

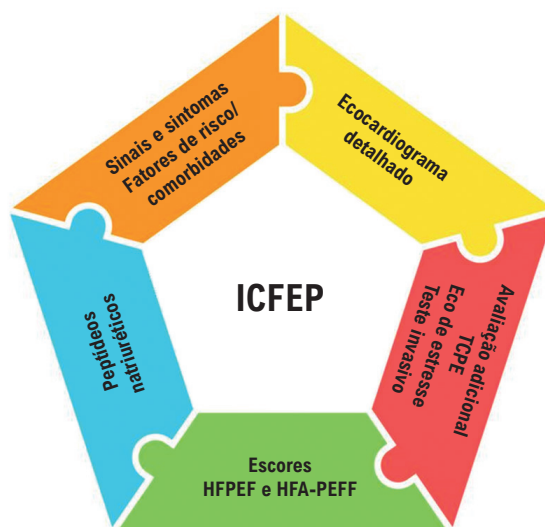


Figura 2 da Pág. 318

Editora-chefe
Lídia Zytynski Moura

Editor convidado
Luiz Claudio Danzmann

Lições Aprendidas com os Estudos de Comunidade da IC/FEP

Doxorrubicina para Induzir Cardiomiopatia Dilatada em Ratos

Mapas T1 e T2 na Miocardite

Cardiomiopatia Atrial e IC/FEP

O ECO na IC/FEP

Escores Diagnósticos na IC/FEP

Biomarcadores na IC/FEP

Avaliação Hemodinâmica Invasiva no Diagnóstico da IC/FEP

Hipertensão Pulmonar na IC/FEP

Manejo da IC/FEP



Sumário - Contents

Editorial

Lições Aprendidas com os Estudos de Comunidade da ICfEP – Projeto Digitalis

Lessons Learned from Community Studies of HFpEF – The Digitalis Study

Eduarda Corrêa Maia, Evandro Tinoco Mesquita, Antonio José Lagoeiro Jorge, Luiz Claudio Danzmann

..... página 239

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Efetividade de Diferentes Doses Cumulativas de Doxorubicina para Indução de Modelo de Cardiomiopatia Dilatada em Ratos

Efficacy of Different Cumulative Doses of Doxorubicin in the Induction of a Dilated Cardiomyopathy Model in Rats

Denise Mayumi Tanaka, João Lucas O'Connell, Camila Godoy Fabricio, Minna Moreira Dias Romano, Erica Carolina Campos, Luciano Fonseca Lemos de Oliveira, André Schmidt, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Marcus Vinícius Simões

..... página 242

Artigo Original - Original Article

Miocardite: Envolvimento Cardíaco Completo Revelado pelo Mapa da Ressonância Magnética Cardíaca. Um Estudo Caso-controle

Myocarditis: Whole Heart Involvement Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Mapping. A Case-control Study

Tiago Bartzen Pereira, Maurício Balk, Gabriela Bartzen Pereira, Victória Schmidt Ramos, Luciano Giordani, Paulo R. Schwartzman, Luís Beck-da-Silva

..... página 250

Artigo de Revisão - Review Article

Cardiomiopatia Atrial Esquerda como Geradora de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Left Atrial Cardiomyopathy as a Generator of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Antonio José Lagoeiro Jorge, Wolney de Andrade Martins, Evandro Tinoco Mesquita, Marcio Roberto Moraes de Carvalho

..... página 259

Artigo de Revisão - Review Article

O Ecocardiograma na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Da Atenção Básica ao Hospital Terciário

Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Primary Care to Tertiary Hospitals

Marcelo Iorio Garcia

..... página 268

Artigo de Revisão - Review Article

Escores Diagnósticos na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Diagnostic Scores in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes-Silva

..... página 275

Artigo de Revisão - Review Article

O Papel dos Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

The Role of Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Humberto Villacorta e Alan S. Maisel

..... página 281

Artigo de Revisão - Review Article

Avaliação Hemodinâmica Invasiva no Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Invasive Hemodynamic Monitoring in the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Dirceu Rodrigues Almeida e Fernanda Almeida Andrade

..... página 290

Artigo de Revisão - Review Article

Bases Fisiopatológicas da Hipertensão Pulmonar na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Implicações no Manejo

Pathophysiological Bases of Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Implications for Management

Aguinaldo F. Freitas Jr., Daniela do Carmo Rassi Frota, Salvador Rassi

..... página 296

Artigo de Revisão - Review Article

Fluxograma do Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Flowchart for Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

José Albuquerque de Figueiredo Neto, João Victor Soares Santos, Viviane Melo e Silva de Figueiredo, Natália Garcia Galvão

..... página 299

Artigo de Revisão - Review Article

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Melhorada

Heart Failure with Improved Ejection Fraction

Antonio Carlos Pereira Barretto

..... página 304

Ponto de Vista - Viewpoint

Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada

Physical Training in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Maria Inês Remígio de Aguiar, Dilane Cristina Ferreira Tavares, Fiamma Ferreira Nogueira, Ana Carla Alves de Souza Lyra, Taciana Queiroz Medeiros Gomes, Carlos Eduardo Lucena Montenegro

..... página 310

Ponto de Vista - Viewpoint

Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada no Consultório: Como Montar este Quebra-cabeça?

Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Office Setting: How to Assemble this Puzzle?

Andreia Biolo e Marciane Maria Rover

.....página 316

Ponto de Vista - Viewpoint

Quando Suspeitar de Miocardiopatia Infiltrativa ou de Depósito em Pacientes com ICfEP?

When to Suspect Infiltrative or Storage Cardiomyopathy in Patients with HFpEF?

Marcelo Imbroinise Bittencourt e Ricardo Mourilhe-Rocha

.....página 319

Ponto de Vista - Viewpoint

A Importância do Controle das Comorbidades na ICfEP e como Elas Influenciam a Evolução da Doença

The Importance of Controlling Comorbidities in HFpEF and How They Influence Disease Evolution

Conrado Roberto Hoffmann Filho, André R. Duraes, Gilmar Sidnei Erzingher

.....página 322

Ponto de Vista - Viewpoint

ICfEP: Evidências de Ensaios Clínicos Recentes e Novas Perspectivas

HFpEF: Evidence from Recent Clinical Trials and New Perspectives

José Francisco Kerr Saraiva e Nathalia dos Reis de Moraes

.....página 326

Ponto de Vista - Viewpoint

Lições do EMPEROR Preserved

Lessons from the EMPEROR Preserved

Ivna Girard Cunha Vieira Lima e Edimar Alcides Bocchi

.....página 329



ABC

Heart Failure & Cardiomyopathy

Editora-Chefe

Lídia Zytynski Moura

Editor convidado

Luiz Claudio Danzmann

Editores Associados**Epidemiologia/Comorbidades/
Geriatría**

Odilson Marcos Silvestre
Miguel Morita Fernandes-Silva

**Insuficiência Cardíaca Aguda
e Suporte Circulatório no
Agudo**

Mucio Tavares de
Oliveira Junior

**Qualidade Assistencial e
Desfechos**

Sabrina Bernadez-Pereira

**Transplante Cardíaco e
Assistência Ventricular**

Fernando Bacal

**Cirurgia na Insuficiência
Cardíaca**

Alexandre Siciliano Colafranceschi

**Insuficiência Cardíaca com Fração
de Ejeção Preservada**

Luiz Claudio Danzmann

**Arritmia, Procedimentos
Invasivos e Estimulação
Cardíaca**

Leandro Ioschpe Zimmerman

**Exercício, Reabilitação e Teste
Cardiopulmonar**

Renata Castro

Cardiomiopatias

Marcus Vinícius Simões

Cardiogenética

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Imagem Cardíaca Molecular

Claudio Tinoco Mesquita

**Ressonância e Tomografia
Cardíaca**

Otavio Rizzi Coelho Filho

**Ecocardiografia e Ultrassonografia
na Insuficiência Cardíaca**

Marcelo Iorio Garcia

**Insuficiência Cardíaca
Translacional**

Luís Eduardo Rohde

Cardiomiopatia Chagásica

Salvador Rassi

Pericardiopatia

Fábio Fernandes

Cardiologia Digital

Germano Emílio Conceição Souza

Doenças Raras

Sandra Marques e Silva

Biomarcadores

Humberto Villacorta Junior

Hipertensão Pulmonar

Marcelo Luiz da Silva Bandeira

**Insuficiência Cardíaca na
Criança e Adolescente**

Estela Azeka

Cardio-oncologia

Wolney de Andrade Martins

**Atenção Multidisciplinar em
Insuficiência Cardíaca**

Eneida Rejane Rabelo da Silva

Design em Estudos Clínicos

Jefferson Luis Vieira

**Cuidados Integrados em
Insuficiência Cardíaca**

Silvia Marinho Martins Alves

Conselho Editorial

André Rodrigues Durães – Hospital Geral Roberto Santos, Salvador, BA – Brasil

Andréia Biolo – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barreto – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dirceu Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Edimar Alcides Bocchi – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Fernandes – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fernando Antibas Atik – Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF – Brasil

João Manoel Rossi Neto – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Luís Beck-da-Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Marcelo Westerlund Montera – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Maria da Consolação Vieira Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Renato Delascio Lopes – Duke University, Durham – EUA

Ricardo Mourilhe-Rocha – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Silvia Moreira Ayub Ferreira – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Cardiomiopatias

Eugenio Cingolani – Cedars-Sinai Medical Center, Smidt Heart Institute, Los Angeles – EUA

María Ines Sosa Liprandi – Sanatorio Güemes, Buenos Aires – Argentina

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Insuficiência Cardíaca

Jose Luis Barisani – Instituto Cardiovascular Adventista, Buenos Aires – Argentina

Juan Esteban Gomez-Mesa – Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali – Colômbia

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

Nivaldo Menezes Filgueiras Filho (BA)
Sérgio Tavares Montenegro (PE)

Região Leste

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Andréa Araujo Brandão (RJ) – Vice-presidente do Conselho Administrativo

Região Paulista

Celso Amodeo (SP)
João Fernando Monteiro Ferreira (SP) – Presidente do Conselho Administrativo

Região Central

Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Região Sul

Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Gerson Luiz Bredt Júnior (PR)

Comitê Científico

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Joberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra
SBHCI – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVIEW – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Silvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Volume 2, Nº 3, Julho/Agosto/Setembro 2022



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Setor Científico

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Setor Científico

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.

Lições Aprendidas com os Estudos de Comunidade da ICfEP – Projeto Digitalis

Lessons Learned from Community Studies of HFpEF – The Digitalis Study

Eduarda Corrêa Maia,¹  Evandro Tinoco Mesquita,¹  Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Luiz Claudio Danzmann^{2,3}

Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Luterana do Brasil,² Canoas, RS – Brasil

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica (PUC-RS),³ Porto Alegre, RS – Brasil

“Medicina ambulatorial é ciência e arte, tão ciência e tão arte como é a medicina hospitalar, se é que se pode, em verdade, estabelecer alguma diferença entre ambas que não seja baseada em ideias pré-julgadas.”

Moacyr Scliar Médico e Especialista em Saúde Pública Membro da Academia Brasileira de Letras

O ensino médico e, em especial, a pesquisa dentro da pós-graduação cardiovascular têm sido construídos dentro de uma lógica segmentar, que reduz e desconsidera os outros aspectos que constituem o indivíduo, bem como o ser para além da doença. Para que essa visão seja corrigida e melhorada, é necessário compreender não os privilégios que compuseram o quadro apresentado pela saúde brasileira, mas sim as transformações que aconteceram na educação médica e no sistema de saúde. Para isso, é fundamental entender o contexto histórico das transformações do ensino da saúde e do ensino médico que levaram o grupo de pesquisadores da Universidade Federal Fluminense (UFF) a desenvolver um conhecimento sobre insuficiência cardíaca (IC) na comunidade, que é a base do estudo Digitalis.^{1,2}

Nesse sentido, ao se apontar a importância da atenção primária à saúde (APS) na Declaração de Alma-Ata, adotada em 1978, foi possível planejar e estabelecer projetos que visavam à melhoria da qualidade e do acesso à saúde, com métodos que abrangessem toda a comunidade.³ Desse ponto em diante, pudemos observar a construção e implementação do modelo de APS no Brasil e, em especial, no município de Niterói, pioneiro na execução dos modelos de Programa Saúde da Família (PSF).⁴ O PSF, baseado na referência de medicina da família de Cuba, atua com uma equipe generalista, liderada por um médico de família, que é responsável pela saúde de grupos familiares de um determinado espaço.^{3,4}

Palavras-chave

ICFEP; Programa Saúde da Família; Atenção Básica; Cardiologia

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Av. Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etmesquita@gmail.com

Artigo recebido em 13/09/2022, revisado em 24/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220053>

Seguindo esses preceitos, a UFF tem participado da reconstrução da APS desde a colaboração com a prefeitura de Niterói nos anos 1970^{5,6}. Essa participação se iniciou com a implantação do PSF, por meio de mudanças no currículo médico, aproximando os novos profissionais, os professores e a UFF da APS. Essa relação permitiu maior compreensão da população de Niterói, especialmente dos cerca de 150 mil habitantes atendidos pelo programa dos médicos de família, sendo esse o objeto de estudo do projeto Digitalis.^{5,6}

Para o estabelecimento da relação entre a APS de Niterói e a Faculdade de Medicina da UFF, diversos professores, expoentes na saúde pública do município de Niterói, exerceram papéis importantes na construção do Projeto Niterói e na mudança do currículo acadêmico da UFF, reorganizando a saúde do município e estruturando os PSFs. O professor Hugo Tomassini, responsável por auxiliar, enquanto Secretário de Saúde e posteriormente como professor do Instituto de Saúde da Comunidade (hoje Instituto de Saúde Coletiva da UFF), a construção do Projeto Niterói nos anos 1970, Maria Manuela Alves dos Santos, professora do Instituto de Saúde da Comunidade, e o professor Luiz Santini, diretor da Faculdade de Medicina na época, foram fundamentais no envolvimento da Faculdade de Medicina na discussão da necessidade de um novo currículo que incluísse a atenção básica e todas as mudanças que ocorriam no manejo do assistencialismo ao paciente.⁶

Dessa forma, sob essas lideranças, a atenção básica de Niterói foi estabelecida como um novo campo de atividades práticas da Faculdade de Medicina por meio do estabelecimento do Trabalho de Campo Supervisionado. Com isso, foi possível aproximar o currículo acadêmico da atenção básica e, conseqüentemente, da realidade do atendimento médico em Niterói. O estabelecimento do projeto expandiu-se para o cuidado integrado ao paciente, com o envolvimento da pesquisa da UFF, levando a Universidade à atenção básica. A professora de enfermagem da UFF, Dayse Mary da Silva Correia, coordenou a logística da implementação do projeto, bem como a avaliação multidimensional do diagnóstico de enfermagem na atenção básica. A professora Maria Luiza Garcia Rosa foi a responsável pelo desenho do projeto, e a tese do professor José Antônio Lagoeiro resultou no projeto Digitalis.^{6,7}

