



• U • C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS SOFIA PEREIRA APARÍCIO MARTINS

***Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada***

***Nova síndrome geriátrica?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO

DR. HUGO CLEMENTE

FEVEREIRO 2019

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AHA/ACC/HFSA** – *American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America*

**ARAI** – antagonista do recetor da angiotensina II

**BB** – bloqueador  $\beta$  adrenérgico

**BCC** – bloqueador dos canais de cálcio

**BNP** – péptido natriurético tipo B

**TRC** – terapia de ressincronização cardíaca

**DAC** – doença arterial coronária

**DM** – diabetes *mellitus*

**DPOC** – doença pulmonar obstrutiva crónica

**DRC** – doença renal crónica

**ECG** – eletrocardiograma

**ESC** – *European Society of Cardiology*

**FA** – fibrilhação auricular

**FEVE** – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

**GMPc** – monofosfato cíclico de guanosina

**HTA** – hipertensão arterial

**IC** – insuficiência cardíaca

**ICFEP** – insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

**ICFER** – insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

**IECA** – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

**IL-6** – interleucina-6

**NO** – óxido nítrico

**NT-proBNP** – porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

**PKG** – proteína cinase G

**ROS** – espécies reativas de oxigénio

**RCT** – estudo randomizado controlado

**TA** – tensão arterial

**TGF- $\beta$**  – fator de transformação do crescimento  $\beta$

**TNF- $\alpha$**  – fator de necrose tumoral  $\alpha$

**VO<sub>2</sub> max** – volume máximo de oxigénio

**TM6m** – teste da marcha de 6 minutos

## RESUMO

A insuficiência cardíaca é a causa mais frequente de hospitalização na população geriátrica, sendo a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada o tipo de insuficiência cardíaca mais comum no idoso.

A disfunção diastólica foi no passado encarada como a base fisiopatológica desta condição, que é atualmente considerada uma síndrome complexa, multifatorial, na qual intervêm mecanismos cardíacos e não cardíacos. Um novo paradigma baseado no estado inflamatório induzido por comorbidades e pelo próprio processo de envelhecimento tem sido proposto para explicar a origem desta síndrome. No entanto, apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o seu tratamento continua por estabelecer e a abordagem destes doentes consiste na terapêutica diurética para controlo sintomático e na otimização das suas comorbidades. À semelhança de outras formas de insuficiência cardíaca, a inibição neuro-hormonal do eixo renina-angiotensina parecia tratar-se de um alvo interessante na abordagem destes doentes, o que não foi confirmado na maioria dos estudos realizados com estes fármacos. Novos alvos terapêuticos têm sido investigados, persistindo, contudo, a ausência de um tratamento modificador de prognóstico. No que concerne à terapêutica não farmacológica, a prática de exercício físico é considerada uma abordagem relevante nestes doentes.

Refletindo a prevalência desta patologia de origem multifatorial na idade geriátrica, o seu impacto na qualidade de vida e o declínio funcional associado, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada poderá ser considerada uma nova síndrome geriátrica.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; Idoso; Fisiopatologia; Tratamento

## ABSTRACT

Heart failure is the most frequent cause of hospitalization in the geriatric population, being heart failure with preserved ejection fraction the most common type of heart failure in the elderly.

Diastolic dysfunction has been considered in the past the physiopathological basis of this condition, that is now considered a complex and multifactorial syndrome in which cardiac and non-cardiac mechanisms take part. A new paradigm based on an inflammatory state driven by comorbidities and aging itself has been proposed to explain the origin of this syndrome. However, despite advances in the understanding of physiopathology of heart failure with preserved ejection fraction, its treatment remains to be established and the management of these patients consists in diuretic therapy for symptomatic relief and in the optimization of their comorbidities. As in other forms of heart failure, the neurohormonal inhibition of the renin-angiotensin axis appeared to be an interesting target in the approach to these patients, which was not confirmed by most of the studies performed with these drugs. New therapeutic targets have been investigated, but the absence of prognosis-modifying treatment persists. Regarding non-pharmacological treatment, the practice of physical exercise is considered a relevant approach to these patients.

Reflecting the prevalence of this multifactorial disease in the geriatric population, the impact on the quality of life and associated functional decline, heart failure with preserved ejection fraction may be considered a new geriatric syndrome.

**Keywords:** Heart failure with preserved ejection fraction; Elderly; Physiopathology; Treatment

# ÍNDICE

<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>7</b>
<b>ICFEP NO IDOSO</b>	<b>9</b>
DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO	8
EPIDEMIOLOGIA	9
FISIOPATOLOGIA	10
Disfunção diastólica	10
Disfunção sistólica	12
Incompetência cronotrópica	12
Disfunção auricular esquerda e fibrilhação auricular	13
Disfunção do coração direito	13
Outras anomalias cardiovasculares	13
Comorbilidades e inflamação	14
Fatores periféricos	15
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	16
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina / Antagonistas do recetor da angiotensina II	16
Bloqueadores $\beta$ adrenérgicos	17
Antagonistas da aldosterona	18
Bloqueadores dos canais de cálcio	18
Diuréticos	19
Estatinas	20
Nitratos	21
Sildenafil	22
Ivabradina	22
Digoxina	22
Estimuladores da guanilato ciclase solúvel	23
Inibidores da neprilisina	24

Otimização das comorbilidades	24
<b>TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO</b>	<b>25</b>
Exercício Físico	25
Nutrição	26
Restrição calórica	26
Nitratos inorgânicos	27
Restrição salina	28
Dispositivos	28
<b>PREVENÇÃO</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSÃO – ICPEP COMO SÍNDROME GERIÁTRICA?</b>	<b>30</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>32</b>

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade a nível mundial [1] e, neste âmbito, a insuficiência cardíaca (IC) não é exceção, sendo uma síndrome clínica associada a elevada mortalidade e morbidade. Estima-se que o número de indivíduos com IC irá aumentar consideravelmente nas próximas décadas, devido essencialmente ao marcado envelhecimento das sociedades. Assim, e tendo em conta que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a forma mais comum de IC em doentes com idade superior a 65 anos [2], esta patologia é encarada como um problema de saúde global de importância crescente [3]. Os episódios de descompensação da IC são uma causa muito frequente de hospitalização, correspondendo a 1-4% do total de internamentos nos países desenvolvidos [4], sendo mesmo a principal causa de admissão hospitalar, se considerarmos apenas os indivíduos com idade superior a 65 anos [5].

Apesar dos avanços alcançados na terapêutica da IC, a mortalidade associada a esta patologia continua muito elevada [6]. Contrariamente ao que sucede com a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), cujo prognóstico tem vindo a sofrer alterações devido ao leque de opções de tratamento disponível, a ICFEP continua a ser considerada a principal área carenciada da medicina cardiovascular [7], não havendo evidência até ao momento de um tratamento modificador de prognóstico.

Deste modo, a ICFEP é uma patologia de relevo na idade geriátrica, para a qual urge alcançar uma maior compreensão da sua fisiopatologia de forma a que possam ser delineadas estratégias adequadas ao seu tratamento e prevenção.

Neste sentido, o objetivo primordial deste trabalho consistiu em rever os mecanismos fisiopatológicos e terapêuticos da ICFEP no doente idoso, perspetivando a possível integração da ICFEP como uma síndrome geriátrica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos científicos originais, meta-análises e revisões publicados entre 2010 e 2018 utilizando as bases de dados *PubMed* e *Science Direct*, nas línguas portuguesa e inglesa. As palavras-chave utilizadas foram “*heart failure with preserved ejection fraction AND elderly*”. Os artigos foram selecionados após leitura do respetivo resumo. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa na bibliografia referenciada nos artigos identificados.

## ICFEP NO IDOSO

### DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

A ICFEP é, segundo as recomendações para o diagnóstico e tratamento da IC aguda e crônica da *European Society of Cardiology* (ESC) publicadas em 2016, uma síndrome clínica caracterizada pela presença de sintomas (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tolerância reduzida ao esforço e astenia) bem como sinais (ingurgitamento jugular, refluxo hepatojugular, fervores pulmonares e edemas periféricos) típicos de IC acompanhados por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) igual ou superior a 50% [8]. Devem também estar presentes níveis elevados de peptídeos natriuréticos, tais como peptídeo natriurético tipo B (BNP)  $\geq 35$  pg/mL e/ou porção N-terminal do péptideo natriurético tipo B (NT-proBNP)  $\geq 125$  pg/mL e pelo menos um critério adicional: evidência de alteração estrutural (índice de volume auricular esquerdo (IVAE)  $> 34$  mL/m<sup>2</sup> ou um índice de massa ventricular esquerda (IMVE)  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> nos homens e  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> nas mulheres) e/ou funcional (disfunção diastólica, representada por  $E/e' \geq 13$  e  $e'$  septal e da parede lateral médio  $< 9$  cm/s) [8]. Em caso de dúvida e para confirmar o diagnóstico, pode ser efetuado um teste de sobrecarga ou determinação invasiva das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo [8].

As recomendações da *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) para a IC publicadas em 2013 vão de encontro às orientações europeias, definindo como critérios diagnósticos de ICFEP: sinais ou sintomas de IC, evidência de FEVE normal e disfunção diastólica determinada por Doppler ou cateterismo cardíaco [9]. Adicionalmente, os autores referem que o diagnóstico de ICFEP é particularmente desafiante, por implicar a exclusão de causas não cardíacas que justifiquem o quadro clínico [9]. No que diz respeito ao doseamento dos peptídeos natriuréticos, na atualização de 2017 destas recomendações a sua utilidade é já reconhecida para suporte ou exclusão do diagnóstico de IC [10].

