



## ***Terapias Alvo no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Uma Nova Era?***

Felipe Laurindo Couto <sup>1</sup>, Ana Kelly de Azevedo Gonçalves <sup>2</sup>, Caio Enzo Dantas de Paiva Queiroz <sup>3</sup>, Monaliza Carvalho Alves Feitosa <sup>4</sup>, Maria Eduarda Torreão Medeiros Teobaldo <sup>5</sup>, Bruno Rafael de Souza Honorato <sup>6</sup>, Brenda Tawares Batista <sup>7</sup>, Gabriela Júlia Pereira Chacon de Araújo <sup>8</sup>, Maria Cecília Vieira Stewart Thomaz <sup>9</sup>, Ismael Moreira Lima <sup>10</sup>, Marialice Pinto Viana Correia <sup>11</sup>, Mary Morioka <sup>12</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p2304-2313>  
Artigo publicado em 25 de Fevereiro de 2025

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), a forma mais comum de insuficiência cardíaca (IC), é definida como sendo uma síndrome clínica com disfunção diastólica ventricular esquerda, com elevada pressão de enchimento ventricular esquerdo e reduzida adesão miocárdica. Apesar dos desafios inerentes à abordagem terapêutica da ICFEp, alguns tratamentos são promissores, dentre os quais se destacam terapias farmacológicas, como antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona, antagonistas de mineralocorticoides e inibidores de SGLT2, e terapias não farmacológicas, como a estimulação do nervo vago, o shunt atrial transcaterter e os moduladores da contratilidade cardíaca. Portanto, a alta incidência da ICFEp, em contraste com a baixa quantidade de abordagens terapêuticas eficazes para essa doença, demonstram a importância da realização de estudos direcionados ao tratamento da ICFEp, com o intuito de aprofundar a compreensão dessas terapias e facilitar o manejo sintomatológico e fisiopatológico da patologia em questão, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com ICFEp.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Tratamento.

## ***Targeted Therapies in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A New Era?***

### **ABSTRACT**

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), the most common form of heart failure (HF), is defined as a clinical syndrome characterized by left ventricular diastolic dysfunction, elevated left ventricular filling pressure, and reduced myocardial compliance. Despite the inherent challenges in the therapeutic approach to HFpEF, some treatments show promise. These include pharmacological therapies, such as renin-angiotensin-aldosterone system antagonists, mineralocorticoid receptor antagonists, and SGLT2 inhibitors, as well as non-pharmacological therapies, such as vagus nerve stimulation, transcatheter atrial shunt, and cardiac contractility modulation. Therefore, the high incidence of HFpEF, in contrast to the limited number of effective therapeutic approaches for this condition, highlights the importance of conducting studies focused on HFpEF treatment. Such research aims to deepen the understanding of these therapies and facilitate the symptomatic and pathophysiological management of the disease, ultimately improving the quality of life of patients with HFpEF.

**Keywords:** Heart Failure; Preserved Ejection Fraction; Treatment.

**Autor correspondente:** *Felipe Laurindo Couto*- [felipe.couto@maisunifacisa.com.br](mailto:felipe.couto@maisunifacisa.com.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é um subtipo de insuficiência cardíaca (IC) caracterizada pela presença dos sinais e sintomas típicos da IC, porém com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) dentro dos padrões de normalidade ( $\geq 50\%$ ) (Hiraiwa et al, 2024). Ademais, a ICFEp é descrita como uma síndrome clínica significativamente heterogênea, isto é, com ampla diversidade de quadros clínicos entre os pacientes portadores dessa doença. Além disso, apesar de aproximadamente metade dos casos de IC configurarem dentro do subtipo da ICFEp, trata-se de uma condição notadamente desafiadora para a medicina, pois, ao contrário da diversidade de terapias para a IC com fração de ejeção reduzida, a ICFEp ainda não possui tratamentos que comprovadamente produzam efeitos sobre morbidade e mortalidade. Dessa forma, explorar avanços nas terapias alvo no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada é essencial para melhorar o manejo desta condição e proporcionar prognósticos mais positivos aos pacientes.