A IC com fração de ejeção preservada (ICfEP) é uma condição cardiovascular com alto custo e impacto aos sistemas de saúde ao redor do mundo.^{4,5,7} A ICfEP

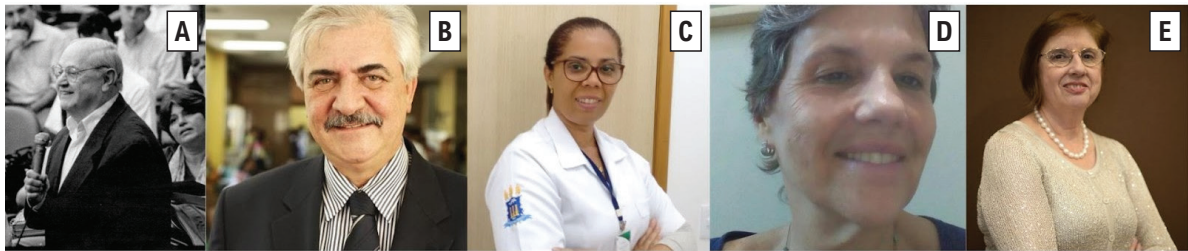


Figura 1 – Professores Hugo Tomassini, Luiz Antonio Santini, Dayse Mary da Silva, Maria Luiza Garcia e Maria Manuela Alves dos Santos.
(A) Hugo Coelho Barbosa Tomassini. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/institucional/nosso-adeus-a-hugo-tomassini/> 52224/.
(B) Luiz Antonio Santini Rodrigues da Silva. Disponível em: <https://tribunadaimpressalivre.com/dr-luiz-santini-carpe-diem-e-o-lema/>.
(C) Dayse Mary da Silva Correia (Foto autoral).
(D) Maria Luiza Garcia Rosa (Foto autoral).
(E) Maria Manuela Pinto Carneiro Alves dos Santos. Disponível em: <https://www.cmb.org.br/cmb/index.php/noticias/2408-superintendente-do-cba-e-eleito-a-pela-segunda-vez-uma-das-100-pessoas-mais-influentes-da-saude-no-brasil>.

é a apresentação clínica mais prevalente no mundo, representando de 40 a 50% dos casos de IC, levando à diminuição da qualidade de vida e da sobrevida.⁶⁻⁸ A condição é mais prevalente em idosos, mulheres e em pacientes com diabetes, hipertensão arterial e obesidade.⁹ Visto o perfil epidemiológico dos usuários do serviço, notamos a importância da APS para o diagnóstico e o manejo inicial da ICfEP, sendo também observadas a relevância e prevalência da síndrome cardiometabólica, uma das ferramentas que influenciam o aparecimento da ICfEP, na APS,¹⁰ bem como a alta prevalência de doenças cardiovasculares.^{2,5,7}

Nesse sentido, as alterações dos perfis dos pacientes cardiológicos brasileiros demandaram uma mudança na

atenção primária cardiovascular, realizada através da implementação de novos protocolos pelo Ministério da Saúde. Assim, foi exaltada a necessidade de coleta de dados por região, com protocolos direcionados e profissionais treinados para o reconhecimento clínico e a conduta adequada desses pacientes.^{2,6}

Baseando-se em médicos portugueses que observaram o aumento da ICfEP na APS lusitana, foram identificados diversos pacientes com ICfEP advindos da atenção básica e foi avaliado o conhecimento dos médicos de família sobre o quadro. Essas ações resultaram no estudo Digitalis, um estudo epidemiológico transversal aplicado em todas as unidades de medicina da família do município de Niterói, com um alvo de 110 mil pessoas com mais de 45 anos.² O professor

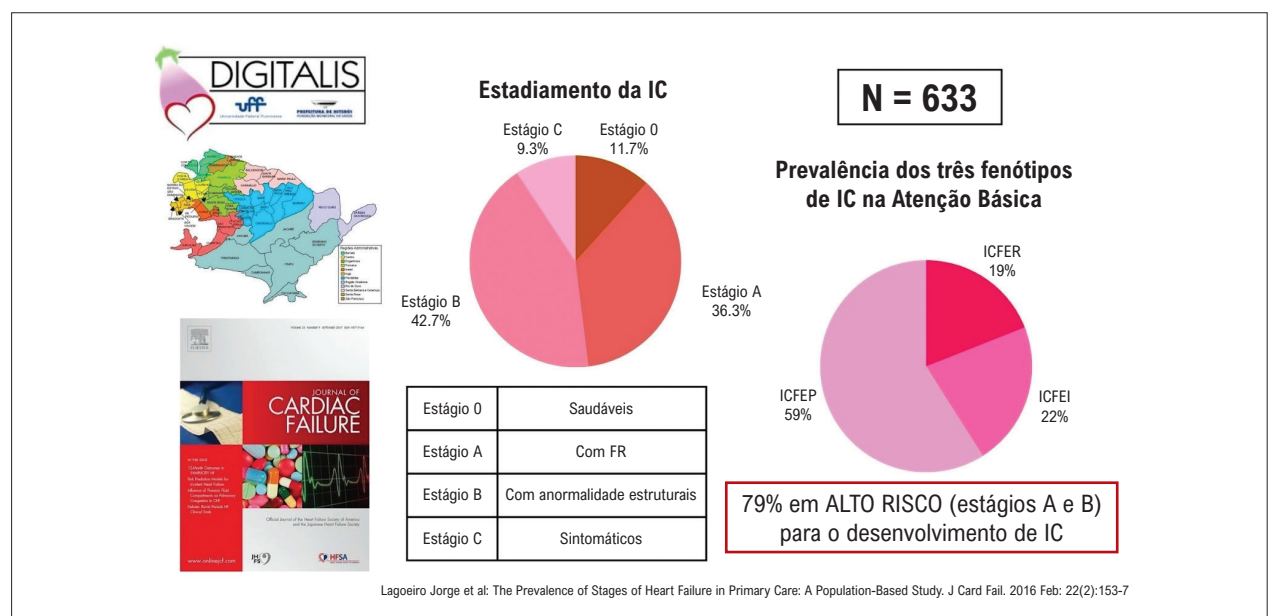


Figura 2 – Achados do estudo Digitalis. FR: fator de risco; IC: insuficiência cardíaca; ICfEI: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICfER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Elaborado pelos autores com dados extraídos de Jorge et al.¹¹

Antonio José Lagoeiro Jorge foi o investigador principal da IC na atenção básica, disseminando conhecimento através de publicações de dados sobre IC na atenção básica, bem como sobre a importância dos biomarcadores cardíacos e da ecocardiografia com Doppler tecidual.^{2,6}

Esse estudo permitiu compreender o perfil dos usuários niteroienses da APS e estabelecer medidas preventivas e de diagnóstico precoce nos PSFs. A integração entre o médico de família e o especialista se detém na falta do entendimento da função de cada profissional no cuidado integral do paciente cardiovascular. O contato estabelecido desde a formação dos médicos com a APS permite, dessa forma, uma melhor percepção do papel social do médico, generalista ou especialista no eixo da saúde de toda uma comunidade.^{3,6}

Em vista disso, o projeto Digitalis aproximou a Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da UFF da

atenção básica de Niterói. O projeto é um legado deixado pelo programa de pós-graduação à população niteroiense ao viabilizar a construção de um atendimento focado no perfil epidemiológico dos usuários da rede pública, possibilitando a criação de políticas públicas específicas à saúde cardiovascular na APS de Niterói.

Sendo assim, o estudo Digitalis associou a presença elevada de comorbidades comumente associadas à ICFEP com uma prevalência significativa dessa síndrome na APS, dentro de um modelo moderno de diagnóstico que utilizou dados clínicos, ecocardiográficos e de biomarcadores. Esses dados revelaram a importância epidemiológica da ICFEP no Brasil a partir de uma métrica confiável e com alto potencial de validade externa para outros ambientes ambulatoriais no nosso país.

Referências

1. Mesquita ET, Miranda VA. Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária. *Rev Socerj*. 2005;18(4):342-44.
2. Jorge AJ, Rosa ML, Fernandes LC, Freire MD, Rodrigues RC, Correia DM. Estudo da Prevalência de Insuficiência Cardíaca em Indivíduos Cadastrados no Programa Médico de Família-Niterói. Estudo Digitalis: Desenho e Método. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(5):320-5.
3. Tavares LR, Velarde LG, Miranda VA, Mesquita ET. Percepções sobre Diagnóstico e Manejo da Insuficiência Cardíaca: Comparação entre Cardiologistas Clínicos e Médicos de Família. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):167-73. doi: 10.1590/s0066-782x2006001500015.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ações Estratégicas Para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
5. Jorge AJ, Rosa ML, Ribeiro ML, Fernandes LC, Freire MD, Correia DS, et al. Assessing Strategies for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction at the Outpatient Clinic. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(3):231-7. doi: 10.5935/abc.20140120.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia de Saúde Cardiovascular na Atenção Primária à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
7. Correia DMS, Cavalcanti ACD, Queluci GC, Dias BF, Pimentel ACE, Jorge AJL, et al. Prevalência de Diagnósticos de Enfermagem Prioritários em Indivíduos Segundo Fatores de Risco para Insuficiência Cardíaca na Atenção Primária. *Res Soc Dev*. 2020;9:E9669109351-1. doi: 10.33448/rsd-v9i10.9351.
8. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A 5 Year Prospective Population-based Study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehm554.
9. Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Fighting Misconceptions for a New Approach. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):504-14. doi: 10.1590/s0066-782x2011000600012.
10. Hotta VT, Rassi DDC, Pena JLB, Vieira MLC, Rodrigues ACT, Cardoso JN, et al. Critical Analysis and Limitations of the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(3):470-9. doi: 10.36660/abc.20210052.
11. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Avaliação da Efetividade de Diferentes Doses Cumulativas de Doxorrubicina para Indução de Modelo de Cardiomiopatia Dilatada em Ratos

Efficacy of Different Cumulative Doses of Doxorubicin in the Induction of a Dilated Cardiomyopathy Model in Rats

Denise Mayumi Tanaka,¹ João Lucas O'Connell,² Camila Godoy Fabricio,¹ Minna Moreira Dias Romano,¹ Erica Carolina Campos,³ Luciano Fonseca Lemos de Oliveira,⁴ André Schmidt,¹ Eduardo Elias Vieira de Carvalho,⁴ Marcus Vinícius Simões¹

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Cardiologia – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Uberlândia,² Uberlândia, MG – Brasil

Departamento de Fisioterapia – Universidade Federal de Uberlândia,³ Uberlândia, MG – Brasil

Departamento de Fisioterapia Aplicada – Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Triângulo Mineiro,⁴ Uberaba, MG – Brasil

Resumo

Fundamento: A doxorrubicina (DOXO) tem sido utilizada para induzir a cardiomiopatia dilatada (CMD) em modelos experimentais.

Objetivo: Analisar as alterações cardíacas após a infusão de DOXO e definir o protocolo mais eficaz para reproduzir um modelo experimental de CMD.

Métodos: Dividiram-se ratos Wistar machos em 4 grupos e administraram-se doses cumulativas crescentes (2 mg/kg/semana) de DOXO ou solução salina. Os grupos controle (CTRs) receberam solução salina. O grupo D-8 recebeu uma infusão total de 8 mg/kg, o D-12 recebeu 12 mg/kg e o D-16 recebeu 16 mg/kg. Todos os animais foram submetidos a ecocardiograma inicialmente e após o término da infusão. Em seguida, os animais foram submetidos a eutanásia para análise histológica do tecido cardíaco.

Resultados: A taxa de mortalidade foi de 20% (D-8), 30% (D-12) e 67,6% (D-16). A dose de 8 mg/kg não foi associada a redução significativa da FEVE ou a aumento da DDVE. Houve redução significativa da FEVE com a dose de 12 mg/kg e 16 mg/kg em comparação ao CTR 68,3% (DP, 5%) vs 58,4% (DP, 9%), $p < 0,01$, para os grupos CTR-12 vs D-12 e 66,0% (DP, 6%) vs 47,6% (DP, 15%), $p < 0,01$, para os grupos CTR-16 vs D-16. A análise histológica revelou percentual maior de fibrose em D-12 (10,6% DP, 3,3%) e D-16 (9,8% DP, 2,3%) em comparação ao CTR (2,3% DP, 1,0%), $p < 0,001$.

Conclusões: Associou-se a dose de DOXO de 16 mg/kg a alterações cardíacas graves e alta mortalidade. Assim, propomos que a dose de DOXO de 12 mg/kg seja a mais apropriada e eficaz para a indução de CMD e taxa de mortalidade aceitável.

Palavras-chave: Doxorrubicina; Cardiotoxicidade; Insuficiência Cardíaca; Disfunção Ventricular Esquerda; Cardiomiopatia Dilatada.

Abstract

Background: Doxorubicin (DOXO) has been used to induce dilated cardiomyopathy (DCM) in experimental models.

Objective: To analyze cardiac changes after DOXO infusion and define the most effective protocol to reproduce an experimental model of DCM.

Methods: Male Wistar rats were divided into 4 groups and received increasing cumulative doses of DOXO (at a rate of 2 mg/kg/week) or saline solution: the control group (CTR) received saline solution, Group D-8 received a total infusion of 8 mg/kg, Group D-12 received 12 mg/kg, and Group D-16 received 6 mg/kg. All animals underwent echocardiography at baseline and after the end of infusion. The animals were then euthanized and cardiac tissue was collected for histological analysis.

Results: Mortality rates were 20% (D-8), 30% (D-12), and 67.6% (D-16). The 8 mg/kg dose was not associated with a significant reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) or an increase in left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD). There was significant LVEF impairment with

Correspondência: Marcus Vinícius Simões •

Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Avenida dos Bandeirantes, 3900, CEP 14.049-900, Ribeirão Preto – São Paulo, SP – Brasil
E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

Artigo recebido em 29/06/2022, revisado em 26/08/2022, aceito em 26/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220074>

12 mg/kg and 16 mg/kg doses compared to the control ($68.3 \pm 5\%$ vs $58.4 \pm 9\%$, $p < 0.01$, for CTR-12 vs D-12; and $66.0 \pm 6\%$ vs $47.6 \pm 15\%$, $p < 0.01$, for CTR-16 vs D-16). Histological analyses revealed a greater percentage of fibrosis in D-12 ($10.6 \pm 3.3\%$) and D-16 ($9.8 \pm 2.3\%$) compared to CTR ($2.3 \pm 1.0\%$), $p < 0.001$.