O diagnóstico de ICFEP no idoso pode ser particularmente difícil. Os sintomas e sinais de IC não são suficientemente específicos, sendo por isso necessário, para além de uma completa anamnese e exame objetivo, a realização de exames complementares de diagnóstico como radiografia do tórax, eletrocardiograma (ECG), ecocardiografia e estudos analíticos que permitam não só apoiar o diagnóstico, mas também a exclusão de outras patologias que cursem com sintomatologia semelhante [11]. Por exemplo, a dispneia de esforço, um dos sintomas cardinais de IC, é muito comum no idoso podendo ser explicada pelo normal processo de envelhecimento ou estar ainda relacionada com outras causas

cardíacas e não cardíacas. De facto, diversas comorbilidades frequentes no doente idoso como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), insuficiência venosa crónica, obesidade e anemia podem confundir o diagnóstico, ao mimetizarem o quadro clínico de IC [12]. Por outro lado, a ICFEP pode manifestar-se nesta faixa etária por sintomas inespecíficos tais como confusão, tonturas ou síncope [11]. No que diz respeito ao doseamento dos peptídeos natriuréticos importa realçar que, apesar de útil no diagnóstico de ICFEP, este marcador aumenta naturalmente com o envelhecimento independentemente da função cardíaca, sendo ainda superior no sexo feminino e também na presença de comorbilidades frequentes no idoso tais como doença renal crónica (DRC), obesidade e fibrilhação auricular (FA) [8, 13]. Desta forma, o valor diagnóstico dos peptídeos natriuréticos na população geriátrica é reduzido [13].

## EPIDEMIOLOGIA

A IC, uma patologia com elevada morbidade e mortalidade, apresenta uma prevalência mundial aproximada de 1-3% na população adulta, independentemente da idade [14]. Quando consideramos os indivíduos com idade superior a 65 anos, a prevalência ascende para 6-10% [5]. Em Portugal, a prevalência de IC foi estimada, no estudo EPICA (1998-2000), em 4,36% [15]. No que diz respeito à população geriátrica, o mesmo estudo estimou a prevalência de 7,63% para indivíduos com idades compreendidas entre 60-69 anos, 12,67% para idades entre 70-79 anos e 16,14% para os idosos com idade superior a 80 anos [15]. Todavia, tendo em conta as alterações demográficas associadas ao envelhecimento, a prevalência global desta síndrome será hoje previsivelmente superior. De facto, as projeções mundiais mais recentes apontam para um aumento da prevalência da IC em 25% até 2030 [5] e em Portugal continental estima-se um aumento aproximado de 30% em 2035 e de 33% em 2060, assumindo a manutenção das práticas clínicas atuais [16].

A ICFEP é hoje responsável por aproximadamente 50% dos casos de IC [11]. A sua prevalência aumenta com a idade, sendo, na população geriátrica, a forma mais comum de IC [17]. A incidência anual de ICFEP duplica a cada década após os 65 anos de idade [17], atingindo a quase totalidade dos doentes com IC e idade igual ou superior a 90 anos [13]. No que diz respeito à distribuição por sexo, a maioria dos estudos documenta um predomínio no sexo feminino na proporção de 2:1 [18].

Contrariamente ao que acontece com a ICFER, a prevalência da ICFEP está a aumentar a um ritmo de cerca de 10% por década [1]. Não obstante, o seu prognóstico não tem sofrido alterações. A maioria dos estudos recentes aponta para uma mortalidade da ICFEP

semelhante à da ICFER, sendo que a mortalidade a um ano varia entre 20 e 29% e aos 5 anos pelo menos metade dos doentes já terá falecido (53-74%) [14]. No que concerne à mortalidade intra-hospitalar, esta varia entre 2,4 e 4,9%, com prognóstico sombrio após internamento por descompensação da ICFEP: um terço dos doentes é reinternado ou vem a falecer nos 90 dias que se sucedem à alta hospitalar [12,14]. O risco de morte nos doentes com ICFEP está diretamente relacionado com o número de comorbilidades [14,19] e tal como acontece com a ICFER a maioria (60-70%) é de etiologia cardiovascular [20]. No entanto, nestes doentes as causas não cardiovasculares de mortalidade e hospitalização são comuns [14,20].

## FISIOPATOLOGIA

A ICFEP foi tradicionalmente referida durante várias décadas como “IC diastólica”, no entanto, trabalhos realizados nos últimos anos permitiram reconhecer a ICFEP como uma síndrome causada não apenas por uma disfunção diastólica, mas sim como uma síndrome heterogénea e complexa, de origem multifatorial. Não obstante a importância dos restantes fatores fisiopatológicos, a disfunção diastólica assume um papel fulcral estando presente em 69% destes doentes [21]. De facto, na etiopatogenia desta patologia vários mecanismos se interligam e o envelhecimento parece ter um papel preponderante [1,12].

Entre os principais mecanismos fisiopatológicos destacam-se: disfunção diastólica, disfunção sistólica, incompetência cronotrópica, disfunção auricular esquerda e fibrilhação auricular, disfunção do coração direito, assim como outras anomalias cardiovasculares, presença de comorbilidades e inflamação e ainda fatores periféricos.

### **Disfunção diastólica**

A disfunção diastólica é definida como a incapacidade de enchimento de um volume ventricular adequado (*preload*) com pressões aceitáveis [1]. Os doentes com ICFEP exibem, em repouso, uma relação pressão-volume aumentada durante a diástole assim como um maior tempo de relaxamento, o que sugere aumento da rigidez ventricular [3]. Para além destes, outros mecanismos anormais foram identificados tais como: modificação da cinética longitudinal do anel mitral e da rotação reversa (*untwisting*) do ventrículo esquerdo durante a diástole inicial [1,3]. Estas alterações são mais pronunciadas durante o exercício físico, no qual o enchimento ventricular esquerdo é conseguido à custa de altas pressões na aurícula esquerda [3].

De facto, a importância da disfunção diastólica na ICDEF foi confirmada pela maioria dos estudos hemodinâmicos invasivos e não invasivos, que demonstraram um aumento da rigidez ventricular na diástole passiva e uma diminuição do relaxamento ativo do ventrículo esquerdo [22].

A ICDEF foi considerada durante vários anos o resultado da remodelação cardíaca, nomeadamente da hipertrofia ventricular, associada ao envelhecimento e à hipertensão arterial (HTA) [23]. No entanto, com a evolução do eco-Doppler foi possível verificar em estudos populacionais que muitos dos indivíduos com ICDEF apresentam remodelação concêntrica sem hipertrofia ou mesmo ventrículos de massa e dimensão normais [1]. Com efeito, uma análise realizada com base no estudo I-PRESERVE (*irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction study*) demonstrou que apenas 29% dos doentes com ICDEF apresentavam hipertrofia ventricular esquerda [21].

O envelhecimento parece ter um papel importante na deterioração da função diastólica, sendo a fibrose intersticial um marco do envelhecimento cardíaco e um importante fator na rigidez miocárdica, condicionando diminuição da complacência cardíaca. [24]. Com o envelhecimento há uma transformação fenotípica dos fibroblastos, células responsáveis pela composição da matriz extracelular, em miofibroblastos, o que conduz ao aumento na fração de colagénio, nomeadamente um aumento da expressão de colagénio tipo 1, bem como um aumento das ligações cruzadas entre moléculas de colagénio [1,19]. Esta alteração fenotípica leva ainda a um desequilíbrio na relação entre as metaloproteinases da matriz e os seus inibidores, o que contribui para a acumulação de matriz extracelular [17,24]. Este processo parece ser conduzido por vários mediadores como o fator de transformação do crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), entre outros [19]. Adicionalmente, o stress oxidativo, outro fator importante relacionado com o envelhecimento, é igualmente responsável pelo aumento dos níveis de TGF- $\beta$ , o que contribui para o estado pró-fibrótico a nível cardíaco [24].

Para além das alterações a nível da matriz extracelular são também encontradas alterações estruturais a nível dos próprios cardiomiócitos. Nos doentes com ICDEF os cardiomiócitos são mais espessos e menos alongados que na ICDEF [1,19]. Adicionalmente, a titina, hoje reconhecida como uma molécula central na rigidez diastólica passiva, apresenta-se na sua forma hipofosforilada, o que contribui para o aumento da tensão de repouso dos cardiomiócitos e assim para a disfunção diastólica observada nos doentes com ICDEF [7,24]. Esta hipofosforilação deve-se à diminuição da atividade da proteína cinase G (PKG), que pode ser explicada pelo aumento do stress oxidativo [1,19,24]. O envelhecimento foi ainda associado a alterações no relaxamento diastólico ativo, por alteração no funcionamento da bomba  $Ca^{2+}$ -ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA), prolongando o tempo de relaxamento ventricular [7,17].

## **Disfunção sistólica**

A ICFEP não é apenas produto da disfunção diastólica, há também um componente de disfunção sistólica ainda que o valor da FEVE permaneça dentro de valores considerados normais. De facto, a FEVE preservada é um indicador fraco da contratilidade cardíaca indicando apenas que a *performance* cardíaca se mantém compensada podendo existir concomitantemente disfunção sistólica [3,22].