Atualmente, de modo geral, as terapias para ICFEp se baseiam no controle das comorbidades adjacentes, afinal, a doença tem caráter multifatorial e fisiopatologia imprecisa, o que torna o gerenciamento dessas condições coexistentes essencial para amenizar os sintomas e melhorar o quadro clínico dos pacientes. No entanto, pesquisas recentes têm estudado e aprimorado abordagens terapêuticas emergentes a fim de desenvolver opções mais favoráveis de tratamento aos pacientes. Entre essas, destacam-se a finerenona (antagonista seletivo não esteroide do receptor mineralocorticoide), inibidores de SGLT2, inibidor do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI) e dispositivos de derivação atrial (shunt artificial esquerda-direita).

Esses avanços representam não só alternativas de tratamento, mas também formas de alcançar prognósticos mais satisfatórios, alinhados à estabilidade clínica, redução de hospitalizações e mortalidade e melhor qualidade de vida, constituindo, portanto, marcos significativos no manejo da ICFEp. O objetivo da pesquisa, por fim, foi realizar uma revisão de literatura acerca das terapias atuais e emergentes no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.



## **METODOLOGIA**

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar o papel das terapias alvo no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, de qualquer faixa etária e ambos os sexos. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente a eficácia e segurança das terapias alvo no tratamento dessa condição. Será considerado o período de publicação de 2015 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction AND Targeted Therapy AND Pharmacological Treatment AND Clinical Outcomes). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos.

A pergunta do estudo foi: Qual é o impacto das terapias alvo no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada? Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 116 artigos, que passaram por uma triagem inicial: Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 116 artigos, após a leitura do título e resumos, 14 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos



critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

## **RESULTADOS**

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) permanece um desafio clínico significativo devido à sua heterogeneidade fisiopatológica e à falta de terapias universalmente eficazes. Os avanços recentes evidenciam abordagens farmacológicas e não farmacológicas que buscam atuar sobre mecanismos fisiopatológicos específicos da doença.

Os antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), mostraram eficácia na redução da pressão arterial e da pós-carga ventricular (Hiraiwa et al., 2024). O estudo TOPCAT demonstrou que o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide, como a espironolactona, depende do fenótipo clínico do paciente para sua eficácia (Zhou et al., 2022). A finerenona, um antagonista não esteroide do receptor mineralocorticoide, foi avaliada no estudo FINEARTS-HF e demonstrou redução na incidência de novos eventos de IC e melhoria nos desfechos cardiovasculares (Vaduganathan et al., 2024). O uso de inibidores de SGLT2 apresentou-se como uma das terapias mais promissoras para ICFEp, reduzindo hospitalizações e mortalidade cardiovascular (Wintrich et al., 2020; Balestrieri et al., 2024). Novas estratégias incluem o uso de antagonistas do receptor de glucagon e agonistas do receptor GLP-1 para redução da inflamação e melhora da função cardíaca (Gao et al., 2024; Bonfioli et al., 2025). A ivabradina demonstrou melhora na função cardíaca por meio da regulação do miR-133a, reduzindo a fibrose miocárdica (Shao et al., 2021).

Além das abordagens farmacológicas, diversas estratégias não farmacológicas vêm sendo investigadas. A estimulação do nervo vago tem sido estudada por sua capacidade de aumentar a estabilidade elétrica do coração e reduzir a inflamação (Tang

et al., 2024). Procedimentos invasivos, como o shunt atrial transcater, demonstraram redução na pressão atrial esquerda e melhora na capacidade funcional (Tang et al., 2024; Wintrich et al., 2020). Moduladores da contratilidade cardíaca, denervação renal e pulmonar percutânea também foram explorados com resultados promissores (Tang et al., 2024). A reabilitação cardíaca e a prática de exercícios físicos se mostraram eficazes na melhora da função miocárdica e qualidade de vida (Wintrich et al., 2020). A suplementação com ubiquinol e D-ribose mostrou potencial na otimização da produção de ATP mitocondrial e na melhoria da função diastólica, especialmente em pacientes idosos (Pierce et al., 2018).

