

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: DIAGNÓSTICO SUBESTIMADO E AVANÇOS TERAPÊUTICOS RECENTES

HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: UNDERESTIMATED DIAGNOSIS AND RECENT THERAPEUTIC ADVANCES

Flávio Rui Bezerra de Souza Júnior¹
Alana Raquel Owerghoor Durks²
Laura Corradi Pagliosa³

RESUMO: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa aproximadamente metade dos casos de insuficiência cardíaca, mas permanece frequentemente reconhecida tardiamente porque sintomas, biomarcadores e achados de repouso podem ser pouco específicos. O objetivo desta revisão narrativa crítica foi analisar as causas do subdiagnóstico, organizar a confirmação diagnóstica por nível de probabilidade e interpretar os avanços terapêuticos recentes sem extrapolar os desfechos demonstrados. Foram consultadas PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, além de diretrizes, consensos e documentos regulatórios disponíveis até 2026. A síntese mostra que H₂FPEF, HFA-PEFF e HFpEF-ABA são instrumentos complementares, e que probabilidades intermediárias ou discordantes exigem teste funcional, preferencialmente durante exercício. Diferenças relacionadas ao sexo, obesidade e peptídeos natriuréticos, bem como causas tratáveis como amiloidose por transtirretina, interferem no reconhecimento. Inibidores de SGLT₂ apresentam a evidência mais consistente para reduzir piora e hospitalização; finerenona reduz eventos recorrentes, e semaglutida ou tirzepatida beneficiam sintomas e capacidade funcional no fenótipo associado à obesidade. A redução de mortalidade permanece incerta para a síndrome ampla. O maior ganho clínico depende de associar reconhecimento precoce, confirmação fisiológica e tratamento orientado pelo fenótipo dominante.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca. Diagnóstico. Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose. Obesidade. Capacidade de Exercício.

¹ (Graduado) - UEA.

² (Graduado) - Universidade Federal de Pelotas (UFPeL).

³ (Graduado) - Universidade Regional Integrada (URI).

ABSTRACT: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for approximately half of heart failure cases, yet it is often recognized late because symptoms, biomarkers, and resting findings may be nonspecific. This critical narrative review aimed to examine the causes of underdiagnosis, organize diagnostic confirmation according to pretest probability, and interpret recent therapeutic advances without extending conclusions beyond demonstrated outcomes. PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS were consulted, together with guidelines, consensus documents, and regulatory sources available through 2026. The evidence indicates that H2FPEF, HFA-PEFF, and HFpEF-ABA are complementary tools, whereas intermediate or discordant probabilities require functional testing, preferably during exercise. Sex-related differences, obesity, natriuretic peptide concentrations, and treatable causes such as transthyretin amyloid cardiomyopathy influence recognition. Sodium-glucose transporter 2 inhibitors provide the most consistent evidence for reducing worsening heart failure and hospitalization; finerenone reduces recurrent events, while semaglutide or tirzepatide improve symptoms and functional capacity in obesity-related HFpEF. A mortality benefit remains uncertain for the broad syndrome. The greatest clinical gain depends on combining early recognition, physiological confirmation, and treatment tailored to the dominant phenotype.

Keywords: Heart Failure. Diagnosis. Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors. Obesity. Exercise Capacity.

INTRODUÇÃO

2

A fração de ejeção preservada não equivale a função cardíaca preservada. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), a ejeção global pode permanecer normal enquanto o coração opera com pressões de enchimento elevadas, reserva cronotrópica limitada, acoplamento ventrículo-arterial desfavorável e incapacidade de aumentar o débito durante o esforço. O resultado é uma síndrome de dispneia, fadiga, congestão e limitação funcional que pode não se manifestar plenamente nos exames realizados em repouso.

A ICFEp corresponde a quase metade dos casos de insuficiência cardíaca e tende a tornar-se mais frequente com o envelhecimento populacional, obesidade, diabetes, hipertensão, fibrilação atrial e doença renal. Apesar dessa carga, o reconhecimento costuma ser tardio. Sintomas inespecíficos são frequentemente atribuídos apenas à idade, ao peso, ao pulmão ou ao condicionamento. Avaliações limitadas à fração de ejeção ou a um único biomarcador também apresentam baixa sensibilidade (HAMO et al., 2024; KITTLESON et al., 2026).

A síndrome é multissistêmica e heterogênea. Comorbidades não são apenas doenças paralelas: elas participam do remodelamento vascular e miocárdico, da inflamação, da disfunção microvascular, da retenção de sódio e da intolerância ao exercício. Esse modelo explica por que pacientes com a mesma fração de ejeção podem apresentar mecanismos dominantes distintos e responder de maneira desigual a uma intervenção (PAULUS; TSCHÖPE, 2013; OBOKATA et al., 2017).

A Segunda Definição Universal de Insuficiência Cardíaca, publicada em 2026, reorganizou a nomenclatura em fração reduzida, melhorada e preservada e diminuiu a dependência de limites rígidos como substitutos da fisiologia. Entretanto, muitos ensaios decisivos incluíram participantes com fração de ejeção superior a 40%, reunindo populações historicamente denominadas de fração levemente reduzida e preservada. Neste artigo, essa terminologia histórica é mantida apenas ao descrever a população efetivamente estudada, sem tratá-la como uma entidade fisiopatológica uniforme (WALSH et al., 2026).

A necessidade de uma nova síntese decorre da mudança ocorrida após as revisões publicadas até 2025. Em 2026, a Segunda Definição Universal e o novo caminho decisório do American College of Cardiology (ACC) atualizaram a classificação, o encadeamento dos escores, a investigação de fenótipos e a integração de inibidores de SGLT2, finerenona e terapias incretínicas. Assim, o objetivo desta revisão é analisar criticamente por que a ICFEp permanece subestimada, organizar uma estratégia diagnóstica por nível de probabilidade e discutir os avanços terapêuticos segundo força da evidência, fenótipo predominante e limites de generalização.