A presença de anormalidades, ainda que subtis, ao nível da função sistólica nos doentes com ICFEP é já conhecida. Utilizando a ecografia com *speckle tracking*, foi possível avaliar, de forma detalhada, a alteração da contratilidade miocárdica. A diminuição da deformação (*strain*) longitudinal do ventrículo esquerdo encontra-se presente num número elevado de doentes [3], com valor prognóstico importante a nível da mortalidade [25].

Esta disfunção sistólica encontrada nos doentes com ICFEP em repouso tem consequências dramáticas durante períodos de *stress*. Não obstante a FEVE preservada em repouso, durante os períodos de *stress* não há melhoria da FEVE, o que pode ser explicado por uma incapacidade de reduzir o volume das câmaras cardíacas para um volume sistólico final adequado [1]. Assim, uma diminuição do volume sistólico de ejeção associado a uma incompetência cronotrópica leva a uma importante diminuição do débito cardíaco durante o exercício físico nos doentes com ICFEP [1].

## **Incompetência cronotrópica**

A incompetência cronotrópica é definida como a incapacidade de aumentar adequadamente a frequência cardíaca em resposta a uma situação de maior demanda como o exercício físico [11]. Esta diminuição da reserva cronotrópica está presente nos doentes com ICFEP mesmo quando este parâmetro é ajustado à idade, sendo a alteração mais frequentemente identificada nos doentes durante o exercício físico [17,22]. Uma vez que os níveis de catecolaminas durante o exercício são semelhantes nos doentes com ICFEP e em indivíduos saudáveis, foi sugerido que a incompetência cronotrópica se deveria a um défice na estimulação  $\beta$ -adrenérgica [22], porém o mecanismo não está ainda totalmente esclarecido.

## **Disfunção auricular esquerda e fibrilhação auricular**

A disfunção auricular esquerda é um fator importante na evolução da ICFEP. De facto, a aurícula esquerda é exposta, durante a diástole, às pressões do ventrículo esquerdo sendo por isso a sua remodelação, reflexo da pressão ventricular ao longo do tempo.

Em pessoas saudáveis aproximadamente 80% do enchimento ventricular esquerdo dá-se durante a diástole inicial e os restantes 20% ocorrem à custa da contração auricular [1]. Nos doentes com ICFEP, há evidência de que a contribuição da contração auricular no enchimento ventricular será superior [3]. Com o decorrer da doença, irá ocorrer uma dilatação auricular progressiva com diminuição da reserva contrátil auricular o que terá consequências importantes particularmente em situações de *stress* [1]. A FA é por isso muito mal tolerada em doentes com ICFEP e comparativamente aos doentes em ritmo sinusal, os doentes com FA têm menor capacidade de exercício, maior disfunção ventricular direita e maior mortalidade [1].

Este facto é particularmente importante dado que a FA é comum na IC, uma vez que a própria IC predispõe à ocorrência de FA, ambas são patologias relacionadas com o envelhecimento e apresentam fatores fisiopatológicos comuns [3].

## **Disfunção do coração direito**

A disfunção do coração direito é comum nos doentes com ICFEP e pode ser explicada por um aumento da rigidez do ventrículo esquerdo e pela interdependência ventricular, bem como pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar [3].

A hipertensão pulmonar está muitas vezes presente nos doentes com ICFEP, particularmente durante o exercício físico, estando relacionada com um pior prognóstico. Um aumento de 10 mmHg na pressão pulmonar está associado a uma elevação de 28% na mortalidade a 3 anos [1]. A hipertensão pulmonar não está apenas associada a um aumento da pressão na aurícula esquerda, na sua génese participa igualmente o envelhecimento, assim como o aumento da rigidez vascular a ele associado [1,17]. A DPOC, uma comorbilidade frequente na população geriátrica e em doentes com ICFEP, pode ser também um fator contributivo para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar [1].

## **Outras anomalias cardiovasculares**

A rigidez vascular aumenta com a idade, sendo exacerbada por comorbilidades como a HTA, obesidade, diabetes *mellitus* (DM) e DRC [17]. Nos doentes com ICFEP, esta anomalia

leva a que pequenas alterações no volume de enchimento do ventrículo esquerdo conduzam a variações importantes na tensão arterial (TA), aumentando significativamente o trabalho cardíaco [17]. A rigidez vascular, responsável por uma vasodilatação inadequada, em associação às alterações já descritas na função sistólica, é responsável por limitações dinâmicas no acoplamento ventrículo-vascular já observadas nos doentes com ICFEP [3,17].

A disfunção microvascular endotelial está associada a uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e ao aumento de citocinas com atividade pró-fibrótica, o que poderá contribuir para a diminuição da densidade microvascular coronária e para o aumento da fibrose miocárdica observada nos doentes com ICFEP [3]. Com efeito, um estudo baseado em dados de autópsia de doentes com ICFEP, mostrou uma rarefação microvascular cardíaca (independentemente de doença arterial coronária e HTA) associada a um aumento da fibrose miocárdica [17].

## **Comorbilidades e inflamação**

Nos últimos anos houve uma importante mudança de paradigma na ICFEP, com o foco da fisiopatologia a centrar-se no estado pró-inflamatório induzido pelas comorbilidades frequentes nestes doentes. As comorbilidades não cardíacas são muito comuns nos doentes com ICFEP, nomeadamente excesso de peso/obesidade, HTA, DM, DPOC e DRC [19]. Todas estas patologias, particularmente comuns no doente idoso, podem ser responsáveis por um estado pró-inflamatório sistémico.

As diversas comorbilidades referidas, ao induzirem um aumento dos níveis de citocinas com atividade pró-inflamatória como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), promovem, no endotélio coronário, a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a expressão de moléculas de adesão endotelial como a VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) e a E-seletina, que conduzem a uma ativação e migração subendotelial dos leucócitos [19]. Os leucócitos, nomeadamente os monócitos, ao migrarem para o espaço subendotelial são responsáveis pela produção de TGF- $\beta$  que promove a conversão de fibroblastos em miofibroblastos, e a consequente deposição de colagénio no espaço intersticial [19]. Por outro lado, a produção de ROS reduz a biodisponibilidade de NO miocárdico, o que leva a uma redução da atividade da PKG nos cardiomiócitos com consequente hipofosforilação da titina e aumento da rigidez dos cardiomiócitos [19,24]. Ambos os mecanismos induzem uma remodelação cardíaca, com a consequente disfunção diastólica, um aspeto-chave na fisiopatologia da ICFEP.

Para além das comorbilidades referidas também é reconhecido que o próprio processo de envelhecimento está associado a um estado pró-inflamatório contribuindo para o processo fisiopatológico descrito [3,17].

### **Fatores periféricos**

A capacidade aeróbia, medida pelo volume máximo de oxigénio ( $VO_2$  max) durante o exercício físico, está caracteristicamente diminuída na ICPEP, o que está associado a uma redução da qualidade de vida nestes doentes [1,17]. O  $VO_2$  max pode ser calculado pelo produto entre o débito cardíaco e a diferença arterio-venosa de oxigénio, através da equação de Fick. Apesar de ter sido demonstrado que, comparativamente a idosos saudáveis, os idosos com ICPEP apresentam uma diminuição do débito cardíaco e da diferença arterio-venosa durante o exercício físico, a última é o principal preditor do  $VO_2$  max nestes doentes [1].

A alteração do metabolismo oxidativo do músculo esquelético nos doentes com ICPEP é já conhecida. De facto, em biópsia de tecido muscular do membro inferior, verificou-se que, comparativamente a controlos saudáveis estandardizados à idade, os doentes com ICPEP têm um número inferior de fibras musculares tipo 1 (oxidativo) e ainda um menor ratio capilar:fibra muscular, o que contribui para a intolerância ao exercício físico [26]. Ainda no que diz respeito à composição muscular, os idosos com ICPEP apresentam menor massa muscular total e nos membros inferiores comparativamente a idosos saudáveis assim como uma maior infiltração de tecido adiposo a nível muscular [26]. Em conjunto, estes fatores apoiam o contributo do tecido muscular esquelético para a intolerância ao exercício e confirmam a ICPEP como uma patologia sistémica, envolvendo não só o coração, mas também outros órgãos e sistemas, na qual as alterações cardíacas e músculo-esqueléticas poderão ser induzidas por fatores sistémicos comuns, como as citocinas pró-inflamatórias com origem nas múltiplas comorbilidades [27].

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A sobrevivência dos doentes com ICDEF tem-se mantido estável ao longo dos anos, contrariamente ao que sucedeu com a ICDEF. Tal facto deve-se provavelmente à ineficácia, em doentes com ICDEF, dos diversos fármacos que foram surgindo e que demonstraram ter impacto prognóstico na ICDEF [3].

Assim, atualmente o tratamento farmacológico da ICDEF assenta essencialmente no controlo sintomático e das comorbilidades, não apresentando outros benefícios claramente comprovados.

### **Inibidores da enzima de conversão da angiotensina / Antagonistas do recetor da angiotensina II**

A angiotensina II é secretada em resposta a estímulos que promovem hipertrofia ventricular esquerda e fibrose ventricular, bem como vasoconstrição e remodelação vascular [2]. Assim, e tendo em conta a ativação neuro-hormonal presente nos doentes com ICDEF, a utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e dos antagonistas do recetor da angiotensina II (ARAII) sempre pareceu uma intervenção lógica para o tratamento da ICDEF.