Conclusions: The DOXO dose of 16 mg/kg was associated with severe cardiac changes and high mortality. Thus, we propose a DOXO dose of 12 mg/kg as the most appropriate and effective for inducing DCM with an acceptable mortality rate.

Keywords: Doxorubicin; Cardiotoxicity; Heart Failure; Left Ventricular Dysfunction; Dilated Cardiomyopathy.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

Modelos animais de doenças cardiovasculares são cruciais para investigar os mecanismos fisiopatológicos e testar os efeitos de novas terapias.^{1, 2} Devido à alta prevalência e relevância clínica da síndrome de insuficiência cardíaca (IC), vários estudos descreveram diferentes modelos para a análise dessa condição.³⁻⁵ Neste contexto, os modelos experimentais de IC devem mimetizar as principais alterações fisiopatológicas e morfológicas encontradas em humanos, incluindo remodelação cardíaca, redução da função ventricular, alterações hemodinâmicas, tais como redução do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica, além de alterações histopatológicas. Ao longo das últimas décadas, vários modelos experimentais de IC aguda e crônica com fração de ejeção reduzida foram desenvolvidos para reproduzir diferentes aspectos da cardiomiopatia dilatada (CMD), uma condição que pode ser induzida por diferentes eventos, como sobrecarga de volume,⁶ sobrecarga da pressão de constrição aórtica,⁷ indução de hipertensão arterial,⁸ taquicardiomiopatia,^{9,10} infarto agudo do miocárdio^{11,12} ou uso de drogas cardiotoxícas como propranolol, imipramina e doxorubicina (DOXO).^{13,14}

Entre as drogas usadas, a DOXO, um agente antineoplásico antracíclico, é uma das drogas mais empregadas por investigadores para induzir à CMD e IC.¹⁵⁻²¹ A DOXO está associada à cardiotoxicidade dose-dependente, que pode progredir sequencialmente para IC. Entretanto, há uma grande variação entre os protocolos usados em relação à dose cumulativa total de DOXO, o intervalo entre as doses e a duração necessária para induzir à CMD. Além disso, a eficácia desses modelos na produção de alterações estruturais e funcionais consistentes com aquelas encontradas na CMD humana, embora demonstre ser eficaz ao induzir a uma taxa de mortalidade aceitável, não foi claramente definida.

Portanto, para entender essas descobertas com maior profundidade, o presente estudo visa investigar as alterações morfológicas e funcionais cardíacas induzidas por diferentes doses cumulativas de DOXO em ratos quanto à taxa de mortalidade associada e definir o protocolo de indução mais eficaz e de maior rendimento, que reproduziria um modelo experimental de CMD não isquêmica.

Métodos

Animais

Obtiveram-se ratos machos adultos com peso médio de 250 g no Biotério Geral da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Eles foram

mantidos em um ambiente climaticamente controlado em um ciclo claro-escuro de 12 horas, com livre acesso à água e ração padrão. O número de animais alocados para cada grupo experimental baseou-se em estudos anteriores, com base na expectativa de alta mortalidade, especialmente nos grupos que receberam a infusão de DOXO. Essa expectativa fundamentou-se em uma série de relatórios anteriores na literatura sobre o uso de DOXO, para induzir um modelo experimental de CMD não isquêmica, no qual observou-se mortalidade em torno de 50% a 60%.^{15,22} O Comitê de Ética em Pesquisa aprovou todos os procedimentos experimentais da FMRP (protocolo nº 041/2005).

Produtos químicos

Adriablastin® RD (cloreto de doxorubicina) da Pfizer (Pharmacia, Milão, Itália) foi dissolvido em soro fisiológico (10 mg/100 ml) e administrado por injeção intravenosa. Além disso, para anestesia utilizaram-se injeções intramusculares de cloridrato de ketamina (Vetbrands, Jacarei, SP, Brasil) e xilazina (Calier, Les Franqueses del Vallés, Barcelona, Espanha).

Protocolo experimental

Ao total, incluíram-se 60 animais no protocolo. Os animais foram divididos aleatoriamente em 3 grupos experimentais (D-8, D-12 e D-16) e 1 grupo controle (CTR), sem critérios específicos, recebendo infusões intravenosas com doses cumulativas crescentes de 2 mg/kg/semana de DOXO ou solução salina. O grupo D-8 (n=20 animais) recebeu uma infusão total de 8 mg/kg durante 4 semanas, o D-12 (n=30 animais) recebeu uma infusão total de 12 mg/kg durante 6 semanas, e o D-16 (n=28 animais) recebeu uma infusão total de 16 mg/kg durante 8 semanas. O CTR consistia de 8 animais pareados por idade que receberam o mesmo volume de solução salina durante 8 semanas.

Todos os animais foram submetidos no início e 2 semanas após o final da infusão a avaliação *in vivo* da função ventricular por ecocardiograma. Em seguida, os animais foram submetidos a eutanásia para avaliação histológica e análise quantitativa das áreas de colágeno.

Os animais foram mantidos em gaiolas com o mesmo grupo e incluíam apenas animais machos. Todos foram submetidos às mesmas condições de estresse e à mesma ordem de medidas, para minimizar potenciais confundidores. Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia para reduzir o estresse e a dor. Não houve restrição à alimentação e à água.

Avaliação ecocardiográfica da remodelação e função ventricular

A função cardíaca foi avaliada por ecocardiografia 2D inicialmente e após o tratamento com doxorrubicina, como descrito anteriormente.²³

Após a sedação com ketamina e xilazina (20 e 8 mg/kg), o ecocardiograma foi registrado com o sistema de ecocardiografia bidimensional de alta resolução Sonos 5500 Philips (Andover, MA, EUA), com transdutor linear de alta frequência de 15 MHz. Empregando-se a janela paraesternal para obter imagens de eixo longo e curto do VE a nível papilar, utilizaram-se imagens em modo M para medir o septo interventricular, a espessura da parede posterior do VE e os diâmetros diastólico (DDVE) e sistólico (DSVE) da extremidade do VE. O DDVE foi medido na dimensão diastólica ventricular máxima e o DSVE foi obtido durante o movimento interno máximo do septo e da parede posterior.

A FEVE foi calculada pelo método bidimensional no qual mediu-se a área bidimensional de encurtamento do VE a partir das vistas apical, subcostal e, particularmente, as vistas do eixo curto. Além disso, as imagens das áreas endocárdicas do VE em diástole e sístole foram digitalizadas e medidas *offline*. Determinou-se a área de encurtamento pela fórmula $FE(2D) = (AD-AS)/AD$, na qual AD e AS são áreas de diástole e sístole, respectivamente.

As imagens foram registradas por um ecocardiografista experiente no trabalho de laboratório com animais de pequeno porte, que era indiferente quanto ao grupo ao qual os animais pertenciam, para a análise *offline* ao final do estudo.

Todas as medições representaram a média de 5 ciclos cardíacos consecutivos usando a mesma posição e ângulo do transdutor no mesmo quadro de imagem congelada. Mediu-se o intervalo entre 2 ciclos cardíacos consecutivos para calcular a frequência cardíaca.

Histopatologia - Colheita e preparação dos corações

Utilizaram-se 6 animais escolhidos aleatoriamente de cada grupo para a análise histopatológica. Os corações foram rapidamente retirados, enxaguados em solução salina gelada a 0,9% e fixados como um todo por imersão em formalina com tampão de fosfato a 10% durante 24 horas a 4°C, para estudo histológico. Ambos os ventrículos de cada coração foram isolados e cortados em 2 fragmentos pela seção coronal ventricular média. Cada bloco foi cortado sequencialmente na mesma direção a uma espessura apropriada de 4-7 µm para cada coloração, sendo as seções coradas com hematoxilina-eosina (HE) e vermelho picrossírius.

Quantificação de colágeno

As seções coradas com vermelho picrossírius foram usadas para quantificar a fração de volume de colágeno intersticial usando o programa Leica Qwin, versão 3.2.0 (Leica Imaging Systems Ltd., Cambridge, Reino Unido) juntamente com um microscópio Leica DMR (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar, Suíça), uma câmera de vídeo (Leica DC300F, Leica Microsystems AG, Heerbrugg, Suíça) e um computador online.

Selecionaram-se 20 campos de alta ampliação (×400) da parede livre do VE em cada animal, e os valores da fração de volume de colágeno intersticial foram expressos como percentual da área total do VE.

Análise estatística

Os dados das variáveis contínuas são reportados como média (DP), e as variáveis nominais são reportadas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Os dados foram analisados utilizando o software estatístico GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA). Utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição Gaussiana das variáveis. Para comparar os resultados entre os grupos experimentais e controle, utilizou-se o teste *t* de Student. Utilizou-se o teste não paramétrico Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn, para avaliar as diferenças entre os escores médios obtidos na quantificação da fibrose. Na comparação das distribuições de frequência utilizou-se o teste exato de Fischer. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$, bicaudal em todas as análises.

Resultados

Mortalidade

Após 2 semanas do término do período de infusão dos fármacos, 4 (20%) dos 20 animais que haviam iniciado o experimento morreram no grupo D-8. A taxa de mortalidade foi de 30% (9/30 animais) no grupo D-12, enquanto a mortalidade foi extremamente elevada, 67,6% (19/28 animais) no grupo D-16. No CTR, nenhum (0%) animal morreu. Detectou-se diferença significativa na mortalidade somente entre o grupo D-16 e seu CTR ($p < 0,001$) (Figura 1).

Peso corporal

Observou-se redução significativa do peso corporal em relação aos respectivos CTR nos animais do grupo D-8 368 g (DP, 32 g) vs 444 g (DP, 19 g), $p < 0,01$, grupo D-12 366 g (DP, 30 g) vs 505 g (DP, 23 g), $p < 0,0001$ e grupo D-16 331 g (DP, 21 g) vs 534 g (DP, 29 g), $p < 0,0001$. Essa diferença foi

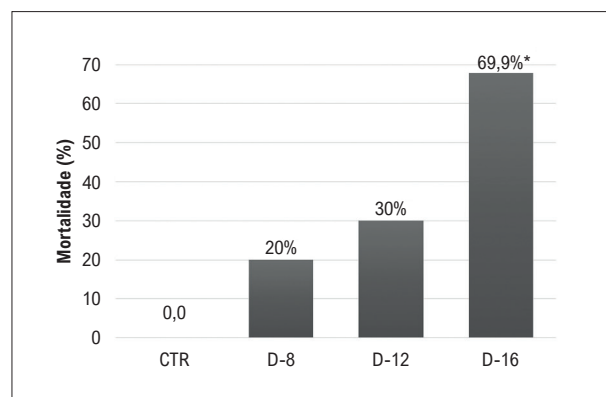


Figura 1 – Gráfico de barras representando a taxa de mortalidade observada nos grupos analisados (* $p < 0,001$ – Teste exato de Fisher).

Artigo Original

progressivamente mais evidente com o aumento da dose de DOXO, já que os animais dos CTR pesavam, em média, 20%, 38% e 61% a mais do que os animais dos grupos D-8, D-12 e D-16, respectivamente.

Avaliação funcional e estrutural do VE por ecocardiografia

Avaliação basal: Os dados da ecocardiografia basal são apresentados na tabela 1. Não se detectou diferença

Tabela 1 – Parâmetros basais de ecocardiografia avaliados nos 86 animais de estudo

	CTR (n=8)	D-8 (n=20)	D-12 (n=30)	D-16 (n=28)
Peso (g)	251,5 (18,3)	248,1 (17,1)	246,1 (15,5)	253,3 (8,9)
DDVE (mm)	6,0 (0,7)	5,8 (0,4)	5,6 (0,6)	5,9 (0,7)
DSVE (mm)	3,1 (0,8)	2,8 (0,5)	2,7 (0,4)	3,0 (1,1)
espessura PS (mm)	1,5 (0,2)	1,6 (0,2)	1,6 (0,1)	1,4 (0,2)
espessura PP (mm)	1,5 (0,2)	1,6 (0,3)	1,6 (0,2)	1,5 (0,2)
massa do VE (g)	1,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,1 (0,1)
FEVE 2D (%)	72,2 (9,9)	72,7 (4,9)	73,5 (7,5)	72,2 (6,5)
Frequência cardíaca (bpm)	289 (18,8)	317 (48,9)	316 (26,3)	295 (34,7)

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; espessura PP: espessura da parede posterior na diástole máxima; espessura PS: espessura da parede septal na diástole máxima; FEVE 2D: fração de ejeção determinada pelo método de encurtamento fracionário do VE. ANOVA seguido pelo teste de comparação múltipla Tukey-Kramer.

significativa nos parâmetros da ecocardiografia basal entre os grupos de estudo ($p > 0,05$) antes da administração de DOXO.

Avaliação após a infusão de doxorrubicina: Os dados de ecocardiografia obtidos após a infusão de DOXO são apresentados na tabela 2.

O DSVE foi maior no grupo D-16 em comparação com seu CTR, 5,1 mm (DP, 0,8 mm) vs 4,3 mm (DP, 0,5 mm), $p < 0,05$. Essa variável não apresentou diferença nos demais grupos experimentais. O DSVE dos animais dos grupos D-8, D-12 e D-16 foi semelhante ao de seus CTRs, $p > 0,05$.

Os resultados da FEVE obtidos pelo método bidimensional revelaram que os grupos D-12 e D-16 apresentaram redução significativa da função sistólica do VE em comparação com seus respectivos CTRs: 68,3% (DP, 5%) vs 58,4% (DP, 9%), $p < 0,01$, para o grupo CTR-12 vs D-12 e 66,0% (DP, 6%) vs 47,6% (DP, 15); ($p < 0,01$), para o grupo CTR-16 vs D-16. Assim, pode-se observar redução de 14,5% da FEVE no grupo D-12 e redução de 27,9% no grupo D-16. Não se detectou diminuição da FEVE no grupo D-8, $p > 0,05$. (Figura 2).

A frequência cardíaca observada durante a ecocardiografia foi significativamente menor entre os animais do grupo D-16 227 bpm (DP, 30 bpm) do que entre os do CTR 272 bpm (DP, 18 bpm), $p < 0,01$. Esse parâmetro não apresentou diferença nos demais grupos experimentais.

A massa estimada pelo ecocardiograma do VE foi significativamente reduzida nos animais dos grupos D-12 e D-16 em comparação com os dos CTRs, $p < 0,05$. Não houve diferença na massa estimada do VE entre os animais do grupo D-8 e os do CTR.