METODOLOGIA

Foi realizada revisão narrativa crítica orientada pela pergunta: como reconhecer com maior precisão a ICFEp em adultos com dispneia ou intolerância ao exercício e como integrar as terapias contemporâneas à decisão clínica sem extrapolar os desfechos demonstrados? A busca foi atualizada em agosto de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, esta última por meio da Biblioteca Virtual em Saúde. Também foram consultados os portais oficiais do ACC, American Heart Association, European Society of Cardiology/Heart Failure Association, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A estratégia representativa no PubMed foi: ("Heart Failure with Preserved Ejection Fraction"[Mesh] OR "heart failure with preserved ejection fraction"[Title/Abstract] OR HFpEF[Title/Abstract]) AND (diagnos*[Title/Abstract] OR H2FPEF[Title/Abstract] OR HFA-PEFF[Title/Abstract] OR HFpEF-ABA[Title/Abstract] OR "exercise hemodynamics"[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh] OR finerenone[Title/Abstract] OR semaglutide[Title/Abstract] OR tirzepatide[Title/Abstract]). Na SciELO e na LILACS, utilizaram-se os equivalentes em português, inglês e espanhol combinando a condição com diagnóstico, tratamento, diretriz e consenso. Não foi imposto limite inicial de publicação, para preservar estudos seminais, e foram considerados documentos em português, inglês e espanhol.

Foram priorizados consensos, diretrizes, estudos de acurácia diagnóstica, coortes de fenotipagem, ensaios clínicos randomizados e metanálises diretamente pertinentes. Incluíram-se adultos com ICFEp ou suspeita diagnóstica, métodos para estimar ou confirmar pressões de enchimento e intervenções com desfechos clínicos, funcionais ou de qualidade de vida. Excluíram-se textos sem relação direta com a pergunta, estudos exclusivamente de fração de ejeção reduzida sem análise aplicável, relatos isolados e fontes sem dados suficientes para conferir a afirmação citada. Resultados nulos ou divergentes não foram excluídos.

4

A seleção, leitura e síntese foram conduzidas por um único revisor. A análise seguiu o percurso clínico: suspeita, estimativa de probabilidade, confirmação funcional, exclusão de causas específicas e escolha terapêutica por fenótipo. Foram distinguidos estimativas de efeito, componentes dos desfechos compostos, precisão dos intervalos de confiança e validade externa. Por se tratar de revisão narrativa, não houve triagem duplicada, protocolo registrado, avaliação formal de risco de viés ou graduação de certeza. Não foram produzidas contagens de identificação e exclusão, pois a busca teve finalidade interpretativa e não pretendeu exaustividade sistemática.

Da fração de ejeção normal à síndrome multissistêmica

Um ecocardiograma que informa apenas “fração de ejeção de 60%” não confirma nem exclui a doença. A medida descreve a proporção ejetada do volume diastólico final e pode permanecer normal com menor cavidade ventricular, hipertrofia concêntrica, redução do volume sistólico ou disfunção longitudinal (HAMO et al., 2024; WALSH et al., 2026).

A elevação das pressões de enchimento pode ser contínua em doença avançada ou surgir apenas durante exercício, taquicardia ou expansão volêmica. Em fases iniciais, o repouso oferece uma condição fisiológica pouco exigente: o paciente pode manter pressão capilar pulmonar normal, peptídeos natriuréticos baixos e sinais discretos no ecocardiograma. Quando o débito precisa aumentar, a menor complacência ventricular, a reserva sistólica e diastólica reduzida e a resposta vascular inadequada produzem elevação abrupta da pressão atrial esquerda e congestão pulmonar. Essa dissociação entre repouso e esforço explica por que testes estáticos podem ser falsamente tranquilizadores (BORLAUG et al., 2010).

O fenótipo associado à obesidade ilustra a natureza sistêmica da síndrome. Além de maior volume plasmático e demanda metabólica, o excesso de tecido adiposo visceral relaciona-se a inflamação, restrição pericárdica, maior interdependência ventricular, disfunção do músculo esquelético e menor reserva vasodilatadora. Pacientes obesos podem apresentar pressões de enchimento elevadas com concentrações relativamente baixas de peptídeos natriuréticos, em parte pela maior depuração e menor liberação desses peptídeos. A combinação de dispneia, obesidade e NT-proBNP baixo, portanto, não deve ser interpretada automaticamente como causa não cardíaca (OBOKATA et al., 2017; BUCKLEY et al., 2018).

Outros fenótipos exigem ênfases diferentes. Na fibrilação atrial, a perda da contração atrial e a irregularidade do ciclo agravam o enchimento e elevam peptídeos natriuréticos, reduzindo a especificidade dos limiares usuais. Na doença renal crônica, retenção de sódio, anemia, disfunção endotelial e elevação basal dos biomarcadores confundem a avaliação. Em idosos com fragilidade, a baixa capacidade funcional pode resultar simultaneamente de ICfEp, sarcopenia, doença pulmonar e inatividade. A heterogeneidade não invalida o diagnóstico; exige demonstrar que a fisiologia cardíaca contribui materialmente para os sintomas e identificar qual componente é tratável (KITTELESON et al., 2026).

Essa visão também previne o erro oposto: chamar toda dispneia com fração de ejeção normal de ICfEp. Amiloidose cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, valvopatias relevantes, pericardite constrictiva, cardiopatia isquêmica, estados de alto débito e hipertensão pulmonar pré-capilar podem produzir apresentação semelhante, mas requerem investigação e tratamento próprios. O termo ICfEp deve resultar de integração clínica e fisiológica, e não funcionar como rótulo residual após um ecocardiograma aparentemente normal.

Por que o diagnóstico continua subestimado

O subdiagnóstico começa pela combinação de alta prevalência e baixa especificidade clínica. Embora a ICFEp represente aproximadamente metade da insuficiência cardíaca, dispneia aos esforços, fadiga, redução da velocidade de marcha, edema maleolar e limitação das atividades habituais também ocorrem em obesidade, doença pulmonar, anemia e descondicionamento. A ausência de um sinal isolado e a possibilidade de exame normal em repouso criam um intervalo prolongado entre o início dos sintomas e a confirmação fisiológica (HAMO et al., 2024; KITTLESON et al., 2026).

Os peptídeos natriuréticos aumentam ou reduzem a probabilidade, mas não funcionam como regra de exclusão universal. Obesidade reduz BNP e NT-proBNP; fibrilação atrial, idade avançada e doença renal os elevam. Em pacientes com sobrepeso ou obesidade, valores abaixo dos limiares usuais não afastam ICFEp quando a suspeita clínica e a fisiologia de esforço permanecem compatíveis (BUCKLEY et al., 2018; KITTLESON et al., 2026).

As diferenças relacionadas ao sexo acrescentam uma fonte de erro. Mulheres são mais representadas na ICFEp, costumam apresentar maior remodelamento concêntrico, ventrículos menores, fração de ejeção mais alta e maior carga hemodinâmica durante o exercício. Ao mesmo tempo, podem ter concentrações de NT-proBNP relativamente menores, sobretudo na presença de adiposidade central. Essas diferenças alteram a probabilidade pré-teste e podem influenciar o desempenho dos componentes dos escores, embora ainda não existam limiares diagnósticos universalmente validados por sexo (BEALE et al., 2019; KITTLESON et al., 2026).