Contudo, diversos trabalhos de revisão sistemática e meta-análises verificaram uma disparidade entre os resultados obtidos nos estudos observacionais de menor dimensão e os estudos randomizados controlados (RCT), nomeadamente no que diz respeito à mortalidade [28, 29]. De facto, os estudos observacionais demonstraram uma redução da mortalidade com a utilização de IECA ou ARAII ao contrário do registado nos RCT [28], os quais não demonstraram benefício com a sua utilização [30].

O RCT PEP-CHF (*perindopril in elderly people with chronic heart failure*) tinha como objetivo comparar a utilização de placebo com perindopril em doentes com ICDEF e idade superior a 70 anos. Após um *follow-up* médio de 2,1 anos não foi encontrado benefício em termos de mortalidade, apesar de uma ligeira diminuição na taxa de hospitalização [31]. Resultados sobreponíveis tinham já sido obtidos com o RCT CHARM-PRESERVED (*candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity*), que comparou a utilização de candesartan e placebo em doentes com ICDEF e idade média de 67 anos [32]. Assim, e com base neste último RCT, as *guidelines* da AHA recomendam a utilização de ARAII para diminuição das hospitalizações nos doentes com ICDEF (recomendação classe IIB), o que poderá aplicar-se também à população geriátrica.

No entanto, o estudo mais recente que avaliou o impacto da inibição do sistema renina-angiotensina, denominado I-PRESERVE, não demonstrou resultados condizentes. Este RCT, que avaliou doentes com ICDEF e idade superior a 60 anos após terapêutica com irbesartan ou placebo, não revelou melhoria nos *outcomes* tanto em termos de mortalidade como de hospitalização devido a causas cardiovasculares [33].

Assim, devido às diferenças observadas nos RCT mencionados, bem como entre estes e os estudos observacionais, subsistem dúvidas quanto ao benefício da utilização dos inibidores do sistema renina-angiotensina nos doentes com ICDEF. Neste âmbito, importa realçar que os participantes dos RCT correspondem, de uma forma geral, a um grupo selecionado, pouco representativo da prática clínica diária, contrariamente aos estudos observacionais, nos quais os doentes tendem a ser mais idosos e com maior número de comorbilidades [28]. Portanto, para esclarecer a sua utilização nestes doentes, importa realizar novos ensaios com IECA/ARAI, que tanto benefício apresentam no prognóstico da ICDEF.

## **Bloqueadores $\beta$ adrenérgicos**

O aumento do tempo de enchimento durante a diástole (mediado pelo seu efeito cronotrópico negativo), o impacto positivo na remodelação cardíaca e a diminuição da demanda miocárdica de oxigénio fariam prever efeitos positivos na utilização dos bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos (BB), nos doentes com ICDEF [34]. No entanto, diversos estudos falharam em demonstrar o benefício desta terapêutica nos doentes com ICDEF, quer a nível da capacidade de exercício, quer a nível da mortalidade.

O estudo ELANDD (*effects of long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction*) não demonstrou, após tratamento com nebivolol durante 6 meses, qualquer benefício relativamente ao placebo, na capacidade de exercício dos doentes com ICDEF e uma média de idade superior a 65 anos, nomeadamente no que diz respeito ao teste de marcha de 6 minutos (TM6m) [35]. No que diz respeito à diminuição da mortalidade a um ano, uma análise baseada no registo OPTIMIZE-HF (*organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure*) não demonstrou resultados positivos com a utilização de BB como o atenolol, metoprolol, carvedilol ou outros fármacos do mesmo grupo em doentes com ICDEF e idade igual ou superior a 65 anos, tal como sucedeu no ensaio SENIORS (*randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure*) com a administração de nebivolol em doentes idosos com mais de 70 anos [34].

## **Antagonistas da aldosterona**

A aldosterona promove a deposição intersticial de colagénio e a consequente fibrose tecidual. Com efeito, a sua inibição levaria presumivelmente a uma diminuição da rigidez ventricular/vascular permitindo uma melhoria da função diastólica [2]. No entanto, apesar de vários estudos, não foi possível demonstrar um claro benefício na utilização de antagonistas da aldosterona na terapêutica da ICFEP.

O RCT ALDO-DHF (*aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure*) comparou a utilização de placebo e espironolactona, num grupo de doentes com uma média de idade de 67 anos [36]. Os resultados reportaram uma melhoria da função diastólica do ventrículo esquerdo, não havendo, no entanto, melhoria na capacidade de exercício, na sintomatologia ou na qualidade de vida dos doentes [36].

Num outro RCT denominado RAAM-PEF (*randomized aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction trial*), cuja população era essencialmente constituída por idosos do sexo masculino, o tratamento com eplerenona não se traduziu em benefício na capacidade de exercício, avaliada pelo TM6m, havendo, todavia, impacto positivo na disfunção diastólica determinada através de parâmetros ecocardiográficos [37].

Por fim, o ensaio TOPCAT (*treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist*), um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e com controlo de placebo, desenhado para avaliar a eficácia da espironolactona relativamente ao placebo em doentes com ICFEP, teve como *endpoints* primários a mortalidade cardiovascular e a hospitalização por IC [38]. A média de idade dos participantes do estudo foi de 68,6 anos [39] e a utilização de espironolactona não demonstrou benefício na redução da mortalidade nestes doentes, observando-se apenas uma modesta diminuição nas hospitalizações [23,38].

Desta forma, na população geriátrica, e tal como proposto na última atualização das recomendações da ACC/AHA/HFSA de 2017, que teve em conta os resultados do estudo TOPCAT, a utilização de antagonistas da aldosterona poderá estar agora recomendada tendo em vista a redução dos internamentos (recomendação classe IIb) [10].

## **Bloqueadores dos canais de cálcio**

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), nomeadamente não-dihidropiridínicos, poderiam ter algum papel no tratamento dos doentes com ICFEP, tendo em conta a sua ação inotrópica e cronotrópica negativa, com melhoria da função diastólica através de um maior relaxamento ventricular [11]. De facto, um pequeno estudo randomizado cruzado, duplamente cego de 20 doentes demonstrou que a administração de verapamil se traduzia num aumento

da capacidade de exercício, melhoria da disfunção diastólica e dos sintomas e sinais de IC após 5 semanas de tratamento [34]. Todavia, a evidência de benefício na sua utilização é ainda limitada.

Apesar da escassa evidência que suporta a utilização destes fármacos nos doentes com IC/FEP, importa salientar que, ao contrário do que acontece com a IC/FER, a utilização de BCC, nomeadamente não-dihidropiridínicos, não está proscrita. Estes fármacos são muitas vezes utilizados nestes doentes, tendo em conta que a HTA é uma das principais comorbilidades associadas a este tipo de IC, nomeadamente nos doentes com idade mais avançada, e uma vez que não foi encontrada qualquer associação entre a sua utilização e a ocorrência de resultados adversos [40].

## Diuréticos

A terapêutica com diuréticos constitui o pilar do tratamento sintomático dos doentes com IC/FEP e, tanto as *guidelines* da ESC como as da AHA/ACC, recomendam a utilização desta classe farmacológica para alívio sintomático por excesso de volume (recomendação classe I) [8,10].

Vários estudos demonstraram igualmente o benefício desta classe no controlo sintomático em doentes idosos. O RCT *Hong Kong Diastolic Heart Failure* comparou, num grupo de doentes idosos, a utilização de diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida) isoladamente e em combinação com IECA/ARAII (ramipril ou irbesartan), concluindo que a utilização de diuréticos contribuía para o alívio sintomático dos doentes e para a melhoria da sua qualidade de vida, parâmetros estes que não sofriam alterações significativas com a associação com inibidores do sistema renina-angiotensina [11]. Um outro estudo randomizado controlado com uma média de idade dos participantes de 69,6 anos denominado ALLHAT (*antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial*) demonstrou que a terapêutica diurética com clorotalidona reduzia significativamente o número de hospitalizações em doentes com IC/FEP, comparativamente aos medicados com lisinopril [34].

Os diuréticos são, portanto, opções válidas em doentes idosos com IC/FEP para controlo sintomático.

## **Estatinas**

O efeito benéfico das estatinas no tratamento das doenças cardiovasculares, nomeadamente na doença arterial coronária (DAC), é já conhecido. Com efeito, diversos ensaios têm sido efetuados para avaliar o possível benefício da utilização destes fármacos nos doentes com ICFEP.

Nesse sentido, apesar de não existirem RCT neste âmbito, alguns estudos observacionais e meta-análises demonstraram uma associação entre a toma de estatinas e a diminuição da mortalidade nos doentes com ICFEP [12,41].

De facto, as estatinas apresentam uma ampla variedade de potenciais benefícios, para além do seu efeito hipolipemiante, pelo que podem intervir diretamente na fisiopatologia da ICFEP. Os inibidores da HMG co-A redutase demonstraram impacto a nível cardíaco na hipertrofia, remodelação e fibrose ventricular, bem como na prevenção de FA e taquiarritmias ventriculares, respetivamente, fator de agravamento prognóstico e importante causa de morte nestes doentes [41]. A nível vascular as estatinas estão associadas a um aumento da distensibilidade arterial, através do seu efeito na disfunção endotelial e aterosclerose [2]. Os efeitos pleiotrópicos desta classe farmacológica estendem-se ainda ao seu efeito anti-inflamatório e antioxidante [41].