Análise comparativa dos diferentes grupos que receberam doxorrubicina

A análise comparativa dos grupos que recebem diferentes doses de DOXO revelou uma diminuição progressiva da FEVE (FEVE 2D) entre os grupos D-8 e D-12 ($p < 0,05$), D-8 e D-16 ($p < 0,001$) e D-12 e D-16 ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Mortalidade, peso e parâmetros ecocardiográficos dos 58 animais sobreviventes, de acordo com o grupo experimental

	CTR-8 (n=8)	D-8 (n=16)	CTR-12 (n=8)	D-12 (n=21)	CTR-16 (n=8)	D-16 (n=13)
Mortalidade	0%	20%	0%	30%	0%	67,9% *
Peso (g)	444 (19)	368 (32) *	505 (23)	366 (30) *	534 (29)	331 (21) *
DDVE (mm)	7,1 (0,9)	6,7 (0,7)	8,1 (0,8)	7,6 (0,7) †	8,1 (0,4)	7,7 (0,8) †
DSVE (mm)	3,5 (0,8)	3,6 (0,5)	4,2 (1,1)	4,5 (0,7) †	4,3 (0,5)	5,1 (0,8) *††
espessura PS (mm)	1,5 (0,2)	1,5 (0,1)	1,7 (0,2)	1,6 (0,2)	1,6 (0,1)	1,5 (0,1)
espessura PP (mm)	1,5 (0,2)	1,6 (0,3)	1,6 (0,3)	1,5 (0,1)	1,5 (0,1)	1,4 (0,2) †
massa do VE (g)	1,2 (0,2)	1,2 (0,3)	1,5 (0,2)	1,3 (0,2) *	1,3 (0,1)	1,2 (0,1)
FEVE 2D (%)	70 (8)	66,7 (5)	68,3 (5)	58,4 (9) *†	66,0 (6)	47,6 (15) ††*
Frequência cardíaca (bpm)	278 (22)	258 (40)	271 (21)	251 (27)	272 (18)	227 (30) ††*

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; espessura PP: espessura da parede posterior na diástole máxima; espessura PS: espessura da parede septal na diástole máxima; FEVE 2D: fração de ejeção determinada pelo método de encurtamento fracionário do VE. * $p < 0,05$ comparado ao grupo controle, de acordo com a idade (teste t não pareado); † $p < 0,05$ comparado ao grupo D-8 (ANOVA seguido do teste de Tukey); †† $p < 0,05$ comparado ao grupo D-12 (ANOVA seguido do teste de Tukey).

Análise quantitativa das alterações histológicas por microscopia óptica

A análise histopatológica do coração dos animais dos CTRs corados com HE não revelou nenhuma alteração patológica, enquanto que os corações dos animais infundidos com DOXO mostraram lesão de miócitos com redução e degeneração das fibras miocárdicas e diminuição significativa das miofibrilas, com perda da organização miofibrilar, fibrose periarteriolar no miocárdio e interstícios, associada à deposição de colágeno (Figura 3). As alterações detectadas no grupo D-8 foram menos pronunciadas que em D-12 e D-16.

Quantificação da fibrose

Para a análise quantitativa de fibrose, as amostras foram coradas com vermelho picosirius. Observou-se um percentual maior de fibrose nos grupos D-8 6,0% (DP, 2,3%), D-12 10,6% (DP, 3,3%) e D-16 9,8%, (DP, 2,3%) em comparação com o CTR 2,3% (DP, 1,0%), $p < 0,001$. Além disso, os grupos D-12 e D-16 apresentaram área de fibrose maior do que o grupo D-8, $p < 0,001$, mas não diferiram um do outro (Figura 4).

Discussão

No presente estudo, investigamos a eficácia de diferentes doses cumulativas de DOXO na indução de alterações funcionais e cardíacas, equilibrando esses resultados em relação às taxas de mortalidade intrinsecamente associadas a doses cumulativas mais altas, a fim de definir a dose de DOXO com a melhor eficácia. Os principais resultados mostraram redução significativa da função sistólica do VE a partir da dose cumulativa de 12 mg/kg de DOXO, ocorrendo uma disfunção maior com a dose cumulativa de 16 mg/kg, e nenhuma redução significativa da FEVE com a dose de 8 mg/kg. Além disso, observamos aumento significativo da fibrose miocárdica em comparação ao CTR em todas as 3 doses cumulativas testadas, observando-se maior grau de fibrose nos grupos D-12 e D-16, os quais exibiram graus semelhantes de fibrose. Verificou-se aumento progressivo da mortalidade associada a doses mais elevadas, com um índice excessivo (67,9%) na dose cumulativa de 16 mg/kg. Analisados em conjunto, esses resultados sugerem que a dose de DOXO com a melhor eficácia para a indução de CMD em ratos foi a de 12 mg/kg.

Taxas de mortalidade

A alta taxa de mortalidade observada no presente estudo coincide com os valores relatados em estudos anteriores, variando de 36% a 82%.^{15,18,24,25} Estudos anteriores mostraram que variações nas taxas de mortalidade estão relacionadas a 3 razões principais: dose total administrada, duração do período de infusão e tempo de observação. A mortalidade aumenta proporcionalmente à dose maior, menor período de administração e maior período de observação.^{15, 24, 26}

Além da lesão miocárdica, altas doses cumulativas de DOXO produzem toxicidade renal, da medula óssea e gastrointestinal, que podem contribuir para o aumento das taxas de mortalidade devido à indução de hipercalemia, hipervolemia, anemia, diarreia e desnutrição.^{24,27} Além de

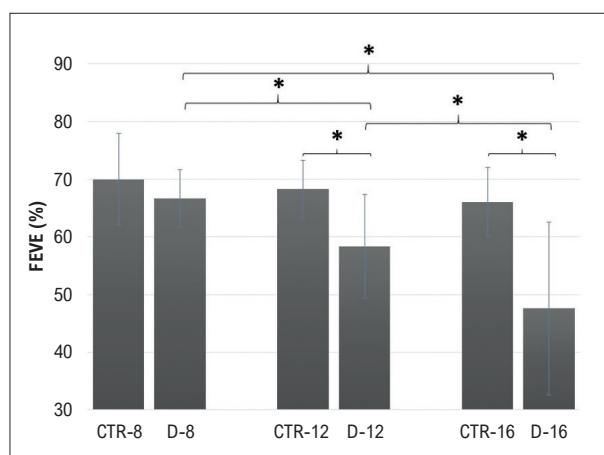


Figura 2 – Gráfico de barras representando os valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtidos nos grupos de estudo. * $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle, de acordo com a idade (teste t não pareado), e comparação entre os grupos (ANOVA seguido do teste de Tukey).

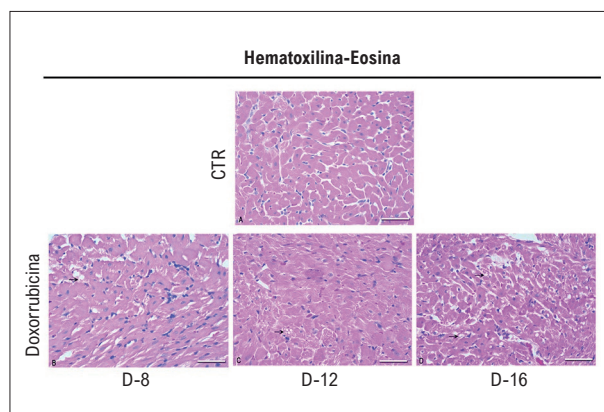


Figura 3 – Seções histológicas representativas coradas com HE dos grupos controle (A) e doxorubicina (D-8, D-12 e D-16). Observam-se perda e degeneração das fibras miocárdicas nos animais após a infusão de doxorubicina (DOXO) (painéis B, C e D), com redução significativa das miofibrilas, edema e degeneração vacuolar (marcado por setas). Essas alterações são mais pronunciadas com o incremento das doses cumulativas de DOXO.

perder peso e massa muscular, os animais tornam-se fracos e incapazes de se alimentar adequadamente, resultando em fraqueza muscular progressiva e generalizada, que pode contribuir para o aumento da mortalidade. No presente estudo, os animais dos grupos D-12 e D-16 apresentaram diferenças significativas no aspecto geral e no peso em comparação com seus respectivos CTRs, corroborando indiretamente a presença desses mecanismos debilitantes. Essas alterações também foram descritas por outros autores.^{15,22,24,27}

Alterações estruturais e funcionais cardíacas *in vivo*

Em geral, realizaram-se estudos utilizando DOXO para a investigação de lesões histopatológicas²⁸ e estudo da cardiotoxicidade do fármaco,²⁹ com ênfase principalmente

Artigo Original

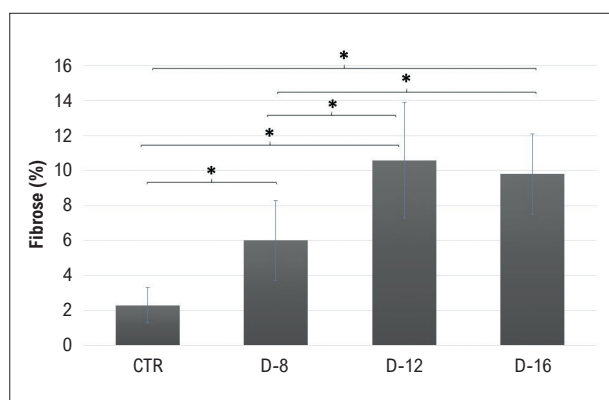


Figura 4 – Gráfico de barras representando os valores médios de fibrose obtidos nos grupos de estudo. * $p < 0,05$ (ANOVA seguido do teste de Tukey).

em alterações metabólicas e estresse oxidativo desse modelo,^{15,30-32} e não na avaliação do grau de disfunção ventricular *in vivo* ou mortalidade. Assim, o objetivo desses modelos não era caracterizar um modelo de IC ou CMD. Observamos, pois, uma ampla variedade de protocolos na literatura. Nosso estudo pretendia descrever um protocolo que fosse adequado, eficaz e de melhor rendimento, reproduzindo um modelo experimental de CMD não isquêmica baseado em alterações estruturais e funcionais *in vivo*, mas com taxas de mortalidade aceitáveis.

Ressaltamos que, neste estudo, escolhemos a infusão intravenosa de DOXO em doses cumulativas crescentes. Em um estudo anterior com ratos, O'Connel et al.³³ compararam 2 protocolos de tempo de infusão de DOXO, um curto e um longo, para a indução de CMD. Neste estudo, observamos que ambos os protocolos geraram lesões histológicas similares, embora apenas a infusão prolongada estivesse associada a alterações estruturais e funcionais similares àsquelas detectadas na CMD clínica. Essas descobertas respaldam a ideia de que a infusão prolongada é mais eficaz que a infusão curta quando o desfecho primário é a indução de alterações estruturais e funcionais.³³

No presente estudo, observamos uma clara correlação entre a dose cumulativa de DOXO e o grau de disfunção ventricular que ocorre progressivamente, a partir da dose cumulativa de 12 mg/kg. Nossos resultados mostram que os animais que receberam uma dose cumulativa de 16 mg/kg apresentaram alterações funcionais e estruturais cardíacas mais marcantes, avaliadas por ecocardiograma bidimensional *in vivo*, em comparação com seus respectivos CTRs, caracterizados principalmente por um aumento do DSVE, redução da FEVE e da massa estimada do VE. No entanto, as taxas de mortalidade para esse grupo foram excessivas, uma vez que mais de dois terços dos animais não sobreviveram até 2 semanas após a indução da CMD.

Por outro lado, a dose cumulativa de 12 mg/kg foi associada a alterações estruturais que não foram tão acentuadas quanto as observadas com a dose de 16 mg/kg, mas foi suficiente para causar redução significativa da FEVE e aumento da fibrose miocárdica. Além disso, a taxa de mortalidade para o grupo

D-12 (30%) foi aceitável, levando-nos a concluir que esse protocolo poderia ser adequado para a indução de disfunção ventricular com o uso de DOXO em ratos.

Nossos resultados corroboram os de estudos anteriores, que sugerem que doses cumulativas acima de 12 mg/kg estão associadas a aumento da mortalidade.^{18,22,34} Os resultados obtidos por Spivak et al.,³⁴ usando um tempo de dosagem mais curto de DOXO, sugeriram que doses cumulativas acima de 12 mg/kg estão associadas a taxa de mortalidade superior a 40%, sendo assim inadequada para pesquisas *in vivo* sobre IC.³⁴ Com efeito, o estudo de Schwarz et al.²² demonstrou que doses maiores, como 25 mg/kg, durante um período de 10 semanas, estão associadas a maior grau de disfunção ventricular, mas com altas taxas de mortalidade, que chegam a 52%.²²

Alterações histopatológicas

No presente estudo, observamos diferenças morfológicas nítidas entre os grupos que receberam DOXO. As lesões foram as tipicamente relatadas na CMD induzida por DOXO em humanos³⁵ e em outros modelos animais,³⁶⁻³⁸ ou seja, predominantemente danos aos miócitos, com perda e degeneração das fibras miocárdicas, redução significativa das miofibrilas, fibrose e deposição de colágeno, além de edema e vacuolização cardiomiocitária, edema intracelular e desorganização das miofibrilas. Observamos que a deposição de colágeno foi semelhante à relatada em estudos anteriores que utilizavam esse modelo experimental.^{23,39} A dose cumulativa de DOXO associada a danos histológicos significativos em nosso estudo foi semelhante aos achados relatados em outros, que sugeriram uma dose de 15 mg/kg como a mais eficaz na indução de lesões histopatológicas.⁴⁰

Deve-se ressaltar que embora a disfunção ventricular tenha sido mais acentuada na dose de 16 mg/kg, o grau de lesão tecidual representada pela fibrose foi semelhante para os grupos D-12 e D-16, sugerindo possível dissociação entre esses 2 parâmetros nessa faixa de doses cumulativas de DOXO. Esses resultados confirmam evidências anteriores obtidas por nosso grupo de pesquisa, revelando relativa dissociação entre o grau de lesão tecidual e a intensidade da disfunção ventricular esquerda com o uso de diferentes regimes de infusão de DOXO.³³

Os resultados atuais mostram que o modelo de indução usando uma dose cumulativa total de 16 mg/kg de DOXO, com 8 injeções semanais de 2 mg/kg, é o que melhor induz a alterações morfológicas e funcionais em animais, embora implique em mortalidade elevada e eticamente inaceitável, o que desencoraja o uso desse protocolo. Além disso, a dificuldade em manter um modelo altamente agressivo de disfunção ventricular pelo período mínimo de tempo suficiente para a avaliação de uma determinada intervenção terapêutica é um fator relevante na escolha do protocolo mais eficiente.