Outro obstáculo está no ecocardiograma reduzido à fração de ejeção ou a um único índice diastólico. Relação E/e', volume atrial esquerdo, massa ventricular, velocidade de regurgitação tricúspide, deformação longitudinal e função do ventrículo direito oferecem sinais complementares, mas nenhum deve ser lido fora do contexto. Medidas limítrofes podem refletir estágio inicial, técnica, ritmo cardíaco ou a incapacidade do repouso de reproduzir o sintoma (PIESKE et al., 2019; MARCONDES-BRAGA et al., 2021).

A faixa intermediária dos escores é outro ponto de perda. H₂FPEF, HFA-PEFF e HFpEF-ABA reduzem a incerteza, mas não transformam um contínuo biológico em resposta binária. Quando o paciente permanece entre baixa e alta probabilidade, a investigação frequentemente é encerrada antes da ecocardiografia de estresse ou da hemodinâmica de

exercício, exatamente onde a ICFEp oculta seria demonstrada (BORLAUG et al., 2010; REDDY et al., 2018; REDDY et al., 2024).

Por fim, as comorbidades podem ser interpretadas como explicações alternativas, embora constituam o terreno biológico típico da síndrome. Hipertensão, obesidade, diabetes, fibrilação atrial e doença renal não confirmam ICFEp, mas tampouco a excluem. O raciocínio mais seguro exige verificar se essas condições, isoladamente, explicam a magnitude da intolerância ao esforço e se há evidência de elevação das pressões de enchimento (PAULUS; TSCHÖPE, 2013; KITTLESON et al., 2026).

Raciocínio diagnóstico em etapas

Suspeita clínica e avaliação inicial

A investigação deve começar pela probabilidade pré-teste. Sintomas de esforço associados a hipertensão de longa duração, obesidade, diabetes, fibrilação atrial, doença renal crônica, apneia do sono ou hospitalização prévia por congestão justificam avaliação dirigida. O exame busca sinais de sobrecarga volêmica e causas concorrentes; eletrocardiograma, hemograma, função renal, eletrólitos, função tireoidiana, perfil hepático, peptídeos natriuréticos e ecocardiograma ajudam a reconhecer diagnósticos alternativos e o substrato cardiovascular. Radiografia de tórax pode demonstrar congestão ou doença pulmonar, mas não deve ser exigida como prova de ICFEp crônica.

O ecocardiograma precisa ir além da fração de ejeção. Dimensões e geometria ventriculares, volume atrial esquerdo, velocidades mitrais e do anel, relação E/e', velocidade de regurgitação tricúspide, função ventricular direita, valvopatias e, quando disponível, deformação longitudinal devem ser interpretados em conjunto. Alterações estruturais aumentam a probabilidade, mas sua ausência não exclui forma precoce. Valores de BNP ou NT-proBNP elevados sustentam o diagnóstico; valores baixos reduzem a probabilidade apenas dentro do contexto clínico, com cautela especial na obesidade (PIESKE et al., 2019; KITTLESON et al., 2026).

Escores como instrumentos de probabilidade

O escore H₂FPEF foi derivado em pacientes com dispneia inexplicada e validado contra hemodinâmica invasiva durante exercício. Ele combina obesidade, uso de dois ou mais anti-hipertensivos, fibrilação atrial, hipertensão pulmonar estimada, idade superior a 60 anos e E/e' acima de 9. A pontuação de 0 a 9 traduz a probabilidade de ICfEp; valores baixos tornam o diagnóstico menos provável, valores altos o sustentam e a faixa intermediária indica necessidade de investigação adicional. Sua principal vantagem é usar dados clínicos e ecocardiográficos rotineiros, com peso elevado para fibrilação atrial e obesidade (REDDY et al., 2018).

O HFA-PEFF adota percurso mais abrangente. Após avaliação pré-teste, pontua domínios funcional, morfológico e de biomarcadores. Resultado igual ou superior a 5 favorece confirmação; resultado igual ou inferior a 1 torna ICfEp improvável; pontuação de 2 a 4 conduz a teste funcional. O método incorpora maior riqueza ecocardiográfica e limiares de peptídeos ajustados a fibrilação atrial, mas é mais complexo e depende de medidas nem sempre presentes nos laudos usuais (PIESKE et al., 2019).

O consenso do ACC de 2026 inclui explicitamente H₂FPEF, HFA-PEFF e HFpEF-ABA. Ele propõe uso sequencial: uma triagem simples pode ser seguida de avaliação ecocardiográfica e de biomarcadores mais detalhada. O teste funcional fica reservado para casos intermediários ou discordantes (REDDY et al., 2024; KITTLESON et al., 2026).

Os escores não têm desempenho idêntico em todas as populações. A validação do HFA-PEFF encontrou alta especificidade nos extremos, mas manteve mais de um terço dos pacientes na faixa intermediária. Em registro japonês, H₂FPEF e HFA-PEFF tiveram acurácia aceitável, porém com discriminação diferente. Sexo, obesidade, fibrilação atrial, etnia e padrão de encaminhamento podem deslocar a calibração; por isso, uma pontuação deve modificar a probabilidade clínica, não encerrar o raciocínio (BARANDIARÁN AIZPURUA et al., 2020; TADA et al., 2021).

As diferenças entre os escores são clinicamente informativas. Um paciente jovem, obeso e sem fibrilação atrial pode receber probabilidade distinta de outro idoso, magro e com alterações estruturais discretas. Discordância não deve ser resolvida escolhendo o resultado mais

conveniente. Deve motivar revisão das medidas, consideração de diferenças relacionadas ao sexo e, se o diagnóstico alterar conduta, avaliação durante exercício.