No entanto, o efeito das estatinas na mortalidade não se encontra ainda completamente esclarecido. Por um lado, os estudos observacionais realizados não permitem ainda suportar a indicação para a utilização das estatinas nestes doentes [34]. Por outro lado, vários autores questionam a possibilidade de o benefício da utilização desta classe farmacológica estar relacionado com outros fatores nomeadamente com a DAC [41]. Este argumento é de suma importância, uma vez que os idosos pela sua pluripatologia, acabam frequentemente por estar medicados com estatinas.

No sentido de esclarecer se o benefício da utilização de estatinas nestes doentes é independente ou deriva da presença concomitante de DAC, foi recentemente realizado um estudo com dados retirados do ensaio TOPCAT. Apesar da confirmação da diminuição da mortalidade relativa a todas as causas nos doentes com ICFEP medicados com estatinas [42], as conclusões acerca da influência da DAC na mortalidade foram intrigantes. No caso de doentes sem DAC, o tratamento com estatinas foi associado a uma diminuição da mortalidade de todas as causas, bem como da mortalidade de causa cardiovascular, o que pode ser explicado pelos efeitos pleiotrópicos destes fármacos [42]. No entanto, nos doentes com ICFEP e DAC, a utilização de estatinas não demonstrou impacto na mortalidade, postulando-se que tal achado esteja relacionado com o mecanismo fisiopatológico preponderante neste subgrupo de doentes [42].

Concluindo, o papel das estatinas no tratamento da ICFEP continua por esclarecer. Novos estudos, nomeadamente RCT, devem ser efetuados não só para confirmar o potencial impacto na mortalidade com a sua utilização, mas também para clarificar a origem causal deste benefício, permitindo uma prescrição apropriada das estatinas nestes doentes, nomeadamente na população geriátrica.

## Nitratos

A utilização de nitratos na terapêutica de idosos com ICFEP estará teoricamente suportada pela disfunção endotelial, associada a uma diminuição da biodisponibilidade de NO, presente nestes doentes. Todavia, a evidência que suporta a utilização de nitratos na ICFEP é ainda relativamente escassa.

No estudo cruzado, multicêntrico e duplamente cego NEAT-HFPEF (*nitrate's effect on activity, tolerance in heart failure with preserved ejection fraction*), que incluiu participantes com uma média de idade de 69 anos, a terapêutica com mononitrato de isossorbido, comparativamente a placebo, não melhorou a capacidade de exercício (avaliada pelo TM6m), scores de qualidade de vida ou níveis NT-proBNP [43]. Houve até uma redução da atividade física diária dose-dependente nos doentes que receberam mononitrato de isossorbido [43].

Adicionalmente, também a utilização de nitratos inorgânicos, que pela sua conversão em nitrito, melhoram a disponibilidade de NO nos tecidos de baixo pH e com baixo teor de oxigénio, tal como o músculo esquelético durante a atividade física [2], tem sido alvo de diversos estudos. De facto, em dois estudos duplamente cegos, randomizados, com controlo de placebo, a utilização de nitrito inalado ou endovenoso, num grupo de 26 e 28 doentes respetivamente, com uma média de idade superior a 65 anos, resultou em melhoria de parâmetros como o volume sistólico do ventrículo esquerdo, pressão de enchimento ventricular e pressão na aurícula esquerda em repouso e durante o exercício físico [44,45]. Contudo, num estudo cruzado, multicêntrico, duplamente cego, randomizado e com controlo de placebo denominado INDIE-HFPEF (*effect of inorganic nitrite vs placebo on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction*) que englobou 105 doentes com diagnóstico de ICFEP e uma idade média de 68 anos, a administração de nitrato inorgânico inalado não resultou em incremento na capacidade de exercício (avaliada pelo VO<sub>2</sub> max) [46].

Assim, na população geriátrica, e tal como proposto na atualização das *guidelines* da ACC/AHH/HFSA de 2017, a utilização de nitratos não está recomendada por rotina para aumento da capacidade de exercício ou melhoria da qualidade de vida nos doentes com ICFEP [10].

## Sildenafil

O tratamento com sildenafil, através do aumento da biodisponibilidade de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) que conduz a um aumento da atividade da PKG, poderá conduzir a benefícios na remodelação vascular e miocárdica, assim como a uma melhoria na disfunção diastólica [2].

No entanto, e ao contrário do que seria de esperar, no RCT denominado RELAX (*phosphodiesterase-5 inhibitor to improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure*), cujos participantes apresentavam uma idade média de 69 anos, a utilização de sildenafil não melhorou o TM6m, a qualidade de vida dos doentes, a remodelação ventricular esquerda, a pressão sistólica na artéria pulmonar ou a disfunção diastólica nos doentes com ICPEP, após 24 semanas de seguimento [34,47]. Com efeito, nos doentes idosos com ICPEP, tal como proposto nas *guidelines* da ACC/AHA/HFSA de 2017 com base neste estudo, a utilização de inibidores da fosfodiesterase-5 não está recomendada [10].

## Ivabradina

A ivabradina é um fármaco cronotrópico negativo, inibidor seletivo e específico do canal de sódio *If* do nódulo sinusal que, ao aumentar o tempo de enchimento durante a diástole, é encarado como um potencial agente terapêutico para os doentes com ICPEP.

Um RCT realizado em doentes com ICPEP medicados com ivabradina durante 7 dias, demonstrou benefício na capacidade de exercício através de uma otimização do VO2 max [34]. No entanto, estes resultados não foram de encontro aos dados mais recentes revelados pelo estudo EDIFY (*preserved left ventricular ejection fraction chronic heart failure with ivabradine study*). Este RCT duplamente cego que contou com participantes com idade superior a 65 anos medicados com ivabradina durante 8 meses, não alcançou os *endpoints* primários [48]. A terapêutica com ivabradina não demonstrou melhoria na função diastólica ventricular, alteração nos níveis de NT-proBNP ou melhores resultados no TM6m [48].

Assim, a hipótese de que a redução da frequência cardíaca com a utilização de ivabradina seria benéfica para os doentes com ICPEP, nomeadamente em idosos, não foi ainda confirmada.

## Digoxina

A utilização de digoxina foi avaliada num subgrupo do estudo randomizado com controlo de placebo, DIG (*digitalis interaction group*). Este ensaio revelou que, após 37 meses de

*follow-up*, a terapêutica com digoxina não conduziu a uma diminuição da mortalidade ou da taxa de hospitalização [34]. De facto, este estudo foi concordante com os resultados de outros trabalhos que não encontraram benefícios claros na terapêutica com este fármaco, não estando assim indicada a sua utilização nos doentes com ICFEP [34].

No que diz respeito à utilização da digoxina na população geriátrica, convém ainda ter em consideração que a toxicidade digitálica é mais prevalente neste grupo populacional. Os idosos, devido ao seu alto potencial para interações medicamentosas, disfunção renal e desequilíbrios hidroeletrólíticos, mas também ao menor volume de distribuição (consequente à diminuição da massa muscular), exigem uma maior precaução na utilização deste fármaco [49].

### **Estimuladores da guanilato ciclase solúvel**

Os fármacos desta nova classe aumentam a produção de GMPc independentemente da disponibilidade de NO.

Foram efetuados dois estudos utilizando duas moléculas diferentes desta classe: riociguat e vericiguat. No estudo prospetivo, randomizado, com controlo de placebo, duplamente cego denominado SOCRATES-PRESERVED (*soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with preserved EF*), a utilização de vericiguat durante 12 semanas, apesar de não ter alterado os níveis de NT-proBNP e o volume auricular esquerdo (ambos *endpoints* primários do estudo), melhorou a qualidade de vida dos doentes com ICFEP [50]. No estudo randomizado, com controlo de placebo, duplamente cego DILATE-1 (*acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure*), em doentes com ICFEP e hipertensão pulmonar, a terapêutica com uma dose única de riociguat não teve impacto no *endpoint* primário do estudo - alteração na pressão média da artéria pulmonar [51]. Contudo, alguns parâmetros ecocardiográficos apresentaram melhorias, nomeadamente o volume sistólico de ejeção [51].

Ambos os estudos anteriormente mencionados apresentam participantes com uma média de idade superior a 71 anos. Assim, apesar de em nenhum dos estudos terem sido atingidos os *endpoints* primários, foram conseguidos alguns resultados positivos que seguramente justificam a realização de novos trabalhos com esta classe farmacológica, para uma melhor elucidação do seu papel no tratamento da ICFEP, em particular no âmbito da geriatria.

## **Inibidores da neprilisina**

Uma nova classe farmacológica associa um inibidor da neprilisina (sacubitril) a um ARAlI (valsartan). A neprilisina é uma enzima responsável pela clivagem dos péptidos natriuréticos, incluindo ANP e BNP, mas não do NT-proBNP que é biologicamente inerte. Pelo aumento dos níveis de péptidos natriuréticos, há aumento da natriurese, vasodilatação, inibição da libertação de renina e ainda diminuição da atividade simpática e efeitos anti-hipertroóficos e fibróticos [52].