Os resultados destacam que a abordagem personalizada baseada em biomarcadores e mecanismos fisiopatológicos pode melhorar a resposta terapêutica na ICFe. A classificação fenotípica (Balestrieri et al., 2024) sugere que diferentes subgrupos podem se beneficiar de terapias específicas, como o uso de inibidores de SGLT2 para pacientes com diabetes e ICFe, ou controle rigoroso da pressão arterial para fenótipos com hipertensão (Gallo & Savoia, 2024). O uso de antagonistas do receptor de glucagon e agonistas de GLP-1 representa uma abordagem emergente com potencial na redução da inflamação e remodelamento miocárdico (Gao et al., 2024). Além disso, moduladores mitocondriais podem desempenhar um papel na otimização da função celular cardíaca (Pierce et al., 2018).

A terapia medicamentosa na fase aguda inclui diuréticos intravenosos, antagonistas de receptor mineralocorticoide e vasodilatadores para amenizar a congestão pulmonar e aliviar sintomas (Hiraiwa et al., 2024). Na fase crônica, IECA e BRA permanecem opções eficazes, enquanto novas terapias como vericiguat e ARNI (receptor da angiotensina - inibidor da neprilisina) mostram potencial para reduzir estresse oxidativo e melhorar a função endotelial (Hiraiwa et al., 2024).

As abordagens inovadoras para o tratamento da ICFe incluem evidências recentes oriundas de ensaios clínicos, com foco na estratificação de pacientes para uma abordagem personalizada. No entanto, há limitações, como o pequeno número de estudos de longa duração, a heterogeneidade nos critérios diagnósticos e de fenótipos clínicos, além da variabilidade na resposta terapêutica entre subgrupos de pacientes.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nas informações revelada a partir do estudo, está claro os avanços nas possibilidades para uma terapia alvo, farmacológica e não farmacológica, na ICFEp, uma condição de difícil manejo dada a sua fisiopatologia complexa e heterogênea.

A princípio, os antagonistas do sistema angiotensina-aldosterona (RAAS) são eficientes em reduzir a pressão arterial e a pós-carga ventricular (Hiraiwa et al., 2024); a espironolactona não foi eficiente em todos os fenótipos (Zhou et al., 2022). Ademais, foi visto a redução de novos eventos e melhoria nos desfechos cardiovasculares com o uso de finerenona (Vaduganathan et al., 2024), bem como os iSGLT2 se mostraram eficazes em reduzir hospitalizações e a mortalidade cardiovascular (Wintrich et al., 2020; Balestrieri et al., 2024). Outros medicamentos foram competentes no aprimoramento da função cardíaca, como os análogos do GLP-1 (Gao et al., 2024; Bonfioli et al., 2025) e a ivabradina (Shao et al., 2021).

Em seguida, algumas abordagens não farmacológicas foram eficientes na melhoria da função cardíaca, como o shunt atrial transcaterter (Tang et al., 2024; Wintrich et al., 2020) e a suplementação com ubiquinol e D-ribose (Pierce et al., 2018). A estimulação do nervo vago está sendo estudada (Tang et al., 2024), bem como os moduladores da contratilidade cardíaca, denervação renal e pulmonar percutânea mostraram resultados promissores (Tang et al., 2024). Vale ressaltar ainda a reabilitação cardíaca e a prática de exercícios físicos como instrumentos importantes para aprimoramento da função cardíaca e da qualidade de vida (Wintrich et al., 2020).