Conclusões

Nossos resultados indicam que o modelo de 6 injeções semanais de 2 mg/kg de DOXO, com dose cumulativa de 12 mg/kg, apresenta a melhor eficácia para indução

de CMD, resultando em remodelamento significativo do VE, comprometimento da função sistólica e lesão tecidual associada a taxas aceitáveis de mortalidade.

Agradecimentos

Esse estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Protocolo: 2014/07722-4) e pela Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas (FAEPA).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tanaka DM, O'Connell JL, Schmidt A, Simões MV; Obtenção de dados: O'Connell JL, Fabricio CG, Romano MMD, Campos EC, Oliveira LFL, Carvalho EEV; Análise e interpretação dos dados: Tanaka DM, O'Connell JL, Fabricio CG, Romano MMD, Campos EC, Oliveira LFL, Schmidt A, Carvalho EEV, Simões MV; Análise estatística: Tanaka DM, Simões MV; Obtenção de financiamento: Simões MV; Redação do manuscrito: Tanaka

DM, Campos EC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tanaka DM, O'Connell JL, Fabricio CG, Romano MMD, Oliveira LFL, Schmidt A, Carvalho EEV, Simões MV.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado por Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Protocolo: 2014/07722-4) e Fundação de Apoio ao Ensino Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de João Lucas O'Connell pela Universidade de São Paulo

Referências

- Morais SB, Silva LE, Lатарo RM, Silva CA, Oliveira LF, Carvalho EE, et al. Mesenchymal Stem Cells Improve Heart Rate Variability and Baroreflex Sensitivity in Rats with Chronic Heart Failure. *Stem Cells Dev.* 2015;24(18):2181-92. doi: 10.1089/scd.2014.0573.
- Iseoka H, Miyagawa S, Saito A, Harada A, Sawa Y. Role and Therapeutic Effects of Skeletal Muscle-Derived Non-Myogenic Cells in a Rat Myocardial Infarction Model. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):69. doi: 10.1186/s13287-020-1582-5.
- Sorrentino A, Steinhorn B, Troncone L, Saravi SSS, Badole S, Eroglu E, et al. Reversal of Heart Failure in a Chemogenetic Model of Persistent Cardiac Redox Stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(3):H617-H626. doi: 10.1152/ajpheart.00177.2019.
- Monnet E, Chachques JC. Animal Models of Heart Failure: What is New? *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1445-53. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.002.
- Rai V, Sharma P, Agrawal S, Agrawal DK. Relevance of Mouse Models of Cardiac Fibrosis and Hypertrophy in Cardiac Research. *Mol Cell Biochem.* 2017;424(1-2):123-45. doi: 10.1007/s11010-016-2849-0.
- Tessier D, Lajos P, Braunberger E, Pouchelon JL, Carpentier A, Chachques JC, et al. Induction of Chronic Cardiac Insufficiency by Arteriovenous Fistula and Doxorubicin Administration. *J Card Surg.* 2003;18(4):307-11. doi: 10.1046/j.1540-8191.2003.02044.x.
- Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II: Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation.* 2002;105(12):1503-8. doi: 10.1161/hc1202.105290.
- Li Z, Bing OH, Long X, Robinson KG, Lakatta EG. Increased Cardiomyocyte Apoptosis During the Transition to Heart Failure in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Am J Physiol.* 1997;272(5 Pt 2):H2313-9. doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.5.H2313.
- Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: A Review of Animal Models and Clinical Studies. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(4):709-15. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00592-x.
- Moe GW, Albernaz A, Naik GO, Kirchengast M, Stewart DJ. Beneficial Effects of Long-Term Selective Endothelin Type A Receptor Blockade in Canine Experimental Heart Failure. *Cardiovasc Res.* 1998;39(3):571-9. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00169-2.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction. Experimental Observations and Clinical Implications. *Circulation.* 1990;81(4):1161-72. doi: 10.1161/01.cir.81.4.1161.
- Nishina T, Miwa S, Yuasa S, Nishimura K, Komeda M. A Rat Model of Ischaemic or Dilated Cardiomyopathy for Investigating Left Ventricular Repair Surgery. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(8):728-30. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03708.x.
- Ikeda H, Imaizumi T. Prognosis of Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathy. *Nihon Rinsho.* 2000;58(1):86-92.
- Ikeda Y, Ross Jr. Models of Dilated Cardiomyopathy in the Mouse and the Hamster. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(3):197-201. doi: 10.1097/00001573-200005000-00013.
- Kawasaki N, Lee JD, Shimizu H, Ishii Y, Ueda T. Cardiac Energy Metabolism at Several Stages of Adriamycin-Induced Heart Failure in Rats. *Int J Cardiol.* 1996;55(3):217-25. doi: 10.1016/0167-5273(96)02672-1.
- Poua P, Bonoron-Adèle S, Gouverneur C, Tariosse L, Besse P, Robert J. Evaluation of Anthracycline Cardiotoxicity with the Model of Isolated, Perfused Rat Heart: Comparison of New Analogues versus Doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995;35(3):257-61. doi: 10.1007/BF00686558.
- Richard C, Lauzier B, Delemasure S, Talbot S, Ghibu S, Collin B, et al. Effects of Angiotensin-1 Converting Enzyme Inhibition on Oxidative Stress and Bradykinin Receptor Expression During Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(3):278-85. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181865f28.
- Teraoka K, Hirano M, Yamaguchi K, Yamashina A. Progressive Cardiac Dysfunction in Adriamycin-Induced Cardiomyopathy Rats. *Eur J Heart Fail.* 2000;2(4):373-8. doi: 10.1016/s1388-9842(00)00111-2.
- Tokudome T, Mizushige K, Noma T, Manabe K, Murakami K, Tsuji T, et al. Prevention of Doxorubicin (Adriamycin)-Induced Cardiomyopathy by Simultaneous Administration of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Assessed by Acoustic Densitometry. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;36(3):361-8. doi: 10.1097/00005344-200009000-00012.
- Robert J. Long-Term and Short-Term Models for Studying Anthracycline Cardiotoxicity and Protectors. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):135-9. doi: 10.1007/s12012-007-0022-4.

21. Talavera J, Giraldo A, Fernández-Del-Palacio MJ, García-Nicolás O, Seva J, Brooks G, et al. An Upgrade on the Rabbit Model of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Shorter Protocol, Reduced Mortality, and Higher Incidence of Overt Dilated Cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:465342. doi: 10.1155/2015/465342.
22. Schwarz ER, Pollick C, Dow J, Patterson M, Birnbaum Y, Kloner RA. A Small Animal Model of Non-Ischemic Cardiomyopathy and its Evaluation by Transthoracic Echocardiography. *Cardiovasc Res*. 1998;39(1):216-23. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00009-1.
23. Romano MM, Pazin-Filho A, O'Connell JL, Simões MV, Schmidt A, Campos EC, et al. Early Detection of Doxorubicin Myocardial Injury by Ultrasonic Tissue Characterization in an Experimental Animal Model. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:40. doi: 10.1186/1476-7120-10-40.
24. Hayward R, Hydock DS. Doxorubicin Cardiotoxicity in the Rat: An In Vivo Characterization. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2007;46(4):20-32.
25. Ambler GR, Johnston BM, Maxwell L, Gavin JB, Gluckman PD. Improvement of Doxorubicin Induced Cardiomyopathy in Rats Treated with Insulin-Like Growth Factor I. *Cardiovasc Res*. 1993;27(7):1368-73. doi: 10.1093/cvr/27.7.1368.
26. Hole LD, Larsen TH, Fossan KO, Limé F, Schjøtt J. A Short-Time Model to Study Relevant Indices of Cardiotoxicity of Doxorubicin in the Rat. *Toxicol Mech Methods*. 2013;23(6):412-8. doi: 10.3109/15376516.2013.773391.
27. Jensen RA, Acton EM, Peters JH. Doxorubicin Cardiotoxicity in the Rat: Comparison of Electrocardiogram, Transmembrane Potential, and Structural Effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6(1):186-200.
28. Lushnikova EL, Klinnikova MG, Molodykh OP, Nepomnyashchikh LM. Morphological Manifestations of Heart Remodeling in Anthracycline-Induced Dilated Cardiomyopathy. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(6):607-12. doi: 10.1007/s10517-005-0138-0.
29. Robert J. Preclinical Assessment of Anthracycline Cardiotoxicity in Laboratory Animals: Predictiveness and Pitfalls. *Cell Biol Toxicol*. 2007;23(1):27-37. doi: 10.1007/s10565-006-0142-9.
30. Carvalho RA, Sousa RP, Cadete VJ, Lopaschuk GD, Palmeira CM, Bjork JA, et al. Metabolic Remodeling Associated with Subchronic Doxorubicin Cardiomyopathy. *Toxicology*. 2010;270(2-3):92-8. doi: 10.1016/j.tox.2010.01.019.
31. Wu R, Wang HL, Yu HL, Cui XH, Xu MT, Xu X, et al. Doxorubicin Toxicity Changes Myocardial Energy Metabolism in Rats. *Chem Biol Interact*. 2016;244:149-58. doi: 10.1016/j.cbi.2015.12.010.
32. Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: from Bioenergetic Failure and Cell Death to Cardiomyopathy. *Med Res Rev*. 2014;34(1):106-35. doi: 10.1002/med.21280.
33. O'Connell JL, Romano MM, Pulici ECC, Carvalho EE, Souza FR, Tanaka DM, et al. Short-Term and Long-Term Models of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rats: A Comparison of Functional and Histopathological Changes. *Exp Toxicol Pathol*. 2017;69(4):213-9. doi: 10.1016/j.etp.2017.01.004.
34. Spivak M, Bubnov R, Yemets I, Lazarenko L, Timoshok N, Vorobieva A, et al. Doxorubicin Dose for Congestive Heart Failure Modeling and the Use of General Ultrasound Equipment for Evaluation in Rats. Longitudinal in Vivo Study. *Med Ultrason*. 2013;15(1):23-8. doi: 10.11152/mu.2013.2066.151.mst1ddc2.
35. Billingham ME. Some Recent Advances in Cardiac Pathology. *Hum Pathol*. 1979;10(4):367-86. doi: 10.1016/s0046-8177(79)80043-x.
36. Saad SY, Najjar TA, Al-Rikabi AC. The Preventive Role of Deferoxamine Against Acute Doxorubicin-Induced Cardiac, Renal and Hepatic Toxicity in Rats. *Pharmacol Res*. 2001;43(3):211-8. doi: 10.1006/phrs.2000.0769.
37. Yagmurca M, Fadillioglu E, Erdogan H, Ucar M, Sogut S, Irmak MK. Erdosteine Prevents Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Pharmacol Res*. 2003;48(4):377-82. doi: 10.1016/s1043-6618(03)00185-3.
38. Rea D, Coppola C, Barbieri A, Monti MG, Misso G, Palma G, et al. Strain Analysis in the Assessment of a Mouse Model of Cardiotoxicity due to Chemotherapy: Sample for Preclinical Research. *In Vivo*. 2016;30(3):279-90.
39. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, et al. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2008; 34: 208-214. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.018.
40. Herman EH, Ferrans VJ. Preclinical Animal Models of Cardiac Protection from Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Semin Oncol*. 1998;25(4 Suppl 10):15-21.



Miocardite: Envolvimento de Todo o Coração Revelado pelos Mapas da Ressonância Magnética Cardíaca. Um Estudo Caso-controlado

Myocarditis: Whole Heart Involvement Revealed by Cardiac Magnetic Resonance Mapping. A Case-control Study

Tiago Bartzen Pereira,^{1,2}  Maurício Balk,³ Gabriela Bartzen Pereira,⁴ Victória Schmidt Ramos,⁵ Luciano Giordani,⁵ Paulo R. Schwartzman,⁵ Luís Beck-da-Silva^{1,2,6} 

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Cardiologia de Porto Alegre (ICFUC),³ Porto Alegre, RS – Brasil

Serviço de Medicina Interna, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Imagem Cardíaca, Serviço de Radiologia, Hospital Moinhos de Vento,⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: Realce tardio com gadolínio (RTG) na ressonância magnética cardíaca (RMC) demonstra apenas anormalidades regionais na miocardite e não avalia adequadamente o envolvimento miocárdico difuso.

Objetivos: Avaliar possíveis diferenças nos mapas T1 e T2 entre os segmentos da parede ventricular com e sem RTG em pacientes com miocardite, em comparação com controles.

Métodos: Em um desenho de caso-controlado, foram avaliados 22 pacientes com evidência de miocardite pela RMC e 18 controles com RMC normal. O estudo incluiu: (1) mapa T1 (*shortened modified Look-Locker Inversion recovery*, ShMOLLI); (2) RTG; (3) mapa T2 (*steady-state free precession*); e (4) a intensidade do sinal T2 do miocárdio dividida pela do músculo esquelético (relação T2). Os mapas T1 e T2 dos segmentos ventriculares acometidos (RTG+) e não acometidos (RTG–) dos casos foram comparados, assim como os dos controles versus os casos. O nível de significância foi estabelecido em alfa bilateral de 0,05.

Resultados: Comparando apenas os pacientes com miocardite, os segmentos ventriculares com evidência de realce tardio (RTG+) apresentaram valor médio de T1 significativamente diferente das paredes ventriculares não acometidas (RTG–) (1057 ± 30 versus 1028 ± 48 ; $p = 0,0001$). Comparando pacientes com miocardite versus controles, o valor médio de T1 dos segmentos com RTG negativos nos casos (miocardite +) foi significativamente diferente da média das paredes correspondentes nos controles (1028 ± 48 versus 996 ± 10 ; $p < 0,0001$). As médias dos mapas T2 das paredes RTG– nos casos não foram estatisticamente diferentes das médias dos controles (49 ± 4 versus 49 ± 1 ; $p = 0,9229$).

Conclusões: O presente estudo caso-controlado sugere que o mapa T1 demonstra envolvimento significativo do miocárdio de pacientes com miocardite, mesmo na ausência de RTG. Especificamente, o mapa T1 poderia revelar envolvimento miocárdico difuso não evidenciado por RTG. O mapa T2 não foi contributivo.

Palavras-chave: Miocardite; Meios de Contraste; Imageamento por Ressonância Magnética.

Abstract

Background: Late gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance (CMR) only demonstrates regional abnormalities in myocarditis and does not adequately assess diffuse myocardial involvement.

Objectives: To evaluate possible differences in T1 and T2 mapping between ventricular wall segments with and without LGE in patients with myocarditis, compared to control subjects.