O estudo multicêntrico, duplamente cego, randomizado, de grupo paralelo PARAMOUNT (*prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction*), com participantes com uma média de idade de 71 anos, comparou a utilização de valsartan isoladamente e a associação deste com um inibidor da neprilisina (sacubitril), em doentes com ICFEP. Os resultados foram animadores, o estudo não só demonstrou uma redução dos níveis de NT-proBNP com a associação ao fim de 12 semanas, como também uma remodelação reversa da aurícula esquerda e uma melhoria na classificação funcional da NYHA (*New York Heart Association*) às 36 semanas [52].

No sentido de esclarecer o potencial terapêutico deste fármaco nos doentes com ICFEP, nomeadamente no que diz respeito ao impacto na mortalidade de causa cardiovascular e na hospitalização, está neste momento a decorrer o ensaio PARAGON-HF [53].

## **Otimização das comorbilidades**

Tendo em conta as diversas comorbilidades intervenientes nos mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento da ICFEP, torna-se cada vez mais evidente que apenas um fármaco ou uma classe farmacológica, não será suficiente para o tratamento destes doentes [3]. De facto, não sendo possível definir a ICFEP como uma doença exclusivamente cardíaca, esta deve ser encarada com uma síndrome sistémica heterogénea, pelo que o seu tratamento deve ter em conta as várias entidades que para ela contribuem [3,54]. As *guidelines* da ESC e da ACC/AHA/HFSA vão de encontro a esta hipótese, recomendando o tratamento das doenças subjacentes [8,9].

A DM é uma das comorbilidades mais importantes e frequentes nos doentes com ICFEP e, no que diz respeito ao seu tratamento, um fármaco mostrou benefício particular nos doentes com IC. O RCT EMPA-REG OUTCOME concluiu que a utilização dos inibidores do co-transportador sódio-glucose tipo 2 (SGLT2), nomeadamente a empaglifozina, está associada, nos doentes com IC, a uma diminuição da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações por IC [55]. Neste sentido, está neste momento em curso o estudo EMPEROR-Preserved

(*empaglifozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction*) para avaliar se este benefício está igualmente presente nos doentes com ICFEP [56]. Relativamente à aplicação da empaglifozina em idade geriátrica, deve ter-se em consideração que os inibidores da SGLT2 estão, nesta faixa etária, particularmente associados à ocorrência de infeções fúngicas genitais e depleção de volume com consequente desidratação e hipotensão [55].

Esta assunção da ICFEP como uma síndrome sistémica, com a consequente otimização e tratamento das comorbilidades associadas, é de particular importância no doente idoso, devido à pluripatologia associada a esta faixa etária. Adicionalmente, o facto de ainda não ter sido estabelecida uma estratégia farmacológica comprovadamente eficaz no que diz respeito à redução da mortalidade, reforça a importância desta abordagem em idosos. Um estudo ainda em curso denominado OPTIMIZE-HFPEF (*optimizing the management of heart failure with preserved ejection fraction in the elderly by targeting comorbidities*) tem como objetivo estudar, no idoso, o impacto do controlo das diversas comorbilidades na sintomatologia apresentada pelos doentes com ICFEP. Este trabalho permitirá corroborar a hipótese da ICFEP como uma síndrome sistémica induzida pelas comorbilidades e ainda caracterizar o impacto destas em doentes idosos [54].

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

### Exercício Físico

A intolerância ao exercício físico, uma das principais manifestações clínicas da ICFEP, contribui significativamente para a reduzida qualidade de vida destes doentes, sendo também um importante preditor de prognóstico [2,34]. Assim, postulou-se a hipótese da instituição de um adequado programa de exercício físico ter um papel na terapêutica e consequentemente no prognóstico destes doentes.

Um dos primeiros estudos realizados neste âmbito, reuniu mulheres idosas com ICFEP que foram submetidas a um programa de treino de intensidade moderada a baixa durante 12 semanas. Esta intervenção resultou num melhor desempenho no TM6m, numa melhoria da qualidade de vida e do estado de depressão (avaliado pelo *geriatric depression scale*) [34].

O RCT multicêntrico Ex-DHF (*exercise training in diastolic heart failure*) avaliou, após 3 meses de seguimento, o impacto da prática de exercício físico estruturado na capacidade de exercício, disfunção ventricular esquerda e qualidade de vida em doentes com ICFEP e uma idade média de 65 anos. Os resultados foram de encontro a outros estudos anteriores, com o

exercício físico a estar associado a resultados positivos, no que diz respeito à qualidade de vida, à melhoria da capacidade funcional dos doentes, bem como da disfunção diastólica [57].

De facto, a prática de exercício físico pode contribuir para uma maior capacidade de exercício (avaliada pelo  $VO_2$  max) através do aumento do débito cardíaco (pelo aumento da frequência cardíaca ou do volume sistólico) ou da diferença arterio-venosa de oxigénio (pela melhoria da função vascular periférica com uma maior difusão de oxigénio e a sua maior utilização pelo tecido muscular) [13]. No entanto, o aumento da diferença arterio-venosa induzido pelo exercício físico parece ser o principal fator contributivo para uma melhoria do  $VO_2$  max em doentes idosos [58]. Este achado pode ser entendido tendo em consideração o potencial de regeneração e crescimento do músculo esquelético, que pode ser explorado num programa de exercício físico [27].

Por outro lado, a prática de exercício físico promove não só uma melhoria da tolerância ao esforço nos doentes com ICFEP, como poderá ser também benéfica para as várias comorbilidades envolvidas na fisiopatologia desta doença, facto de particular relevância no doente idoso.

Assim, o exercício físico deve ser utilizado como terapêutica não farmacológica em doentes com ICFEP estável, nomeadamente no âmbito da geriatria [12].

## **Nutrição**

### **Restrição calórica**

A obesidade é uma comorbilidade muito frequente nos doentes com ICFEP, entre os quais mais de 80% são obesos ou têm excesso de peso [2]. É conhecida a associação entre o tecido adiposo e inflamação sistémica, HTA, insulino-resistência e disfunção endotelial, processos que levam a alterações na função vascular, cardíaca e do tecido muscular esquelético, contribuindo para o desenvolvimento de ICFEP [2]. No que diz respeito à obesidade abdominal nestes doentes, esta está particularmente relacionada com um aumento da mortalidade de causa cardiovascular e não cardiovascular, o que pode ser explicado pelo forte estado pró-inflamatório induzido pela obesidade central [59]. Assim, neste contexto, uma dieta de restrição calórica, que induza perda de tecido adiposo, poderá ter lugar na terapêutica destes doentes ao promover uma melhoria da função mitocondrial e endotelial, ao aumentar a biodisponibilidade de NO, bem como ao promover uma melhor utilização do oxigénio pelo tecido muscular periférico [2].

Um RCT realizado recentemente, que incluiu 100 doentes idosos com ICFEP estável, teve como objetivo determinar se a dieta de restrição calórica ou a prática de exercício físico aeróbio conduziria a uma melhor capacidade de exercício e qualidade de vida. Este trabalho

demonstrou que o cumprimento de uma dieta de restrição calórica estava associado a uma otimização do VO<sub>2</sub> max a um nível similar à prática de exercício físico e mais ainda, que estas duas intervenções tinham um efeito sinérgico [60]. Contudo, no que diz respeito à qualidade de vida dos doentes, a dieta de restrição calórica está associada a melhores *scores* que a prática de exercício físico isolada [60]. Este ensaio demonstrou ainda que a otimização do VO<sub>2</sub> max pela restrição calórica está associada a um menor índice de tecido adiposo a nível corporal e a nível muscular [60].

No que concerne à perda de peso e ao papel da obesidade nestes doentes é importante ter em conta que a obesidade é um preditor independente de IC [59]. Todavia, quando o diagnóstico está já estabelecido, os doentes obesos têm um melhor prognóstico face aqueles com peso “normal” [59]. Este paradoxo conhecido como “paradoxo da obesidade” está presente tanto em doentes com ICFER, como com ICFEP e foi encontrado em estudos recentes que relacionam inversamente a mortalidade com o índice de massa corporal (IMC) [59]. No entanto, o “paradoxo da obesidade” permanece envolto em muita discussão, colocando-se até a possibilidade de ser ou não um fenómeno verdadeiro. De facto, parece ser muito prematuro considerar um alto IMC como fator protetor, baseando-se apenas nestes dados [61]. Argumenta-se inclusivamente que sendo a IC um processo catabólico, os doentes com IC e baixo IMC podem ter perdido peso devido ao agravamento da sua patologia, tendo atingido um estado de caquexia cardíaca, que está associado a pior prognóstico [61,62].

Em conclusão, é necessário realizar novos estudos neste âmbito, uma vez que o prognóstico a longo prazo da perda de peso, induzida por uma dieta de restrição calórica, nos doentes com ICFEP continua por esclarecer.

### **Nitratos inorgânicos**

Evidência recente sugere que a suplementação dietética com nitrato inorgânico poderá ter efeitos positivos no controlo da TA, capacidade de exercício e função vascular, pelo aumento dos níveis de NO [63].

