização constante da ingestão hídrica é essencial em pacientes que já manifestam sinais de falência diastólica avançada.

18.2 Atividade física e cessação de hábitos nocivos

A prática regular de exercícios aeróbicos, como a caminhada, natação ou ciclismo, é essencial para melhorar a reserva cardiovascular e a eficiência periférica do músculo esquelético. Estes tipos de treino devem ser personalizados e supervisionados para garantir a segurança e a progressão da carga. Paralelamente, a cessação do tabagismo e a limitação severa do consumo de álcool são obrigatórias, uma vez que o álcool deteriora a função hepática, agrava edemas e exerce toxicidade direta sobre o miocárdio, acelerando a progressão da insuficiência cardíaca.

19. UM NOVO PARADIGMA DE PRECISÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp), portanto, não deve ser encarada como uma forma benigna de IC, mas como uma síndrome multissistêmica complexa com um prognóstico tão reservado quanto o da ICfEr. A transição de um diagnóstico puramente reativo para uma estratégia proativa, baseada em biomarcadores sensíveis, ecocardiografia assistida por inteligência artificial e escores de precisão, é a única via capaz de reduzir a carga global de hospitalizações.

O futuro do tratamento reside na integração harmônica entre novos agentes farmacológicos (como os iSGLT2), o controle rigoroso das comorbidades metabólicas e uma vigilância clínica constante. Somente com uma estratégia personalizada, centrada no fenótipo específico de cada paciente e fundamentada em evidências atuais, será possível transformar a trajetória de declínio funcional destes indivíduos numa jornada de estabilidade e melhoria na qualidade de vida.

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, Koepp 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, Koepp 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, Antoniadis 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-Illés 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. Upadhyaya 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.