Methods: In a case-control design, 22 patients with CMR evidence of myocarditis and 18 controls with normal CMR were assessed. The study included: (1) T1 mapping (*shortened modified Look-Locker Inversion recovery*); (2) LGE; (3) T2 mapping (*steady-state free precession*); and (4) the T2 signal intensity of the myocardium divided by that of skeletal muscle (T2 ratio). T1 and T2 mapping of affected (LGE+) and unaffected

Correspondência: Luís Beck-da-Silva •

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lbneto@hcpa.edu.br, luisbeckdasilva@gmail.com

Artigo recebido em 03/07/2022; revisado recebido em 17/09/2022; aceito em 27/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220075>

(LGE-) ventricular segments of cases were compared, as were those of controls versus cases. The level of significance was set at a two-sided alpha level of 0.05.

Results: Comparing only patients with myocarditis, ventricular segments with evidence of late enhancement (LGE+) showed a mean T1 value significantly different from that of unaffected (LGE-) ventricular walls (1057 ± 30 versus 1028 ± 48 ; $p = 0.0001$). Comparing myocarditis versus controls, the mean T1 value of negative LGE segments in cases (myocarditis +) was significantly different from the mean of the corresponding walls in controls (1028 ± 48 versus 996 ± 10 ; $p < 0.0001$). The mean T2 maps of negative LGE walls in cases were not statistically different from those of controls (49 ± 4 versus 49 ± 1 ; $p = 0.9229$).

Conclusions: This case-control study suggests that T1 mapping demonstrates significant involvement of the myocardium of patients with myocarditis, even in the absence of LGE. Specifically, T1 mapping could reveal diffuse myocardial involvement not evidenced by LGE imaging. T2 mapping was noncontributory.

Keywords: Myocarditis, Contrast Media, Magnetic Resonance Imaging.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A incidência atual da miocardite é desconhecida.¹ A epidemiologia dessa condição é pouco documentada, devido à heterogeneidade da apresentação clínica e ao diagnóstico desafiador.

Segundo os critérios de Dallas, a miocardite é definida histologicamente pela presença de um infiltrado inflamatório no miocárdio, juntamente com alterações degenerativas e/ou necróticas nos cardiomiócitos adjacentes, que diferem do dano isquêmico associado ao infarto do miocárdio.² Etiologicamente, pode ser secundária a processos infecciosos ou não infecciosos. Nos países desenvolvidos, a causa principal da miocardite é a infecção viral, enquanto nos países em desenvolvimento as principais causas são a cardite reumática, doença de Chagas e relacionadas ao HIV.³

Dentre vários métodos disponíveis para o diagnóstico, a ressonância magnética cardíaca (RMC) é a modalidade não invasiva mais capaz de caracterizar o miocárdio inflamado, demonstrando edema, necrose e fibrose. Os Critérios de Lake Louise (LLC) para diagnóstico de miocardite na RMC são baseados em técnicas como imagem ponderada em T2, realce precoce com gadolínio e realce tardio com gadolínio (RTG).⁴ No entanto, essas sequências de RMC apresentam algumas limitações, como a incapacidade de identificar fibrose difusa e a necessidade de contraste paramagnético. Outro método de RMC, a relação T2, definida como a intensidade do sinal T2 do miocárdio dividida pela intensidade do sinal do músculo esquelético, também vem perdendo espaço para técnicas de imagem mais novas e objetivas. Estas incluem mapa T1, imagem ponderada em T1 com contraste, caracterização da fração de volume extracelular e mapa T2, todos os quais têm demonstrado acurácia diagnóstica superior em comparação com os LLC.⁵ Além disso, os mapas T1 e T2 não requerem contraste de gadolínio,⁶ enquanto a imagem ponderada em T1 com contraste e o mapeamento de volume extracelular requerem.

Considerando os avanços nas modalidades de imagem e confirmando a necessidade de mudança nos critérios diagnósticos, uma proposta de atualização dos LLC foi publicada em dezembro de 2018.⁵

Tendo em vista as limitações dos critérios atuais para diagnóstico de miocardite por RMC e dadas as incertezas em torno da suposta superioridade diagnóstica dos mapas T1 e T2, bem como a vantagem de não exigir contraste de gadolínio,

projetamos o presente estudo para testar a hipótese de que os valores dos mapas T1 e T2 estariam alterados tanto dentro dos segmentos da parede miocárdica acometidos no realce tardio com gadolínio (RTG+) quanto em regiões aparentemente não acometidas (RTG-). Nesse contexto, o objetivo do presente estudo caso-controle foi comparar o mapa T1, mapa T2 e razão T2 entre os segmentos de parede acometidos (RTG+) e não acometidos (RTG-) em pacientes com miocardite e controles sem miocardite.

Métodos

Perfil da população do estudo

O presente estudo caso-controle retrospectivo incluiu 22 casos com miocardite aguda (idade 34 ± 16 anos; 13% do sexo feminino) e 18 controles (idade 42 ± 12 anos; 16% do sexo feminino). Os participantes do estudo foram submetidos à RMC no Hospital Moinhos de Vento, localizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, entre janeiro de 2017 e junho de 2019. A análise dos laudos de RMC foi realizada de forma consecutiva, com base na data dos exames.

Os critérios de inclusão dos casos foram presença de RTG mesocárdico e/ou subepicárdico, atualmente o método padrão-ouro, além dos critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia para suspeita clínica de miocardite.⁷ Todos os casos apresentavam (a) sintomas de dor torácica e/ou abdominal, dispneia ou palpitações; (b) elevação dos níveis de troponina cardíaca I ou T > 160 pg/mL; e (c) presença de RTG na região anatômica esperada na RMC.

Os critérios para inclusão de controles foram (a) sintomas de dor torácica, dispneia ou palpitações; (b) valores normais/indisponíveis de troponina I ou troponina T; e (c) nenhuma evidência de edema, necrose, fibrose ou isquemia na RMC.

A proporção de controles para casos foi de 1:1, pareados por idade e sexo. Os critérios de exclusão foram: RMC demonstrando padrão de RTG sugestivo de outras condições, como cardiomiopatia isquêmica, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada idiopática, amiloidose, estenose aórtica ou hipertensão pulmonar; e contra-indicações à RMC.

Em todos os pacientes, a propedêutica incluiu RTG (132 segmentos da parede dos casos e 108 segmentos da parede dos controles), mapa T1 (132 segmentos da parede dos casos

e 108 segmentos da parede dos controles), mapa T2 (130 segmentos da parede dos casos e 108 segmentos da parede dos controles) e relação $T2 \geq 2:1$ (20 segmentos acometidos da parede dos casos e 21 segmentos não acometidos da parede dos casos).

Outras variáveis de interesse foram: motivo da RMC; fração de ejeção do ventrículo esquerdo; dimensões do ventrículo esquerdo (atrial, diastólico e sistólico) e volumes (volume diastólico final, volume sistólico final e volume sistólico); região anatômica da fibrose (subepicárdica ou mesocárdica; paredes: anterior, inferior, inferolateral, anterolateral ou septal; e segmentos: basal, medial e apical); comorbidades (doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, hipertensão, arritmia ventricular/supraventricular, tabagismo, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, neoplasia); presença de sintomas (dispneia, dor/desconforto no peito, palpitações, dor abdominal); níveis de troponina; e a biópsia endomiocárdica.

As paredes ventriculares foram analisadas de acordo com a presença ou ausência de RTG. Os mapas T1 e T2 das paredes acometidas (RTG+) dos casos foram comparados com os mapas T1 e T2 das paredes contralaterais não acometidas (RTG-) dos mesmos pacientes. Além disso, os mapas T1 e T2 das paredes RTG- dos casos (pacientes com miocardite) foram comparados com os mapas T1 e T2 das mesmas paredes dos controles sem miocardite. Foram comparados os valores médios de T1 e T2 das paredes RTG+, os valores médios de T1 e T2 das paredes RTG- dos pacientes com miocardite e os valores médios de T1 e T2 dos controles. A Figura 1 mostra a análise das imagens entre as paredes miocárdicas.

Para análise dos mapas T1 e T2, os valores médios obtidos nos controles foram considerados o intervalo de referência para normalidade.

Aprovação ética foi concedida para todos os procedimentos do estudo. Como o estudo foi puramente observacional, não houve riscos físicos ou biológicos. Também não houve contato pessoal, via telefone ou por redes sociais com os participantes. A análise dos dados foi confidencial, e os

nomes, endereços e outras informações de contato dos participantes não foram divulgados. Diante do exposto e da impossibilidade de acesso às informações de contato dos participantes nos prontuários, conforme Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o Comitê de Ética em Pesquisa institucional dispensou a exigência costumeira de consentimento informado. As recomendações Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) foram usadas como guia para o estudo de caso-controle.

Ressonância magnética cardíaca

A imagem RMC foi realizada a 1,5 Tesla em um scanner Siemens Healthcare AERA de 45 mT, usando uma bobina de 18 canais. Resumidamente, foram obtidas as imagens de cine em três cortes de eixo longo (quatro câmaras, três câmaras, duas câmaras) e no plano de eixo curto, da base ao ápice do coração. A caracterização tecidual foi realizada em corte médio-ventricular do eixo curto do ventrículo esquerdo, com mapas T1 e T2, sequências ponderadas em T2 *turbo spin-echo* (TSE) e recuperação de inversão tau curta (*short tau inversion recovery*, STIR). As imagens de RTG foram adquiridas seccionando envolvimento cardíaco completo, de forma semelhante à aquisição cine ao longo do mesmo eixo. Para o mapa T1, foi usado o método de aquisição *shortened modified Look-Locker Inversion recovery* (ShMOLLI) antes da administração do agente de contraste. As imagens de RTG foram adquiridas nos planos de eixo longo e curto, usando uma sequência de recuperação de inversão sensível à fase (*phase-sensitive inversion recovery*, PSIR) ponderada em T1, 10 minutos após a administração intravenosa de gadobutrol (Gadovist - Bayer, total 0,20 mmol/kg).

Análise de imagem

Foram analisados os volumes e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em imagens de cine usando o software Argus (Siemens Medical Solutions). Imagens de mapas T1 e T2 de eixo curto, relação T2 e RTG foram posteriormente analisadas. Nas imagens de sangue escuro ponderadas em

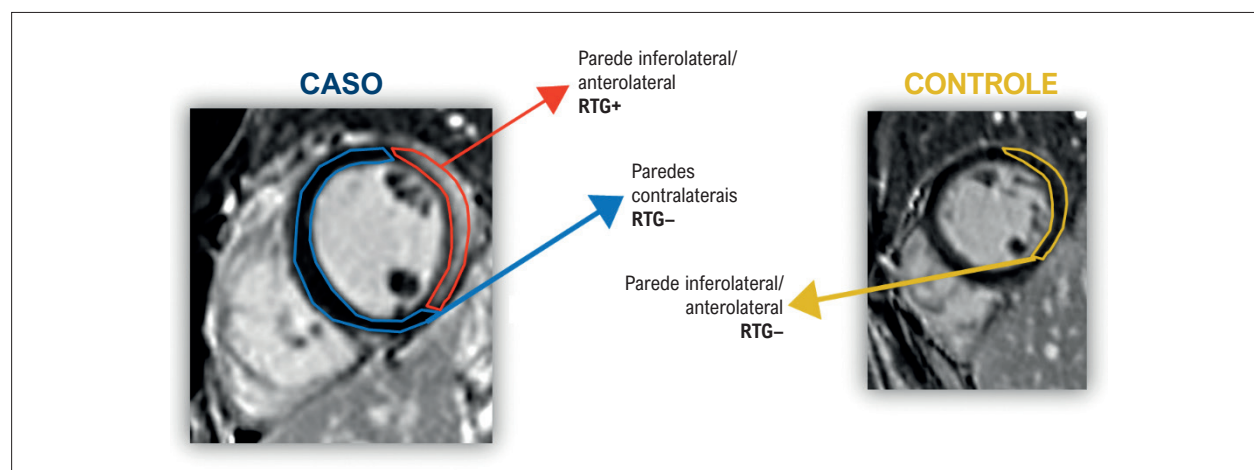


Figura 1 – Análise de imagens entre grupos de paredes de casos e controles. Realizado em MS PowerPoint. RTG: realce tardio com gadolínio.

T2, o edema é diagnosticado quando a relação T2 é $\geq 2:1$. A relação foi obtida como a intensidade do sinal T2 da região miocárdica de interesse (com RTG) dividida pela intensidade do sinal do músculo esquelético. Os valores de T1 e T2 foram obtidos a partir da análise quantitativa de todos os mapas T1 e T2, e não da visualização do mapa colorido. Ao delimitar os contornos endo- e epicárdicos, tomou-se o cuidado de evitar contaminação pela cavidade ventricular e estruturas extra-miocárdicas para minimizar o efeito do volume parcial nos valores de T1 e T2 do miocárdio. Na miocardite aguda, a identificação do miocárdio remoto pode ser desafiadora, pois o processo inflamatório é frequentemente global; assim, foi escolhida uma região miocárdica sem RTG para representar o miocárdio menos acometido pelo processo da doença, tomando-se também o cuidado de evitar regiões de intensidade do sinal anormalmente baixa. A inflamação aguda do miocárdio foi considerada quando o valor médio de T1 foi > 996 ms e o valor médio de T2 foi > 49 ms. As áreas focais do RTG foram definidas como aquelas com um desvio padrão da intensidade do sinal $\geq 2,0$ acima da intensidade média do sinal do miocárdio remoto. Para calcular a extensão da lesão miocárdica detectada por técnicas de caracterização tecidual, foi determinada a porcentagem de miocárdio anormal, conforme definido acima, para cada segmento e então calculada a média para aquele paciente.

Avaliação da qualidade da imagem RMC

Cada segmento miocárdico do ventrículo esquerdo foi rigorosamente avaliado quanto à qualidade da imagem antes da inclusão nas análises finais. Foram incluídos apenas segmentos com mínimo ou nenhum artefato. Três controles foram rejeitados devido a artefatos. Quatro controles foram excluídos devido à indisponibilidade de dados do mapa.

Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (intervalo de confiança). O teste t de Student pareado para distribuição contínua com distribuição normal foi utilizado para comparar as paredes. Para variáveis categóricas, foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido em 5%. As análises foram realizadas nos ambientes de software SPSS 21.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA) e MedCalc 2020. Devido à prevalência incerta de miocardite, não foi realizado o cálculo do tamanho da amostra. O plano de amostragem inicial previa 20 casos de miocardite; foram encontrados e finalmente incluídos 22 casos. Este número é consistente com a literatura existente.⁸

Resultados

O sintoma mais frequentemente relatado como motivo de suspeita de miocardite e realização de RMC foi dor torácica (91%). Os pacientes incluídos apresentavam poucas comorbidades. Quase 70% dos casos foram submetidos à RMC como pacientes internados, enquanto 95% dos controles foram submetidos como ambulatoriais. O perfil

clínico e anatômico dos casos de miocardite e dos controles está expresso na Tabela 1.