Além disso, o estudo demonstrou a relevância de uma abordagem personalizada, visto que diferentes subgrupos podem se beneficiar do uso de iSGLT2 (Gallo & Savoia, 2024, Balestrieri et al., 2024), bem como alguns medicamentos podem ser dirigidos a características ou a fases específicas da ICFEp, como redução da inflamação e do remodelamento cardíaco a partir de antagonistas do receptor do glucagon e análogos do GLP-1 (Gao et al., 2024); otimizar a função cardíaca a partir de moduladores mitocondriais (Pierce et al., 2018); tratamento da fase aguda a partir de diuréticos intravenosos, espironolactona e vasodilatadores (Hiraiwa et al., 2024); tratar a fase crônica a partir de iECA e BRA como medicações comprovadamente eficazes ou a partir



de vericuguat e ARNI, os quais mostraram novos resultados positivos (Hiraiwa et al., 2024).

Em suma, os estudos recentes apontaram resoluções promissoras no que tange a uma possível terapia alvo para a ICFEp, destacando a necessidade de avaliar adequadamente características tanto do paciente quanto da doença para, assim, oferecer um tratamento orientado e específico com maior chance de melhoria da função cardíaca e da qualidade de vida do paciente. No entanto, ainda existem limitações nos estudos, gerando a necessidade da persistência de mais estudos e ensaios clínicos prolongados, os quais devem incluir pacientes com diferentes fenótipos e pertencentes de subgrupos distintos, para melhor examinar as respostas terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. BALESTRIERI, Giulio et al. The Therapy and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: New Insights on Treatment. *Cardiac Failure Reviews*, [S.l.], v. 13, 2023. DOI: 10.15420/cfr.2023.13.
2. BONFIOLI, Giovanni Battista et al. GLP-1 receptor agonists as promising anti-inflammatory agents in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Failure Reviews*, [S.l.], v. 30, n. 1, p. 131-136, jan. 2025. DOI: 10.1007/s10741-024-10450-6.
3. GAO, Chen et al. Glucagon receptor antagonist for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation Research*, [S.l.], v. 135, n. 5, p. 614-628, 16 ago. 2024. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324706.
4. GALLO, Giovanna; SAVOIA, Carmine. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, [S.l.], v. 25, n. 12, p. 6661, 2024. DOI: 10.3390/ijms25126661.
5. HIRAIWA, Hiroaki; OKUMURA, Takahiro; MUROHARA, Toyoaki. Drug therapy for acute and chronic heart failure with preserved ejection fraction with hypertension: a state-of-the-art review. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, v. 24, n. 3, p. 343-369, maio 2024. DOI: 10.1007/s40256-024-00641-9.



6. KJELDTSEN, Sverre E. et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*, [S.l.], v. 75, n. 1, p. 23-32, jan. 2020. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14057.
7. PIERCE, Janet D. et al. [Título do artigo não informado]. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 18, n. 1, p. 57, 2 abr. 2018. DOI: 10.1186/s12872-018-0796-2.
8. SHAO, Shuai et al. A ivabradina melhora a função cardíaca na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e reduzida via regulação positiva do miR-133a. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2021, p. 1257283, 29 set. 2021. DOI: 10.1155/2021/1257283.
9. TANG, Feiyang et al. Abordagens não farmacológicas para o gerenciamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Circulation: Heart Failure*, [S.l.], v. 16, n. 2, 2023. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011269.
10. UPADHYA, Bharathi; HAYKOWSKY, Mark J.; KITZMAN, Dalane W. Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions. *Heart Failure Reviews*, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 221-235, 2019. DOI: 10.1007/s10741-018-9714-z.
11. VADUGANATHAN, Muthiah et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: rationale and design of the FINEARTS-HF trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 26, n. 6, p. 1324-1333, jun. 2024. DOI: 10.1002/ejhf.3253.
12. WINTRICH, Jan et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clinical Research in Cardiology*, v. 109, n. 9, p. 1079-1098, set. 2020. DOI: 10.1007/s00392-020-01633-w.
13. ZAKERI, Rosita; COWIE, Martin R. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*, [S.l.], v. 102, n. 2, p. 134-141, 2017. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310790.
14. ZHOU, Hui-Min et al. Eficácia da espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: o estudo TOPCAT. *ESC Heart Failure*, v. 10, n. 1, p. 322-333, fev. 2023. DOI: 10.1002/ehf2.14068.