O sumo de beterraba é um alimento particularmente rico em nitrato inorgânico, e o seu uso foi já estudado em idosos com doença arterial periférica para otimização da *performance* física. Assim, foi realizado recentemente um RCT que pretendia comparar, em idosos com ICFEP, a utilização de uma dose única de sumo de beterraba (6,1 mmol de nitrato inorgânico) e o consumo de doses diárias durante 7 dias com placebo. Os autores concluíram que a suplementação diária com sumo de beterraba produzia melhorias na resistência aeróbia e na TA dos doentes com ICFEP [63]. No entanto, este estudo só incluiu 20 doentes pelo que os seus resultados não podem ser considerados representativos ou ser extrapolados, havendo

necessidade de realizar estudos de maior dimensão para esclarecimento. Um outro ensaio, efetuado igualmente em doentes idosos e com uma amostra reduzida, teve como objetivo estudar o efeito sinérgico da prática de exercício físico com a suplementação dietética com sumo de beterraba, na capacidade de exercício. No entanto, este estudo não obteve resultados positivos, concluindo que o consumo de nitratos inorgânicos não acrescenta qualquer benefício à prática de exercício físico nestes doentes [64].

Desta forma, tendo em conta as limitações apresentadas pelos estudos efetuados neste campo, devem ser realizados novos ensaios no sentido de esclarecer os benefícios da suplementação dietética com nitratos inorgânicos, nos doentes idosos com ICFEP.

### **Restrição salina**

A HTA é uma comorbilidade muito importante nos doentes com ICFEP contribuindo para o aumento da rigidez arterial e ventricular, pelo que a implementação de uma dieta pobre em sódio, como a dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension diet*) poderá ter impacto positivo nestes doentes.

Neste sentido, foi realizado um ensaio que estudou a aplicação desta dieta durante 21 dias em doentes hipertensos com ICFEP e uma idade média de 72 anos. Os resultados foram positivos, registando-se uma melhoria na função diastólica, elastância arterial e acoplamento ventrículo-arterial [65].

Contudo, um estudo recente que tinha como objetivo estabelecer os resultados de uma restrição dietética de sódio, revelou que nos indivíduos com IC (25% dos quais com ICFEP) a restrição salina estava associada a *outcomes* adversos tais como, a taxa de hospitalização por IC [13]. Durante décadas a restrição salina foi encarada como uma peça fundamental na abordagem terapêutica dos doentes com IC. No entanto, existem já diversos estudos que questionam esta afirmação, demonstrando a associação da restrição salina com alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais deletérias como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona [66].

Assim, urge realizar mais estudos que esclareçam a utilidade da implementação de dietas de restrição salina na ICFEP, em particular na população geriátrica.

### **Dispositivos**

Tendo em conta a ausência de tratamento eficaz para os doentes com este tipo de IC, a hipótese da utilização de diversos dispositivos, tal como já acontece na ICFER, tem sido equacionada.

A intolerância ao esforço é um dos sintomas cardinais da ICFEP estando associada ao aumento da pressão auricular esquerda durante o exercício físico, que conduz a congestão pulmonar. Assim, a criação de um defeito a nível do septo interauricular, ao criar um *shunt* esquerdo-direito a nível auricular, poderia atenuar esta sintomatologia. Foi já realizado um RCT multicêntrico denominado REDUCE LAP-HF (*reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure*) que demonstrou uma diminuição da pressão capilar pulmonar durante o exercício físico com a utilização de um dispositivo denominado *transcatheter interatrial shunt device* [67]. No entanto, o impacto da utilização deste dispositivo na melhoria dos sintomas e da sua colocação a longo prazo, nomeadamente na população geriátrica, está ainda por definir, requerendo investigação futura [67].

A terapia de resincronização cardíaca (TRC) é utilizada em alguns doentes com ICFEP com bons resultados, todavia a presença de dissincronia ventricular não é ainda clara na ICFEP estando por isso em curso alguns estudos para determinar a sua existência e o impacto prognóstico da mesma, para uma eventual utilização da TRC neste grupo de doentes [68].

## PREVENÇÃO

Tendo em conta a lacuna existente ao nível do tratamento da ICFEP e o prognóstico a ela associado, as medidas de prevenção desta patologia assumem elevada importância.

Existe evidência de que a ICFEP pode ser prevenida ou pelo menos adiada [2]. Com efeito, no que diz respeito ao controlo da HTA é já conhecido o benefício da sua redução na prevenção de eventos cardiovasculares. O RCT denominado SPRINT (*systolic blood pressure intervention trial*) comparou a incidência de eventos cardiovasculares, em doentes com idade superior a 75 anos e doença cardiovascular e renal pré-existente, num grupo com TA sistólica alvo de 120 mmHg e outro grupo com TA sistólica alvo de 140 mmHg. Os dados retirados deste estudo demonstraram que diminuindo a TA sistólica para valores inferiores a 120 mmHg, o benefício era superior na redução da incidência de eventos cardiovasculares, nomeadamente de IC [69].

Apesar de não tão extensamente definido, a prática de exercício físico, prevenção e tratamento da obesidade, evicção do excesso de volume e o controlo adequado de comorbilidades como a DM e FA, são estratégias que devem ser levadas a cabo para prevenção da ICFEP [2].

## CONCLUSÃO – ICFEP COMO SÍNDROME GERIÁTRICA?

A ICFEP é hoje entendida como muito mais do que simplesmente uma IC diastólica, sendo sobretudo considerada uma síndrome sistémica heterogénea, com uma multiplicidade de mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Tratando-se de uma patologia prevalente na população geriátrica e constituindo o tipo de IC mais comum entre idosos, a ICFEP assume hoje e cada vez mais, uma importância crescente com o envelhecimento das sociedades.

A ICFEP é, no idoso, uma causa muito frequente de hospitalização, estando associada a uma mortalidade intra-hospitalar que chega a atingir os 6,5% bem como a uma mortalidade a 30 dias, 60-90 dias e a 6 meses de 5,3%, 9,5% e 14,2-16%, respetivamente [70]. De facto, em 5 anos, pelo menos metade dos doentes com ICFEP terá falecido, com taxas de mortalidade a variar entre os 53 e 74% [14]. Dados recentes retirados do estudo I-PRESERVE (cujos participantes tinham pelo menos 60 anos de idade) indicam que a maioria das causas de morte nos doentes com ICFEP são de etiologia cardiovascular (60%), sendo que 26-28% são atribuídos a morte súbita, 14-28% a IC progressiva, 7-9% a acidente vascular cerebral e 3-5% a enfarte agudo do miocárdio [71]. As causas de morte não cardiovascular correspondem aproximadamente a 30%, cerca do dobro do que acontece na ICFER [71,72].

O conceito de síndrome geriátrica não está ainda completamente definido. Contudo, esta pode ser encarada como uma condição que, sendo prevalente na população geriátrica, apresenta uma origem multifatorial e uma alta morbi-mortalidade associada, tendo um impacto preponderante na qualidade de vida do idoso [73-75]. De facto, a epidemiologia da ICFEP permite enquadrá-la como uma síndrome geriátrica uma vez que estamos perante uma patologia prevalente na população geriátrica, chegando a atingir nos idosos com idade superior a 80 anos, 10% das mulheres e 6% dos homens [72]. Particularmente nos idosos com idade superior a 90 anos, a quase totalidade dos casos de IC corresponde a ICFEP [13].

Por outro lado, este tipo de IC no idoso está fortemente associado a um declínio funcional e cognitivo [13], o que produz um impacto significativo nas suas atividades de vida diária, com uma consequente diminuição na qualidade de vida [72]. Tal facto constitui mais um argumento a favor da integração da ICFEP no leque das síndromes geriátricas.

Também a multiplicidade de mecanismos fisiopatológicos, nos quais o envelhecimento desempenha um papel de destaque, está de acordo com a possível classificação como síndrome geriátrica. De facto, na fisiopatologia da ICFEP estão envolvidos mecanismos complexos e multifatoriais que afetam não apenas o coração, como também outras estruturas tais como os vasos sanguíneos e o músculo esquelético. Em adição, a ICFEP é igualmente o produto final de um estado inflamatório sistémico resultante de várias comorbilidades comuns nestes doentes e do próprio processo de envelhecimento. Por conseguinte, a ICFEP é

encarada não como uma doença exclusivamente cardíaca, mas sim como uma síndrome sistémica com envolvimento multiorgânico, de origem multifatorial, o que poderá permitir a sua inclusão como uma nova síndrome geriátrica.

Ainda que a ICFEP seja uma condição que atinja maioritariamente indivíduos idosos, os trabalhos desenhados exclusivamente para doentes desta faixa etária são escassos. Contudo, a quase totalidade dos estudos apresenta um grupo de participantes cuja média de idades é superior a 65 anos, o que reflete a preponderância do idoso nesta patologia.

Em conclusão, a ICFEP poderá ser considerada uma nova síndrome geriátrica, devendo ser realizados novos trabalhos no âmbito da cardio-geriatria, com vista à identificação de novos alvos terapêuticos que se demonstrem eficazes, seguros e modificadores de prognóstico. Só assim será possível proporcionar a estes idosos um tratamento adequado, integrado numa visão holística que tenha em consideração a complexidade inerente a este grupo etário.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo e ao Dr. Hugo Clemente agradeço todo o apoio e disponibilidade.