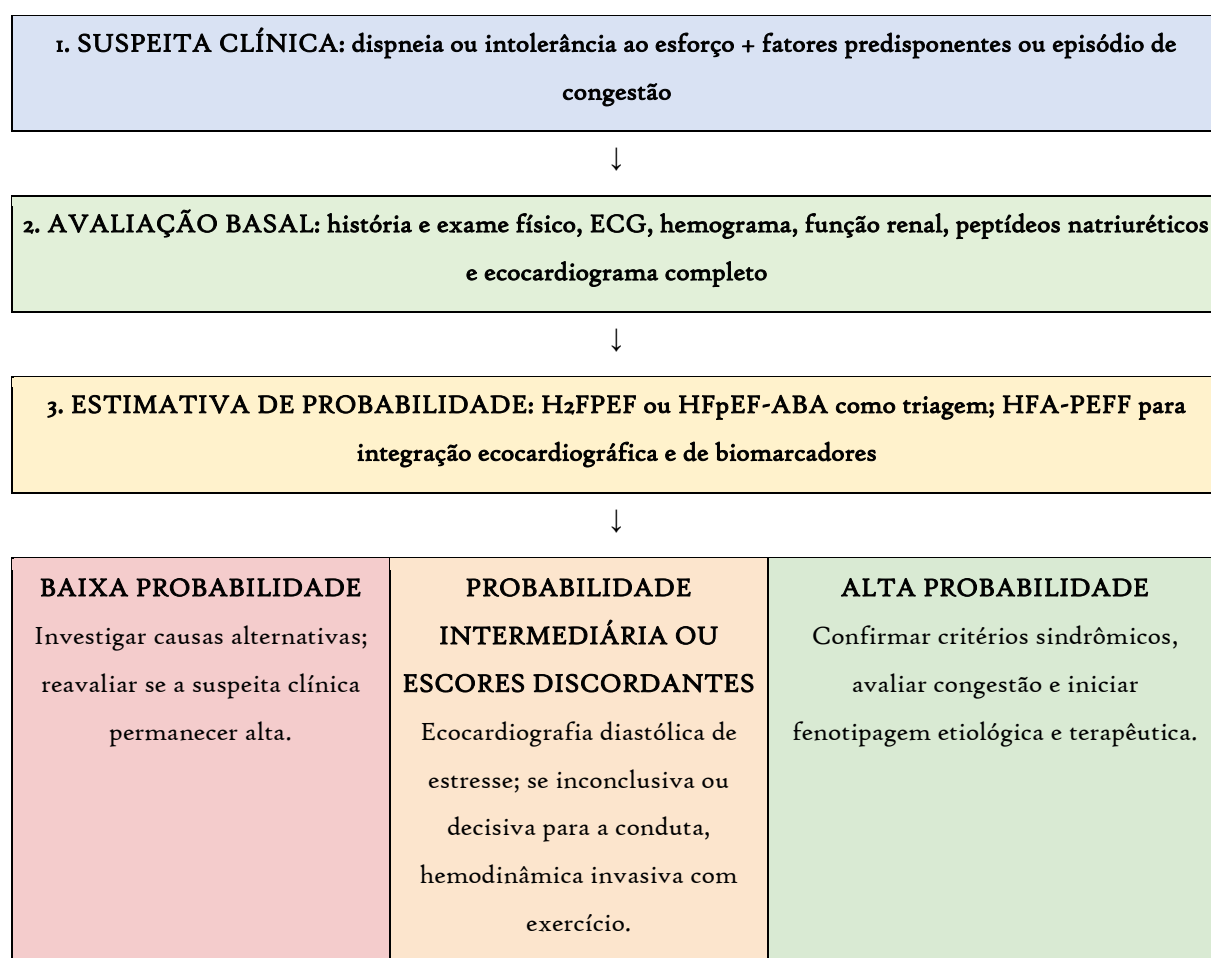
Tabela 1 – Ferramentas para estimar e confirmar a probabilidade de ICfEp

Ferramenta	Componentes centrais	Uso clínico	Limites e cautelas
H ₂ FPEF	IMC >30 kg/m ² , ≥2 anti-hipertensivos, fibrilação atrial, pressão pulmonar estimada >35 mmHg, idade >60 anos e E/e' >9.	Probabilidade de ICfEp em dispneia inexplicada; 0-1 baixa, 2-5 intermediária e 6-9 alta.	Depende de ecocardiografia; obesidade e fibrilação atrial pesam fortemente; faixa intermediária não confirma.
HFA-PEFF	Avaliação pré-teste e domínios funcional, morfológico e de biomarcadores.	≤1 torna ICfEp improvável; 2-4 exige teste funcional; ≥5 favorece confirmação.	Mais completo, porém complexo; limiares variam com ritmo, idade, sexo e função renal.
HFpEF-ABA	Idade, índice de massa corporal e fibrilação atrial.	Triagem de baixa complexidade; probabilidade contínua. Cortes <25%, 25-80% e >80% são pragmáticos.	Não usa ecocardiografia nem biomarcadores; não substitui confirmação; calibração externa ainda em expansão.
Ecocardiografia diastólica de estresse	E/e', pressão pulmonar, reserva sistólica e resposta ao exercício.	Investiga elevação provocada das pressões de enchimento em probabilidade intermediária.	Dependência técnica, protocolos variáveis e exames inconclusivos.
Cateterismo direito com exercício	Pressão capilar pulmonar e débito em repouso e esforço.	Referência para ICfEp oculta e para diferenciar hipertensão pulmonar pré e pós-capilar.	Invasivo, disponível em centros especializados e dependente de protocolo e interpretação.

Fonte: elaboração própria com base em Reddy et al. (2018), Pieske et al. (2019), Reddy et al. (2024), Barandiarán Aizpurua et al. (2020), Tada et al. (2021) e Kittleson et al. (2026).

A Figura 1 sintetiza o encadeamento proposto. Seu objetivo não é criar um novo escore, mas impedir dois atalhos: excluir ICFEp por exames de repouso pouco alterados e iniciar terapia específica sem evidência suficiente de que a síndrome explica os sintomas.

Figura 1 – Percurso diagnóstico pragmático da suspeita à confirmação da ICFEp



Fonte: elaboração própria com base em Pieske et al. (2019), Marcondes-Braga et al. (2021) e Kittleson et al. (2026).

Quando o repouso não responde

Em pacientes com alta suspeita e exames de repouso não conclusivos, o próximo passo é provocar a fisiologia responsável pelo sintoma. A ecocardiografia diastólica de estresse pode demonstrar aumento de E/e' e da pressão pulmonar durante exercício, embora a interpretação dependa de qualidade de imagem e experiência. O teste cardiopulmonar caracteriza limitação

circulatória, ventilatória e periférica, mas padrões não invasivos podem se sobrepor; seu maior valor está em organizar a causa da intolerância ao esforço e indicar quando a hemodinâmica invasiva é necessária.

O cateterismo direito com exercício permanece a referência para confirmar ICFEp oculta quando a pressão capilar pulmonar é normal em repouso. No estudo seminal de Borlaug et al. (2010), pacientes euolêmicos com dispneia, BNP normal e pressões de repouso normais apresentaram elevação marcante da pressão capilar durante exercício. Esse achado demonstra que um teste basal negativo não encerra a investigação se o sintoma aparece somente sob demanda hemodinâmica.