Relação T2

Para análise da relação T2, valores $\geq 2:1$ foram considerados anormais.

A relação T2 média para as regiões RTG+ nos casos foi de $2,75 \pm 1$, que é indicativa de edema da parede miocárdica.

A relação T2 média para as regiões RTG– nos pacientes com miocardite foi de $1,50 \pm 0,2$, o que representa um valor normal para essas paredes.

Dessa maneira, a comparação da relação T2 nas paredes acometidas versus não acometidas mostrou diferença estatisticamente significativa ($2,75 \pm 1$ versus $1,50 \pm 0,2$; $p < 0,0001$).

Realce tardio com gadolínio

Em pacientes com miocardite, imagens RTG+ foram frequentemente observadas em mais de um segmento da parede ventricular. A região mais acometida foi a parede inferolateral (95%), seguida pela parede lateral (68%), parede anterior (32%), parede inferior (32%) e septo (18%). Em relação ao padrão de lesão miocárdica, o envolvimento mesocárdico foi o mais comum (86%), seguido pelo subepicárdio (77%). A média da massa de fibrose pela análise quantitativa foi de 12 g (9% do miocárdio). O número de segmentos acometidos no RTG foi 58 de 132 nos casos (44%) e 0 de 108 (0%) nos controles.

Mapa T1

Na análise do mapa T1, foram considerados anormais valores ≥ 996 ms. Segundo esse parâmetro, o número de segmentos acometidos foi 111 de 132 (84%) nos casos. Os segmentos RTG+ dos casos (pacientes com miocardite) apresentaram valor médio de T1 significativamente diferente dos segmentos RTG– dos mesmos pacientes. Na comparação entre os grupos, os mapas T1 médios das paredes ventriculares RTG– nos pacientes com miocardite foram significativamente diferentes da média das paredes correspondentes nos controles. Os valores médios de T1 em cada grupo são apresentados na Tabela 2.

Observando a região que mais frequentemente era anormal em nossa população de pacientes, a parede inferolateral, o valor médio de T1 do segmento acometido nos casos foi de 1068 ± 47 ms, o que é significativamente diferente de todos os segmentos contralaterais não acometidos nesses mesmos casos. Essa alteração permaneceu significativa quando comparamos todos os segmentos de casos não acometidos com os dos controles. A Figura 2 mostra uma imagem representativa da parede inferolateral.

Mapa T2

Na análise do mapa T2, foram considerados anormais valores ≥ 49 ms. Segundo esse parâmetro, o número de segmentos acometidos foi 69 de 130 (53%) nos casos. Os segmentos RTG+ dos casos apresentaram valor médio de T2 significativamente diferente dos segmentos RTG– dos

Tabela 1 – Perfil clínico e anatômico de casos de miocardite e controles

Característica	Miocardite (n=22)	Controles (n=18)
Idade média – anos (DP)	34 (16)	42 (12)
Sexo feminino – n (%)	3 (13)	3 (16)
Raça - Branca – n (%)	22 (100)	18 (100)
Motivo para realizar RMC – n (%)		
Suspeita de miocardite	13 (59)	4 (22)
Cateterismo normal	6 (27)	3 (17)
Dor torácica	1 (5)	11 (61)
Troponina anormal	2 (9)	0 (0)
Situação no momento da RMC – n (%)		
Internado	15 (68)	1 (5)
Ambulatorial	7 (32)	17 (95)
Comorbidades – n (%)		
Hipertensão	4 (18)	2 (11)
Diabetes mellitus	0 (0)	0 (0)
Doença arterial coronária	0 (0)	0 (0)
Acidente vascular cerebral	0 (0)	0 (0)
Insuficiência cardíaca	0 (0)	0 (0)
Tabagismo	1 (5)	0 (0)
Outro histórico médico – n (%)		
Arritmia	0 (0)	0 (0)
Doença renal crônica	0 (0)	0 (0)
Malignidade	0 (0)	1 (5)
Sintomas – n (%)		
Dor torácica	20 (91)	15 (83)
Dispneia	1 (5)	1 (5)
Palpitação	1 (5)	3 (17)
Dor abdominal	3 (14)	0 (0)
Biópsia – n (%)	1 (5)	0 (0)
Troponina de alta sensibilidade, pg/mL,* mediana (IIQ)		
Primeira	820 (369 - 76510)	NA
Segunda	2800 (431 - 14960)	NA
Terceira	1306 (399 - 40440)	NA
Quarta	2190 (716 - 9140)	NA
Topografia do RTG – n (%)		
Subepicárdico	17 (77)	NA
Mesocárdico	19 (86)	NA
Anterior	7 (32)	NA
Inferolateral	21 (95)	NA
Anterolateral	15 (68)	NA
Inferior	7 (32)	NA

Inferoseptal	4 (18)	NA
Anteroseptal	4 (18)	NA
Dimensões cardíacas – média (DP)		
FEVE, %	51 (6)	65 (6)
Átrio esquerdo, mm	31 (8)	34 (10)
DDVE, mm	51 (6)	51 (3)
DSVE, mm	37 (6)	32 (4)
Septo, mm	6 (1)	6 (1)
Parede inferolateral, mm	6 (1)	6 (1)
Volume diastólico final, ml	165 (50)	154 (26)
Volume sistólico final, ml	82 (32)	52 (14)
Volume sistólico, ml	84 (21)	101 (19)
FEVE por grupo – n (%)		
< 40%	1 (5)	0 (0)
40% a 50%	5 (22)	0 (0)
> 50%	16 (73)	18 (100)

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DP: desvio padrão; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IIQ: intervalo interquartil; RTG: realce tardio com gadolínio. *RN < 160 pg/mL; RMC: ressonância magnética cardíaca.

mesmos pacientes. Os valores médios de T2 dos segmentos RTG– entre os casos não foram significativamente diferentes dos valores médios de T2 dos controles. Os valores médios de T2 em cada grupo são apresentados na Tabela 3.

Em relação à parede inferolateral, os valores de T2 novamente mostraram diferença significativa entre segmentos miocárdicos anormais e paredes não acometidos nos mesmos pacientes. A Figura 3 mostra uma imagem representativa da parede inferolateral e a Figura 4 mostra a relação entre os diferentes métodos de imagem.

Discussão

O presente estudo caso-controle demonstra que o mapa T1 permite uma avaliação mais abrangente e aprofundada do miocárdio supostamente normal em pacientes com miocardite comprovada por RMC. A comparação dos segmentos RTG+ versus RTG– nos casos e dos casos versus controles revelou não apenas um processo inflamatório regional, mas também envolvimento miocárdico difuso.

Embora o mapa T1 tenha sido progressivamente utilizado como ferramenta auxiliar no diagnóstico de miocardite,⁹ o presente estudo foi desenhado para investigar esse método como forma de detectar o envolvimento miocárdico em áreas do coração consideradas como não acometidas pela miocardite quando avaliadas apenas pelo RTG. Comparativamente, verificamos que mesmo segmentos miocárdicos aparentemente normais em pacientes com miocardite podem ser comprometidos pela inflamação. Um valor médio de T1 de 1028 ± 48 ms nas paredes não acometidas dos pacientes com miocardite mostrou-se

Tabela 2 – Comparação entre grupos por mapa T1 em paredes acometidas (RTG+) de casos versus todas as outras paredes não acometidas (RTG–) nestes casos e as respectivas paredes não acometidas (RTG–) de controles

Parede acometida (RTG+)	Mapa T1 das paredes acometidas dos casos (média ± DP)	p (a)	Mapa T1 das paredes não acometidas de todos os casos (RTG–) (média ± DP)	p (b)	Mapa T1 da respectiva parede dos controles (média ± DP)	p (c)
Anterior (n)	1017 ± 41 (7)*	0,3201	1037 ± 44 (15)**	0,0013	981 ± 47 (18)*	0,0859
Inferolateral (n)	1068 ± 47 (21)*	0,0011	1027 ± 49 (71)**	0,0084	994 ± 38 (18)*	<0,0001
Anterolateral (n)	1075 ± 61 (15)*	0,0168	1032 ± 56 (43)**	0,0284	999 ± 40 (18)*	0,0002
Inferior (n)	1079 ± 31 (7)*	0,0037	1018 ± 45 (15)**	0,5783	1010 ± 36 (18)*	0,0002
Inferoseptal (n)	1059 ± 17 (4)*	0,6912	1074 ± 71 (8)**	0,0038	1001 ± 44 (18)*	0,0191
Anteroseptal (n)	1005 ± 69 (4)*	0,1450	1074 ± 71 (8)**	0,0023	993 ± 48 (18)*	0,6776
Média geral (n)	1057 ± 30 (58)**	0,0001	1028 ± 48 (74)**	<0,0001	996 ± 10 (108)**	<0,0001

a: análise entre o mapa T1 nos casos por parede acometida e o mapa T1 em todas as paredes não acometidas dos mesmos pacientes; b: análise entre o mapa T1 em todas as paredes não acometidas de todos os casos e o mapa T1 da respectiva parede nos controles; c: análise entre mapa T1 nos casos por parede acometida e mapa T1 da respectiva parede nos controles. RTG+: presença de realce tardio com gadolínio; RTG–: ausência de realce tardio com gadolínio; DP: desvio padrão; n*: número de pacientes; n** número de paredes avaliadas.

estatisticamente diferente dos controles, o que confirma a hipótese de que segmentos supostamente não acometidos eram de fato anormais. Por outro lado, o edema miocárdico, conforme avaliado pelo mapa T2, não mostrou diferença entre os segmentos RTG– dos casos e dos controles. Os achados deste estudo são consistentes com a literatura existente.¹⁰

A proporção de segmentos acometidos nos casos foi de 44% quando analisados pelo RTG isolado e 84% quando avaliados pelo mapa T1. Esse resultado foi interpretado como demonstrando um envolvimento difuso significativo do miocárdio, na medida em que quase todo o coração poderia ser considerado comprometido em nossos pacientes com miocardite.

A contribuição deste achado para o nosso conhecimento da miocardite é dupla: a) melhora o desempenho diagnóstico da RMC em pacientes com miocardite, particularmente em casos limítrofes ou de difícil diagnóstico; e b) introduz um novo conceito no diagnóstico de miocardite que permite a avaliação objetiva, numérica e quantificável do acometimento miocárdico, diferentemente dos atuais critérios baseados no RTG, em que o diagnóstico é subjetivo e operador-dependente. Além disso, deve-se notar que o mapa T1 poderia evitar o uso de contrastes à base de gadolínio, o que elimina o risco de reações alérgicas, permite o uso em pacientes com insuficiência renal e reduz os custos.

Um estudo observacional multicêntrico mostrou que os valores de T1 e volume extracelular foram fortes preditores de mau prognóstico na cardiomiopatia dilatada não isquêmica.¹¹ No entanto, ainda não se sabe se esse miocárdio alterado é, por si só, um preditor de eventos cardiovasculares na miocardite e outras doenças

cardiovasculares, devido à falta de estudos com seguimento suficiente.

As anormalidades difusas de T1 em segmentos miocárdicos aparentemente não acometidos descritas em nosso estudo podem ter um grande impacto prognóstico a longo prazo. Taylor et al. observam que a fibrose difusa foi identificada como fator etiológico na disfunção diastólica, insuficiência cardíaca e morte súbita.¹²

Em relação ao mapa T2, alguns estudos mostraram que esse método pode localizar áreas envolvidas na miocardite com melhor sensibilidade do que as imagens convencionais

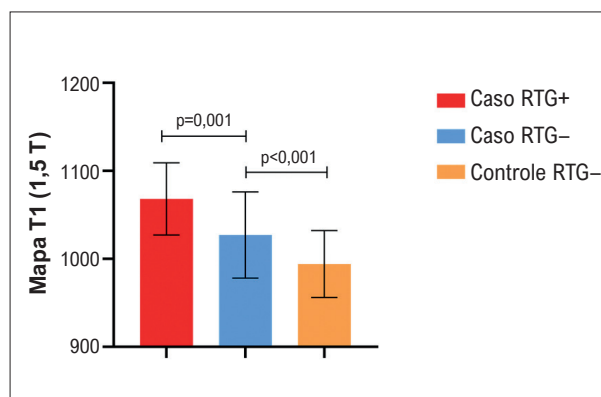


Figura 2 – Parede inferolateral e o valor intermediário do mapa T1 de todas as paredes não afetadas dos casos (barra azul: caso RTG–). Os valores de T1 do miocárdio supostamente normal na verdade diferiram dos controles e das paredes afetadas dos mesmos casos. * Todos $p < 0,05$. Valores expressos como médias. Realizado no GraphPad Prism 9. RTG: realce tardio com gadolínio.

Tabela 3 – Comparação entre grupos por mapa T2 nas paredes acometidas (RTG+) de casos versus todas as outras paredes não acometidas (RTG–) nestes casos e as respectivas paredes não acometidas (RTG–) de controles

Parede	Mapa T2 das paredes acometidas dos casos (RTG+) (média ± DP)	p (a)	Mapa T2 das paredes não acometidas de todos os casos (RTG–) (média ± DP)	p (b)	Mapa T2 da respectiva parede dos controles (média ± DP)	p (c)
Anterior (n)	53 ± 5 (7)*	0,2955	50 ± 5 (15)**	0,7851	49 ± 3 (18)*	0,0803
Inferolateral (n)	52 ± 5 (21)*	0,0062	49 ± 4 (71)**	0,6339	49 ± 4 (18)*	0,0760
Anterolateral (n)	51 ± 5 (15)*	0,2190	49 ± 5 (43)**	0,2245	48 ± 3 (18)*	0,0235
Inferior (n)	49 ± 5 (7)*	0,8068	48 ± 4 (15)**	0,8121	48 ± 4 (18)*	0,6734
Inferoseptal (n)	51 ± 5 (3†)*	0,3317	48 ± 3 (8)**	0,6868	48 ± 3 (18)*	0,1092
Anteroseptal (n)	49 ± 1 (3†)*	0,7519	48 ± 3 (8)**	0,6105	49 ± 3 (18)*	0,9868
Média geral (n)	51 ± 2 (56)**	0,0008	49 ± 4 (74)**	0,9229	49 ± 1 (108)**	<0,0001

a: análise entre o mapa T2 nos casos por parede acometida e o mapa T2 em todas as paredes não acometidas dos mesmos pacientes; b: análise entre o mapa T2 em todas as paredes não acometidas de todos os casos e o mapa T2 da respectiva parede nos controles; c: análise entre mapa T2 nos casos por parede acometida e mapa T2 da respectiva parede nos controles. RTG+: presença de realce tardio com gadolínio; RTG–: ausência de realce tardio com gadolínio; DP: desvio padrão; n*: número de pacientes; n** número de paredes avaliadas; †: uma parede perdida devido a artefato de imagem.

ponderadas em T2 isoladamente. Em RMC a 1,5 Tesla, um valor de corte > 59 ms demonstrou 94% de sensibilidade e 97% de especificidade para identificação do miocárdio acometido.¹³ Usando uma média de > 49 ms, nosso estudo confirmou uma diferença estatisticamente significativa entre casos com paredes acometidas RTG+ e controles (Tabela 3).