## REFERÊNCIAS

1. Borlaug, B.A., *The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction*. Nat Rev Cardiol, 2014. 11(9): p. 507-15.
2. Upadhyia, B., M.J. Haykowsky, and D.W. Kitzman, *Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions*. Heart Fail Rev, 2018.
3. Juilliere, Y., et al., *Heart failure with preserved ejection fraction: A systemic disease linked to multiple comorbidities, targeting new therapeutic options*. Arch Cardiovasc Dis, 2018.
4. Ponikowski, P., et al., *Heart failure: preventing disease and death worldwide*. ESC Heart Fail, 2014. 1(1): p. 4-25.
5. Fonseca, C., et al., *Pela melhoria do tratamento da insuficiência cardíaca em Portugal – documento de consenso*. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2017. 36(1): p. 1-8.
6. Rigolli, M. and G.A. Whalley, *Heart failure with preserved ejection fraction*, in *J Geriatr Cardiol*. 2013. p. 369-76.
7. Lewis, G.A., et al., *Biological Phenotypes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. J Am Coll Cardiol, 2017. 70(17): p. 2186-2200.
8. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
9. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(16): p. e147-239.
10. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America*. Circulation, 2017. 136(6): p. e137-e161.
11. Alagiakrishnan, K., et al., *Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults*. Ann Med, 2013. 45(1): p. 37-50.
12. Upadhyia, B. and D.W. Kitzman, *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Older Adults*. Heart Fail Clin, 2017. 13(3): p. 485-502.
13. Upadhyia, B., B. Pisani, and D.W. Kitzman, *Evolution of a Geriatric Syndrome: Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. J Am Geriatr Soc, 2017. 65(11): p. 2431-2440.
14. Dunlay, S.M., V.L. Roger, and M.M. Redfield, *Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction*. Nat Rev Cardiol, 2017. 14(10): p. 591-602.
15. Ceia, F., et al., *Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study*. Eur J Heart Fail, 2002. 4(4): p. 531-9.
16. *Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal* Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. 2018.
17. Upadhyia, B., et al., *Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem*. J Mol Cell Cardiol, 2015. 83: p. 73-87.
18. Duca, F., et al., *Gender-related differences in heart failure with preserved ejection fraction*, in *Sci Rep*. 2018.

19. Paulus, W.J. and C. Tschope, *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation*. J Am Coll Cardiol, 2013. 62(4): p. 263-71.
20. Vaduganathan, M., et al., *Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. J Am Coll Cardiol, 2017. 69(5): p. 556-569.
21. Zile, M.R., et al., *Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction*. Circulation, 2011. 124(23): p. 2491-501.
22. Gori, M., A. Iacovoni, and M. Senni, *Haemodynamics of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Clinical Perspective*. Card Fail Rev, 2016. 2(2): p. 102-105.
23. Lekavich, C.L., et al., *Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review*. Heart Fail Rev, 2015. 20(6): p. 643-53.
24. Loffredo, F.S., et al., *Heart failure with preserved ejection fraction: molecular pathways of the aging myocardium*. Circ Res, 2014. 115(1): p. 97-107.
25. Shah, A.M., et al., *Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone*. Circulation, 2015. 132(5): p. 402-14.
26. Kitzman, D.W., et al., *Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014. 306(9): p. H1364-70.
27. Shah, S.J., et al., *Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap*. Circulation, 2016. 134(1): p. 73-90.
28. Fukuta, H., et al., *Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies*. Heart Fail Rev, 2017. 22(6): p. 775-782.
29. Khan, M.S., et al., *Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*. ESC Heart Fail, 2017. 4(4): p. 402-408.
30. Shah, R.V., A.S. Desai, and M.M. Givertz, *The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*. J Card Fail, 2010. 16(3): p. 260-7.
31. Cleland, J.G., et al., *The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study*. Eur Heart J, 2006. 27(19): p. 2338-45.
32. Yusuf, S., et al., *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial*. Lancet, 2003. 362(9386): p. 777-81.
33. Massie, B.M., et al., *Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 2008. 359(23): p. 2456-67.
34. Krittanawong, C. and M.L. Kukin, *Current Management and Future Directions of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: a Contemporary Review*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2018. 20(4): p. 28.
35. Conraads, V.M., et al., *Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study*. Eur J Heart Fail, 2012. 14(2): p. 219-25.

36. Edelmann, F., et al., *Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial*. *Jama*, 2013. 309(8): p. 781-91.
37. Deswal, A., et al., *Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF)*. *J Card Fail*, 2011. 17(8): p. 634-42.
38. ElGuindy, A.M., *TOPCAT misses its primary endpoint: Should spironolactone be abandoned in HFpEF?*, in *Glob Cardiol Sci Pract*. 2013. p. 357-60.
39. Shah, S.J., et al., *Baseline Characteristics of Patients in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial*. *Circ Heart Fail*, 2013. 6(2): p. 184-92.
40. Patel, K., et al., *Calcium-Channel Blockers and Outcomes in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*. *Circ Heart Fail*, 2014. 7(6): p. 945-52.
41. Fukuta, H., et al., *The effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of propensity score analyses*. *Int J Cardiol*, 2016. 214: p. 301-6.
42. Tsujimoto, T. and H. Kajio, *Favorable effects of statins in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in patients without ischemic heart disease*. *Int J Cardiol*, 2018. 255: p. 111-117.
43. Redfield, M.M., et al., *Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2015. 373(24): p. 2314-24.
44. Borlaug, B.A., K.E. Koepp, and V. Melenovsky, *Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(15): p. 1672-82.
45. Borlaug, B.A., V. Melenovsky, and K.E. Koepp, *Inhaled Sodium Nitrite Improves Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. *Circ Res*, 2016. 119(7): p. 880-6.
46. Borlaug, B.A., et al., *Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2018. 320(17): p. 1764-1773.
47. Redfield, M.M., et al., *Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial*. *Jama*, 2013. 309(12): p. 1268-77.
48. Komajda, M., et al., *Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial*. *Eur J Heart Fail*, 2017. 19(11): p. 1495-1503.
49. Chen, M.A., *Heart failure with preserved ejection fraction in older adults*. *Am J Med*, 2009. 122(8): p. 713-23.
50. Pieske, B., et al., *Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulatO in heArT failurE patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study*. *Eur Heart J*, 2017. 38(15): p. 1119-1127.
51. Bonderman, D., et al., *Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study*. *Chest*, 2014. 146(5): p. 1274-1285.

52. Solomon, S.D., et al., *The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial*. Lancet, 2012. 380(9851): p. 1387-95.
53. Solomon, S.D., et al., *Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial*. JACC Heart Fail, 2017. 5(7): p. 471-482.
54. Fu, M., et al., *Optimizing the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities (OPTIMIZE-HFPEF)*. J Card Fail, 2016. 22(7): p. 539-44.
55. J. Silva Nunes, C.A., R. Birne, P. Branco, J. Calado, P. Matos, M. Melo, P. Monteiro, J. Polónia. *Empagliflozina e a Nova Era no Tratamento da Diabetes Tipo 2: Para Além do Controlo Glicémico*. Revista Portuguesa de Diabetes, 2017. 12 (1): p. 9-22
56. *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) - Full Text View - ClinicalTrials.gov*. 2018.
57. Edelmann, F., et al., *Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study*. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(17): p. 1780-91.
58. Haykowsky, M.J., et al., *Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2012. 60(2): p. 120-8.
59. Tsujimoto, T. and H. Kajio, *Abdominal Obesity Is Associated With an Increased Risk of All-Cause Mortality in Patients With HFpEF*. J Am Coll Cardiol, 2017. 70(22): p. 2739-2749.
60. Kitzman, D.W., et al., *Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. 315(1): p. 36-46.
61. Iliodromiti, S. and N. Sattar, *Understanding what we mean by the obesity paradox*. Eur Heart J, 2018. 39(40): p. 3673.
62. Lavie, C.J., et al., *Obesity paradox, cachexia, frailty, and heart failure*. Heart Fail Clin, 2014. 10(2): p. 319-26.
63. Eggebeen, J., et al., *One Week of Daily Dosing With Beetroot Juice Improves Submaximal Endurance and Blood Pressure in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*. JACC Heart Fail, 2016. 4(6): p. 428-37.
64. Shaltout, H.A., et al., *Effects of supervised exercise and dietary nitrate in older adults with controlled hypertension and/or heart failure with preserved ejection fraction*. Nitric Oxide, 2017. 69: p. 78-90.
65. Hummel, S.L., 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(6): p. 1165-71.
66. Doukky, R., et al., *Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes*. JACC Heart Fail, 2016. 4(1): p. 24-35.
67. Feldman, T., et al., *Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial*. Circulation, 2018. 137(4): p. 364-375.

68. Donal, E., et al., *Is cardiac resynchronization therapy an option in heart failure patients with preserved ejection fraction? Justification for the ongoing KaRen project.* Arch Cardiovasc Dis, 2010. 103(6-7): p. 404-10.
69. Williamson, J.D., et al., *Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged  $\geq$ 75 Years: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2016. 315(24): p. 2673-82.
70. Chan, M.M. and C.S. Lam, *How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?* Eur J Heart Fail, 2013. 15(6): p. 604-13.
71. Zile, M.R., et al., *Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial.* Circulation, 2010. 121(12): p. 1393-405.
72. Oktay, A.A., J.D. Rich, and S.J. Shah, *The Emerging Epidemic of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.* Curr Heart Fail Rep, 2013. 10(4).
73. Flacker, J.M., *What is a geriatric syndrome anyway?*, in J Am Geriatr Soc. 2003: United States. p. 574-6.
74. Inouye, S.K., et al., *Geriatric Syndromes: Clinical, Research and Policy Implications of a Core Geriatric Concept.* J Am Geriatr Soc, 2007. 55(5): p. 780-91.
75. Carlson, C., S.E. Merel, and M. Yukawa, *Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist.* Med Clin North Am, 2015. 99(2): p. 263-79.