A decisão de avançar para teste invasivo deve considerar impacto clínico. É particularmente útil quando persistem dúvida diagnóstica, limitação relevante, terapias potencialmente conflitantes ou suspeita de hipertensão pulmonar pré-capilar, pericardiopatia ou doença valvar não explicada. Em contraste, pacientes com congestão inequívoca, alterações estruturais compatíveis e escore alto podem ser manejados sem cateterismo. O objetivo não é submeter todos a teste máximo, mas evitar que probabilidades intermediárias sejam convertidas em exclusão definitiva.

Etiologia, fenótipos imitadores e diagnósticos associados

Após reconhecer a síndrome, é necessário procurar causas específicas e condições coexistentes. Espessamento ventricular desproporcional, baixa voltagem, neuropatia, síndrome do túnel do carpo, ruptura do tendão do bíceps, estenose lombar ou estenose aórtica podem sugerir amiloidose. Hipertrofia assimétrica, obstrução dinâmica, valvopatia relevante, pericardite constrictiva, cardiopatia isquêmica, doença pulmonar e estados de alto débito exigem investigação própria (MARCONDES-BRAGA et al., 2021; KITTLESON et al., 2026).

A cardiomiopatia amiloide por transtirretina merece busca ativa porque é tratável e frequentemente não reconhecida. Em coorte comunitária de pacientes com insuficiência cardíaca, fração de ejeção $\geq 40\%$ e espessura da parede ≥ 12 mm, a prevalência clinicamente reconhecida foi 1,3%, mas chegou a 6,3% com rastreamento sistemático, aumentando com idade e sendo maior em homens. Diante de sinais de alerta, deve-se excluir amiloidose AL com cadeias leves livres e imunofixação sérica e urinária antes de interpretar cintilografia óssea como ATTR. A confirmação altera prognóstico, aconselhamento e elegibilidade para terapia

modificadora da doença; no ATTR-ACT, tafamidis reduziu mortalidade por todas as causas e hospitalizações cardiovasculares em ATTR-CM, embora esse benefício não possa ser extrapolado a toda ICFEp (ABOUEZZEDDINE et al., 2021; MAURER et al., 2018).

A distinção tem consequências terapêuticas. Diurese excessiva em pericardite constritiva ou disfunção direita pode precipitar hipotensão; beta-bloqueio indiscriminado pode piorar incompetência cronotrópica; atribuir toda dispneia à ICFEp pode retardar tratamento de doença pulmonar, anemia ou isquemia. Fenotipar significa identificar o mecanismo que mais limita aquele paciente e reconhecer quando a síndrome geral é apenas parte do diagnóstico.

Do controle sintomático à modificação de eventos

A estratégia terapêutica contemporânea separa três objetivos: aliviar congestão, reduzir eventos de piora da insuficiência cardíaca e tratar determinantes do fenótipo. Essa distinção evita interpretar melhora de sintomas como prova de redução de mortalidade ou, inversamente, desprezar benefício clínico porque a morte cardiovascular isolada permaneceu neutra.

O caminho decisório do ACC de 2026 integra inibidor de SGLT₂, finerenona e terapias incretínicas de acordo com elegibilidade, função renal, potássio, obesidade e comorbidades. A proposta deve ser aplicada como estrutura de decisão, não como prescrição automática: ensaios usaram critérios de fração de ejeção e enriquecimento distintos, e o efeito médio não substitui avaliação individual (KITTLESON et al., 2026).

12

Inibidores de sglt2 como base mais consistente

O EMPEROR-Preserved randomizou 5.988 pacientes com fração de ejeção superior a 40% para empagliflozina ou placebo. Em mediana de 26,2 meses, morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 13,8% e 17,1%, respectivamente, com razão de risco de 0,79 (IC_{95%} 0,69–0,90). O efeito foi conduzido principalmente por menos hospitalizações, sem redução isolada demonstrada de morte cardiovascular (ANKER et al., 2021).

O DELIVER incluiu 6.263 participantes com fração de ejeção superior a 40% e seguimento mediano de 2,3 anos. Dapagliflozina reduziu piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular de 19,5% para 16,4%, razão de risco de 0,82 (IC_{95%} 0,73–0,92). O componente de piora apresentou razão de risco de 0,79 (IC_{95%} 0,69–0,91), enquanto morte

cardiovascular permaneceu compatível com ausência de efeito, razão de risco de 0,88 (IC95% 0,74–1,05) (SOLOMON et al., 2022).

A concordância dos dois ensaios, reforçada por metanálise, sustenta efeito de classe sobre eventos de insuficiência cardíaca ao longo do espectro de fração de ejeção. Diretrizes europeias passaram a recomendar inibidores de SGLT2 para pacientes com fração preservada ou historicamente classificada como levemente reduzida. A formulação mais precisa é redução de piora e hospitalização, não cura da síndrome nem benefício de mortalidade já estabelecido (VADUGANATHAN et al., 2022; MCDONAGH et al., 2023).

O início exige avaliação de volemia, função renal, risco de infecção genital, hipotensão e situações predisponentes a cetoacidose. Uma queda inicial discreta da filtração pode representar efeito hemodinâmico esperado, mas deterioração progressiva, hipovolemia ou sintomas requerem reavaliação. A decisão deve considerar também indicação regulatória e possibilidade real de acesso.

Antagonismo mineralocorticoide: da incerteza à finerenona

O TOPCAT marcou a fase de incerteza com espironolactona. Em 3.445 pacientes com fração de ejeção $\geq 45\%$ e seguimento médio de 3,3 anos, morte cardiovascular, parada cardíaca abortada ou hospitalização por insuficiência cardíaca não foi significativamente reduzida: razão de risco de 0,89 (IC95% 0,77–1,04). Houve menos hospitalização por insuficiência cardíaca, mas heterogeneidade geográfica, hiperpotassemia e piora renal limitaram a interpretação global (PITT et al., 2014).

O FINEARTS-HF avaliou finerenona em 6.001 pacientes com fração de ejeção $\geq 40\%$. Em mediana de 32 meses, eventos totais de piora da insuficiência cardíaca e morte cardiovascular foram reduzidos, razão de taxas de 0,84 (IC95% 0,74–0,95). O componente de piora teve razão de taxas de 0,82 (IC95% 0,71–0,94); morte cardiovascular permaneceu neutra, razão de risco de 0,93 (IC95% 0,78–1,11) (SOLOMON et al., 2024).

A contribuição é dupla: demonstra benefício de um antagonista mineralocorticoide não esteroideal sobre eventos recorrentes e reforça a necessidade de decompor o desfecho composto. O ensaio não prova redução de mortalidade, tampouco torna finerenona intercambiável com espironolactona em todas as situações.

Na prática, elegibilidade depende de potássio, taxa de filtração glomerular e capacidade de monitorar ambos após início e ajustes. Associação com bloqueadores do sistema renina-angiotensina, anti-inflamatórios ou suplementos de potássio aumenta risco de hiperpotassemia. Benefício potencial e segurança devem ser revistos quando função renal ou volemia mudarem.

Terapias incretínicas e o fenótipo associado à obesidade

O reconhecimento da obesidade como determinante fisiopatológico abriu uma via terapêutica específica. No STEP-HFpEF, 529 pacientes com ICFe e índice de massa corporal ≥ 30 kg/m² receberam semaglutida 2,4 mg ou placebo por 52 semanas. A diferença no KCCQ foi de 7,8 pontos (IC_{95%} 4,8–10,9), a perda de peso diferiu em –10,7 pontos percentuais (IC_{95%} –11,9 a –9,4) e a distância de caminhada aumentou 20,3 m (IC_{95%} 8,6–32,1) (KOSIBOROD et al., 2023).

O STEP-HFpEF DM confirmou direção semelhante em 616 pacientes com diabetes tipo 2. Em 52 semanas, a diferença no KCCQ foi de 7,3 pontos (IC_{95%} 4,1–10,4), a perda de peso diferiu em –6,4 pontos percentuais (IC_{95%} –7,6 a –5,2) e a caminhada em seis minutos aumentou 14,3 m (IC_{95%} 3,7–24,9). A menor perda ponderal não eliminou a melhora clínica, sugerindo mecanismos além da redução de peso isolada (KOSIBOROD et al., 2024).

O SUMMIT ampliou a evidência para eventos. Entre 731 pacientes com obesidade e ICFe, com seguimento mediano de 104 semanas, tirzepatida reduziu morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca de 15,3% para 9,9%, razão de risco de 0,62 (IC_{95%} 0,41–0,95). O efeito foi conduzido por menos eventos de piora, razão de risco de 0,54 (IC_{95%} 0,34–0,85); morte cardiovascular isolada foi imprecisa, razão de risco de 1,58 (IC_{95%} 0,52–4,83) (PACKER et al., 2025).

Esses resultados tornam o tratamento da obesidade parte central do cuidado quando o fenótipo está presente. Entretanto, redução rápida de peso em idosos pode incluir perda de massa magra. Exercício resistido e aeróbico, ingestão proteica adequada e avaliação de fragilidade devem acompanhar a farmacoterapia. Efeitos não devem ser extrapolados para pacientes sem obesidade ou para redução de mortalidade já estabelecida.

Arni, bra e outras terapias: benefício seletivo, não universal

O PARAGON-HF comparou sacubitril/valsartana com valsartana em pacientes com fração de ejeção $\geq 45\%$. Em mediana de 35 meses, a redução de hospitalizações totais por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular não alcançou significância convencional, razão de taxas de 0,87 (IC95% 0,75–1,01; $p=0,06$). Sinais favoráveis em frações mais baixas e em mulheres permanecem análises de subgrupo, úteis para gerar seleção clínica, mas insuficientes para afirmar benefício universal (SOLOMON et al., 2019).

Bloqueadores do receptor de angiotensina produziram resultados modestos ou neutros. No CHARM-Preserved, candesartana apresentou razão de risco não ajustada de 0,89 (IC95% 0,77–1,03), com menor frequência de hospitalização, sem diferença em morte cardiovascular. No I-PRESERVE, irbesartana não reduziu o desfecho composto, razão de risco de 0,95 (IC95% 0,86–1,05), em seguimento médio de 49,5 meses. Esses fármacos mantêm utilidade para hipertensão e outras indicações, não como modificadores robustos de prognóstico da ICfEp ampla (YUSUF et al., 2003; MASSIE et al., 2008).

Betabloqueadores devem ser usados por indicação, como angina, pós-infarto ou controle de frequência em fibrilação atrial. Em pacientes com incompetência cronotrópica, podem agravar intolerância ao exercício. Nitratos de longa ação não devem ser adotados por analogia com fração reduzida quando pioram atividade ou não demonstram benefício específico. A escolha precisa seguir mecanismo, e não apenas o rótulo de insuficiência cardíaca (HEIDENREICH et al., 2022; KITTLESON et al., 2026).

Terapias baseadas em dispositivos

Intervenções destinadas a reduzir pressão atrial esquerda ou redistribuir volume permanecem experimentais. Ensaio de shunt interatrial não demonstraram redução consistente de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, eventos de insuficiência cardíaca ou qualidade de vida e levantaram sinais de dano em subgrupos. A ablação do nervo esplâncnico e estratégias de estimulação também não estabeleceram benefício clínico uniforme. Fora de pesquisa, sua utilização não deve substituir diagnóstico fisiológico, tratamento de congestão e terapias com desfechos comprovados (KITTLESON et al., 2026).

Tabela 2 – Ensaios pivotais e interpretação clínica dos avanços terapêuticos

Estudo	População, intervenção e seguimento	Resultado principal	Leitura crítica
EMPEROR-Preserved (2021)	5.988; FE >40%; empagliflozina; mediana 26,2 meses.	Morte CV ou hospitalização por IC: 13,8% vs. 17,1%; HR 0,79 (IC95% 0,69–0,90).	Benefício principalmente por menos hospitalizações; morte CV isolada não reduzida.
DELIVER (2022)	6.263; FE >40%; dapagliflozina; mediana 2,3 anos.	Piora da IC ou morte CV: 16,4% vs. 19,5%; HR 0,82 (IC95% 0,73–0,92).	Efeito consistente; morte CV isolada HR 0,88 (IC95% 0,74–1,05).
TOPCAT (2014)	3.445; FE ≥45%; espironolactona; média 3,3 anos.	Composto primário: HR 0,89 (IC95% 0,77–1,04).	Ensaio global neutro; menos hospitalização, com heterogeneidade regional e risco de hiperpotassemia.
FINEARTS-HF (2024)	6.001; FE ≥40%; finerenona; mediana 32 meses.	Eventos totais de piora da IC e morte CV: RR 0,84 (IC95% 0,74–0,95).	Redução conduzida por piora da IC; morte CV HR 0,93 (IC95% 0,78–1,11).
PARAGON-HF (2019)	4.822; FE ≥45%; sacubitril/valsartana; mediana 35 meses.	Hospitalizações totais por IC e morte CV: RR 0,87 (IC95% 0,75–1,01).	Resultado limítrofe; subgrupos não justificam indicação universal.
I-PRESERVE (2008)	4.128; FE ≥45%; irbesartana; média 49,5 meses.	Desfecho composto: HR 0,95 (IC95% 0,86–1,05).	BRA neutro para o desfecho principal; utilidade permanece ligada a outras indicações.
STEP-HFpEF (2023)	529; obesidade; semaglutida; 52 semanas.	KCCQ +7,8 (IC95% 4,8–10,9); peso –10,7 p.p. (IC95% –11,9 a –9,4).	Benefício sintomático, funcional e ponderal; sem ensaio para mortalidade.

Estudo	População, intervenção e seguimento	Resultado principal	Leitura crítica
STEP-HFpEF DM (2024)	616; obesidade e DM2; semaglutida; 52 semanas.	KCCQ +7,3 (IC95% 4,1– 10,4); peso –6,4 p.p. (IC95% –7,6 a –5,2).	Direção consistente em diabetes, com menor perda ponderal.
SUMMIT (2025)	731; obesidade; tirzepatida; mediana 104 semanas.	Morte CV ou piora da IC: 9,9% vs. 15,3%; HR 0,62 (IC95% 0,41–0,95).	Benefício conduzido por piora da IC; morte CV isolada imprecisa.

Fonte: elaboração própria com base em Massie et al. (2008), Pitt et al. (2014), Solomon et al. (2019), Anker et al. (2021), Solomon et al. (2022), Kosiborod et al. (2023), Kosiborod et al. (2024), Solomon et al. (2024) e Packer et al. (2025). FE: fração de ejeção; CV: cardiovascular; IC: insuficiência cardíaca; HR: razão de risco; RR: razão de taxas; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; p.p.: pontos percentuais.

Cuidado integrado e implementação

A terapêutica modificadora de eventos não substitui o controle da congestão. Diuréticos de alça devem ser titulados ao menor regime que mantenha euvolemia, com vigilância de peso, edema, dispneia, pressão arterial, eletrólitos e função renal. O objetivo é aliviar sintomas sem converter congestão em hipovolemia, particularmente em idosos, doença renal e disfunção

17

direita (HEIDENREICH et al., 2022; MCDONAGH et al., 2021). Hipertensão deve ser tratada de forma consistente, pois aumenta carga arterial e pressões de enchimento. A meta precisa considerar idade, ortostatismo e função renal. Em fibrilação atrial, anticoagulação segue risco tromboembólico e controle de frequência ou ritmo deve ser individualizado, evitando bradicardia que agrave incompetência cronotrópica (ROHDE et al., 2018; MARCONDES-BRAGA et al., 2021; KITTLESON et al., 2026).

Doença renal, diabetes, apneia obstrutiva do sono, doença coronariana, anemia e deficiência de ferro devem ser pesquisadas por seus próprios critérios. A evidência para ferro intravenoso na ICFep ainda é limitada: o FAIR-HFpEF foi encerrado com apenas 39 participantes e sugeriu melhora da caminhada, mas não teve poder para desfechos clínicos ou qualidade de vida. Portanto, a deficiência deve ser reconhecida, sem transportar automaticamente a força da evidência da fração reduzida para a preservada (VON HAEHLING et al., 2024).

Exercício é tratamento da limitação funcional mesmo sem prova de redução de mortalidade. Em idosos obesos com ICfEp, restrição calórica e treinamento aeróbico aumentaram o consumo de oxigênio de pico, com efeitos aditivos. Programas devem combinar progressão aeróbica, força e equilíbrio, ajustados a fragilidade, sarcopenia e sintomas (KITZMAN et al., 2016; KITTLESON et al., 2026).

A implementação pode seguir sequência pragmática: confirmar que a síndrome é provável; corrigir congestão; iniciar inibidor de SGLT₂ quando elegível; considerar finerenona segundo função renal e potássio; e tratar obesidade com intervenção intensiva, incluindo terapia incretínica quando indicada e acessível. ARNI, BRA e betabloqueadores permanecem subordinados a perfis e indicações específicas, não a uma cascata universal.

No Brasil, eficácia clínica, registro sanitário e cobertura pública não são equivalentes. A Conitec decidiu não incorporar empagliflozina ao SUS para adultos com fração de ejeção >40% e classes NYHA II–III em 2023 e não incorporar dapagliflozina para fração de ejeção >40% e classes II–IV em 2025. Isso não invalida os ensaios, mas cria distância entre diretriz e acesso. Terapias incretínicas possuem indicações regulatórias relacionadas à obesidade e ao diabetes, não uma indicação autônoma de ICfEp; finerenona também exige avaliação de indicação, registro e cobertura aplicáveis ao paciente (BRASIL, 2023; BRASIL, 2025; KITTLESON et al., 2026).

18

Em locais sem ecocardiografia de estresse ou hemodinâmica de exercício, a prioridade é qualificar a avaliação basal, documentar a probabilidade por escores e estabelecer critérios de encaminhamento. Protocolos podem reservar centros de referência para casos intermediários, discordantes, com hipertensão pulmonar, suspeita de cardiomiopatia infiltrativa ou repercussão funcional desproporcional. A limitação de acesso deve tornar o percurso mais explícito, não reduzir a ICfEp a diagnóstico presumido (MARCONDES-BRAGA et al., 2021).

Limites da evidência e questões em aberto

O avanço terapêutico é real, porém incompleto. EMPEROR-Preserved, DELIVER, FINEARTS-HF e SUMMIT reduziram desfechos compostos dominados por eventos de piora; nenhum estabeleceu, isoladamente, redução inequívoca de mortalidade cardiovascular na síndrome ampla. A precisão da comunicação é essencial porque benefício sobre hospitalização

e estado de saúde é clinicamente relevante, mas não equivale a prolongamento de sobrevida já demonstrado.

A heterogeneidade dos critérios de inclusão dificulta a generalização. Ensaios com fração de ejeção >40% misturam participantes historicamente classificados como levemente reduzidos e preservados, nos quais a resposta ao bloqueio neuro-hormonal pode diferir. Estudos com obesidade, por sua vez, selecionaram um fenótipo no qual o tratamento metabólico é biologicamente mais plausível. O nome do ensaio não garante uma fisiopatologia comum.

Não há ensaios fatoriais suficientes para definir benefício incremental e sequência ideal de inibidor de SGLT₂, finerenona e terapia incretínica no mesmo paciente. Efeitos podem ser complementares, mas essa interpretação permanece inferencial. Também faltam dados sobre desprescrição, duração das terapias incretínicas, recuperação ponderal após suspensão e preservação de massa magra.

Na área diagnóstica, escores foram desenvolvidos em populações encaminhadas e podem apresentar calibração diferente na atenção primária, entre sexos, grupos étnicos e regiões com prevalências distintas de obesidade ou doença renal. Ferramentas simples favorecem triagem; ferramentas complexas aumentam especificidade; nenhuma elimina a necessidade de teste funcional quando a incerteza é clinicamente importante.

19

Dispositivos, manejo da deficiência de ferro e modelos de reabilitação escaláveis ainda carecem de evidência robusta. Outra lacuna é a implementação: estudos de eficácia são produzidos em sistemas com acesso a imagem avançada, monitorização laboratorial e medicamentos que não estão universalmente disponíveis. Avaliar efetividade, equidade e custo é parte do próximo estágio da pesquisa em ICfEp.

CONCLUSÃO

A ICfEp continua subestimada porque seus sintomas se sobrepõem a comorbidades comuns, a fração de ejeção normal é interpretada de forma excessivamente tranquilizadora e exames de repouso podem não reproduzir a fisiologia do esforço. O diagnóstico deve combinar probabilidade pré-teste, ecocardiografia completa, biomarcadores interpretados no contexto e uso criterioso de H₂FPEF, HFA-PEFF ou HFpEF-ABA. Probabilidade intermediária ou discordante exige teste funcional quando a resposta modifica a conduta.

Os avanços terapêuticos alteraram o prognóstico de eventos, mas devem ser descritos com precisão. Inibidores de SGLT2 possuem a evidência mais consistente para reduzir piora e hospitalização; finerenona amplia a prevenção de eventos recorrentes com necessidade de monitorização; semaglutida e tirzepatida melhoram sintomas e capacidade funcional no fenótipo associado à obesidade. ARNI, BRA e betabloqueadores permanecem opções seletivas, e dispositivos não demonstraram benefício uniforme. Nenhuma dessas observações autoriza afirmar redução universal de mortalidade na ICfEp.

A melhor prática combina reconhecimento precoce, descongestão, terapia modificadora de eventos, investigação de causas tratáveis, especialmente amiloidose quando houver sinais de alerta, e manejo do fenótipo dominante. A principal lacuna já não é a ausência absoluta de opções, mas a capacidade de confirmar a síndrome, alcançar o paciente correto e aplicar a evidência dentro dos limites de acesso e segurança.

REFERÊNCIAS

ABOUEZZEDDINE, O. F. et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiology*, v. 6, n. 11, p. 1267–1274, 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3070.

ANKER, S. D. et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 16, p. 1451–1461, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.

BARANDIARÁN AIZPURUA, A. et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, v. 22, n. 3, p. 413–421, 2020. DOI: 10.1002/ehf.1614.

BEALE, A. L. et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC: Heart Failure*, v. 7, n. 3, p. 239–249, 2019. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.01.004.

BORLAUG, B. A. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, v. 3, n. 5, p. 588–595, 2010. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 16, de 27 de abril de 2023. Torna pública a decisão de não incorporar empagliflozina para insuficiência cardíaca com fração de ejeção superior a 40% no Sistema Único de Saúde. Brasília, DF, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/20230428_portaria_dou_16.pdf. Acesso em: 3 ago. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Dapagliflozina para insuficiência cardíaca com fração de ejeção superior a 40%: recomendação de não incorporação, Portaria SCTIE/MS nº 98/2025. Brasília, DF, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec/2025>. Acesso em: 3 ago. 2026.

BUCKLEY, L. F. et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*, v. 5, n. 2, p. 372–378, 2018. DOI: 10.1002/ehf2.12235.

HAMO, C. E. et al. Heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 10, art. 55, 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00540-y.

HEIDENREICH, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *Circulation*, v. 145, n. 18, p. e895–e1032, 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.

KITTLESON, M. M. et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction: 2026 ACC Expert Consensus Decision Pathway. *Journal of the American College of Cardiology*, publicação online, 23 jul. 2026. DOI: 10.1016/j.jacc.2026.06.018.

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*, v. 315, n. 1, p. 36–46, 2016. DOI: 10.1001/jama.2015.17346.

KOSIBOROD, M. N. et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 12, p. 1069–1084, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoA2306963.

KOSIBOROD, M. N. et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 15, p. 1394–1407, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoA2313917.

MARCONDES-BRAGA, F. G. et al. Atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, n. 6, p. 1174–1212, 2021. DOI: 10.36660/abc.20210367.

MASSIE, B. M. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 23, p. 2456–2467, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoA0805450.

MAURER, M. S. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 11, p. 1007–1016, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoA1805689.

MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

MCDONAGH, T. A. et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 44, n. 37, p. 3627–3639, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.

OBOKATA, M. et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, v. 136, n. 1, p. 6–19, 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.

PACKER, M. et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 392, n. 5, p. 427–437, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.

PAULUS, W. J.; TSCHÖPE, C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, n. 4, p. 263–271, 2013. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

PIESKE, B. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm. *European Heart Journal*, v. 40, n. 40, p. 3297–3317, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.

PITT, B. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 15, p. 1383–1392, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.

REDDY, Y. N. V. et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, v. 138, n. 9, p. 861–870, 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

REDDY, Y. N. V. et al. An evidence-based screening tool for heart failure with preserved ejection fraction: the HFpEF-ABA score. *Nature Medicine*, v. 30, n. 8, p. 2258–2264, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-03140-1.

ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018. DOI: 10.5935/abc.20180190.

SOLOMON, S. D. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 17, p. 1609–1620, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.

SOLOMON, S. D. et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 12, p. 1089–1098, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.

SOLOMON, S. D. et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 16, p. 1475–1485, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107.

TADA, A. et al. Performance of the H₂FPEF and the HFA-PEFF scores for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in Japanese patients: a report from the Japanese multicenter registry. *International Journal of Cardiology*, v. 342, p. 43–48, 2021. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.08.001.

VADUGANATHAN, M. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet*, v. 400, n. 10354, p. 757–767, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.

VON HAEHLING, S. et al. Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial. *European Heart Journal*, v. 45, n. 37, p. 3789–3800, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae479.

WALSH, M. N. et al. AHA/ACC/ESC/WHF Expert Consensus Document: Second Universal Definition of Heart Failure (2026). *Journal of the American College of Cardiology*, publicação online, 29 jun. 2026. DOI: 10.1016/j.jacc.2026.05.036.

YUSUF, S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*, v. 362, n. 9386, p. 777–781, 2003. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.