A relação T2 média nos segmentos RTG+ foi de $2,75 \pm 1$, que é um valor anormal, enquanto essa relação foi normal nos segmentos sem realce tardio com gadolínio (RTG–).

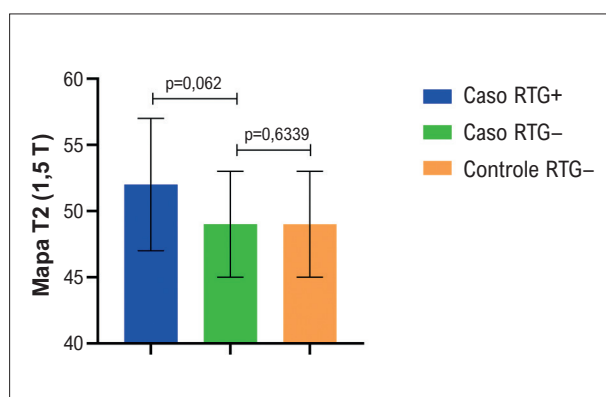


Figura 3 – Análise da parede inferolateral pelo mapa T2 mostrou diferença significativa entre as paredes RTG+ dos casos (barra azul) e as paredes RTG– dos mesmos casos (barra verde). Não foi encontrada diferença significativa em relação às paredes RTG– dos controles (barra amarela). Valores expressos como médias. Realizado no GraphPad Prism 9. RTG: realce tardio com gadolínio.

Enquanto o mapa T1 foi capaz de demonstrar que, além de um processo inflamatório regional, a miocardite é caracterizada por envolvimento miocárdico difuso e disseminado, a relação T2 foi consistente com a presença ou ausência de RTG e não refletiu essa inflamação difusa. A relação T2 não conseguiu detectar as alterações sugestivas de envolvimento difuso detectadas pelo mapa T1.

Uma revisão sistemática avaliou a prevalência de achados anormais na RMC em pacientes recuperados de COVID-19. Quase 47% dos pacientes recuperados apresentaram um ou mais achados anormais na RMC, que incluíam valores elevados de T1 ou T2 nativos.¹⁴ Outra revisão que avaliou dados de 199 pacientes com o mesmo perfil mostrou que os achados de imagem mais comuns foram alterações no mapa de T1 (73%) e T2 (63%) e edema nas sequências T2/STIR (51%). RTG foi observado em apenas 43% dos casos. Semelhante aos nossos dados anteriores de pandemia com pacientes sem COVID-19, esse estudo revelou que novas técnicas de mapa quantitativo são essenciais para detectar inflamação miocárdica difusa também associada à COVID-19.¹⁵

Portanto, o mapa T1 foi a única técnica de RMC capaz de identificar alterações difusas no tecido miocárdico, demonstrando anormalidades mesmo em paredes ventriculares aparentemente normais.

Considerando que os valores de referência dos mapas são determinados pelo valor dos controles, e estes estão relacionados às características dos pacientes do centro de estudo e do aparelho de ressonância magnética utilizado, acreditamos que o trabalho tem validade interna.

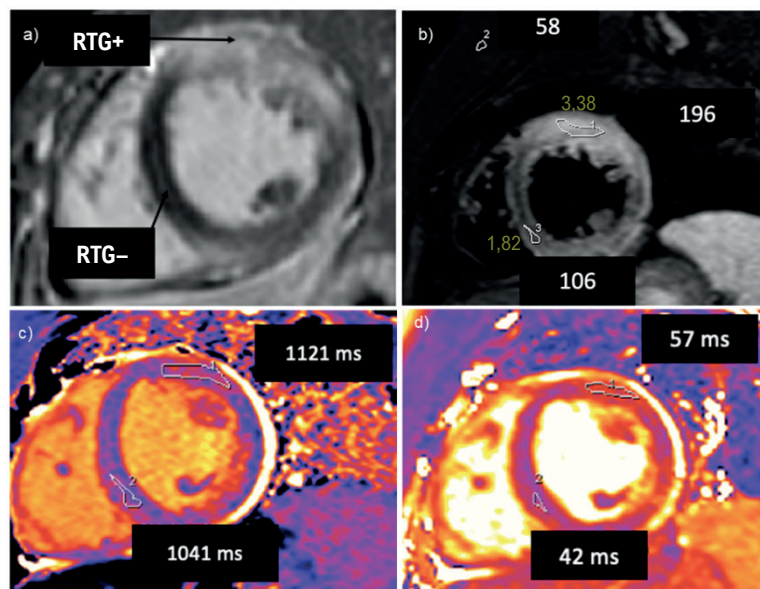


Figura 4 – Relação entre diferentes métodos de imagem: a) RTG+ na parede anterolateral e RTG– no septo; b) relação T2 (3,38) mostra edema na parede anterolateral e valor normal (1,82) no septo; c) Mapa T1 acometido na parede anterolateral (1121 ms) e no septo (1041 ms); d) Mapa T2 acometido na parede anterolateral (57 ms) e normal no septo (42 ms). Realizado em MS PowerPoint. RTG: realce tardio com gadolínio.

Limitações do estudo

Os pacientes incluídos neste estudo foram selecionados no momento da RMC e não necessariamente no momento do diagnóstico da miocardite. Isso pode ter levemente reduzido a acurácia diagnóstica da RMC, considerando que as alterações difusas no tecido miocárdico podem estar em curva de cura após alguns dias, e os valores do mapa T1 podem ser menores do que na fase aguda. No entanto, como nosso objetivo principal foi comparar segmentos miocárdicos nos mesmos pacientes, essa limitação pode, na verdade, ter potencializado, e não prejudicado, a nossa análise.

Embora um mapa T1 tenha seu próprio valor de normalidade de acordo com o centro onde é avaliado, em termos de comparação, nosso mapa T1 médio foi levemente superior ao relatado em estudos anteriores.^{8,16} Isso pode ter reduzido a probabilidade de encontrar diferenças significativas entre casos e controles. No entanto, mesmo considerando esse achado inesperado, conseguimos detectar uma diferença significativa entre os valores de T1 dos controles e os segmentos RTG– dos casos. Acreditamos, portanto, que este foi um viés conservador. Essa limitação também pode ter diminuído a significância estatística da análise dos valores do mapa T2 entre os grupos.

Outras limitações incluem o pequeno tamanho da amostra, o desenho retrospectivo e a ausência de biópsia endomiocárdica para confirmar os achados de imagem.

Conclusão

O presente estudo sugere que, em pacientes com miocardite, mesmo os segmentos da parede ventricular sem RTG são anormais no mapa T1. Os valores anormais do mapa T1 encontrados no RTG– foram intermediários entre os das paredes RTG+ nos casos e os das paredes do RTG– nos controles. Especificamente, o mapa T1 revelou um envolvimento miocárdico difuso não evidenciado pelas imagens de RTG. Este método deve ser usado para demonstrar o envolvimento de todo o coração no diagnóstico de miocardite.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Pereira TB, Schwartzman PR, Beck-da-Silva L; Obtenção de dados: Pereira TB, Balk M, Pereira GB, Ramos SR, Giordani L, Schwartzman PR; Análise e interpretação dos dados: Pereira TB, Balk M, Pereira GB, Ramos SR, Giordani L, Schwartzman PR, Beck-da-Silva L; Análise estatística: Pereira TB, Beck-da-Silva L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Schwartzman PR, Beck-da-Silva L.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Tiago Bartzen Pereira pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Moinhos de Vento sob o número de protocolo 3.796.462. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis - 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):143-211. doi: 10.36660/abc.20220412.
2. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, et al. A Histopathologic Definition and Classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1(1):3-14.
3. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, Patterns of Myocardial Damage, and Clinical Course of Viral Myocarditis. *Circulation.* 2006;114(15):1581-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
4. Friedrich MC, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
5. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
6. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, et al. Performance of t1 and t2 Mapping Cardiovascular Magnetic Resonance to Detect Active Myocarditis in Patients with Recent-Onset Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(6):e003073. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003073.
7. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current State of Knowledge on Aetiology, Diagnosis, Management, and Therapy of Myocarditis: A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
8. Dabir D, Vollbrecht TM, Luetkens JA, Kuetting DLR, Isaak A, Feisst A, et al. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Acute Myocarditis: A Comparison of Different Measurement Approaches. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019;21(1):54. doi: 10.1186/s12968-019-0568-x.
9. Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(15):1800-11. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.013.
10. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T1 Mapping for the Diagnosis of Acute Myocarditis Using CMR: Comparison to T2-Weighted and Late Gadolinium Enhanced Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(10):1048-58. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
11. Puntmann VO, Carr-White C, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(1):40-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001.
12. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(1):67-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
13. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved Detection of Myocardial Involvement in Acute Inflammatory Cardiomyopathies Using T2 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(1):102-10. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.967836.
14. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of Abnormal Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Recovered Patients from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2021;23(1):100. doi: 10.1186/s12968-021-00792-7.
15. Ojha V, Verma M, Pandey NN, Mani A, Malhi AS, Kumar S, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 199 Patients. *J Thorac Imaging.* 2021;36(2):73-83. doi: 10.1097/RTI.0000000000000574.
16. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. Native T1-Mapping Detects the Location, Extent and Patterns of Acute Myocarditis Without the Need for Gadolinium Contrast Agents. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):36. doi: 10.1186/1532-429X-16-36.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Cardiomiopatia Atrial Esquerda como Geradora de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Left Atrial Cardiomyopathy as a Generator of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Antonio José Lagoeiro Jorge,^{1,2} Wolney de Andrade Martins,^{1,2} Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2} Marcio Roberto Moraes de Carvalho²

Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ – Brasil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense (UFF),² Niterói, RJ – Brasil

Resumo

O átrio esquerdo (AE) é uma estrutura anatômica importante para a manutenção da hemodinâmica fisiológica do sistema cardiovascular. A cardiomiopatia atrial (CMPa), definida como qualquer alteração na estrutura, arquitetura, contratilidade ou eletrofisiologia dos átrios, está associada com implicações clínicas adversas, e é responsável por fibrilação atrial e acidente vascular cerebral. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), com predominância de fibrilação atrial (FA) consiste em um fenótipo clínico único, caracterizado por disfunção mecânica do átrio esquerdo, sintomas congestivos e prognóstico ruim. Devido à forte associação entre CMPa e ICFEP, o diagnóstico da CMPa tem relevância clínica em pacientes com ICFEP. O objetivo desta revisão é ajudar a identificar CMPa como um fator de risco para o desenvolvimento da ICFEP.

Introdução

O átrio esquerdo (AE) é uma estrutura anatômica de grande importância para a manutenção da hemodinâmica fisiológica do sistema cardiovascular, servindo como reservatório, condutor ou bomba, funções que contribuem para o enchimento do ventrículo esquerdo (VE). Consequentemente, a disfunção atrial esquerda está associada com implicações clínicas adversas, destacando-se, assim, a importância e a aplicabilidade de seu diagnóstico. Tal fato é conhecido no contexto da estenose mitral, estenose aórtica, fibrilação atrial (FA), e recentemente tem chamado atenção na síndrome de insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP).¹

A ICFEP é uma síndrome de alta prevalência e alta morbidade e mortalidade. A fisiopatologia do fenótipo da ICFEP foi parcialmente descrita, com dúvidas ainda cruciais,

que certamente levaram a um atraso no estabelecimento de um tratamento modificador da doença, que só começou a avançar nos últimos anos.² A ICFEP é uma síndrome altamente prevalente, particularmente em pacientes idosos hipertensos do sexo feminino, e um dos mecanismos observado nesse grupo de pacientes é a cardiomiopatia atrial (CMPa).³ Tanto a CMPa como a ICFEP estão associadas com aumento do AE, o qual é um marcador reconhecido de disfunção diastólica do VE, associado de modo independente com risco aumentado de morbidade e mortalidade. O papel das três fases da função do AE é menos conhecido, principalmente naqueles pacientes sem história de FA e com função atrial esquerda normal.⁴

O objetivo desta revisão é ajudar a identificar a CMPa como um fator de risco para o desenvolvimento de ICFEP.

Para estruturar este artigo de revisão, realizou-se uma pesquisa em dois bancos de dados, Medline e Scielo, das seguintes palavras-chave em inglês: “heart failure with preserved ejection fraction; atrial fibrillation; atrial myocardiopathy”. A pesquisa ocorreu em junho de 2022. Estudos prospectivos e retrospectivos foram incluídos, e casos clínicos e resumos apresentados em reuniões clínicas foram excluídos. Opiniões divergentes quanto à relevância dos artigos foram resolvidas por consenso entre os autores.

CMPa e ICFEP

Os átrios

Os átrios possuem uma estrutura muito complexa, que se difere daquela dos ventrículos e contribui para a fisiologia cardíaca. Essa complexidade estrutural tem importantes implicações para a função mecânica atrial que são atualmente identificadas como marcadores de CMPa.⁵ Os átrios afetam o enchimento ventricular e servem como um reservatório, mas também são elementos importantes do sistema de condução cardíaco, ao protegerem o nó sinusal e o nó atrioventricular. Os átrios também secretam peptídeo natriurético atrial (ANP) e peptídeo natriurético do tipo B (BNP), que são importantes reguladores da homeostase.^{6,7}

Cada átrio apresenta uma morfologia característica do corpo e apêndice (Figura 1). No corpo, há um componente venoso com orifícios das veias sistêmicas e pulmonar, e um componente vestibular que circunda a saída do átrio.⁸ O septo interatrial separa os corpos atriais. O componente venoso do AE está localizado de modo posterossuperior, e recebe as veias pulmonares nos quatro cantos, formando uma cúpula proeminente.⁸

Palavras-chave

Função do Átrio Esquerdo; Fibrilação Atrial; Insuficiência Cardíaca Diastólica

Correspondência: Antonio José Lagoeiro Jorge •

Avenida Marques do Paraná, 303, 6º andar. CEP 24030-215, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: antoniolagoeiro@id.uff.br

Artigo recebido em 18/08/2022, revisado em 26/08/2022, aceito em 26/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220055>

O apêndice do AE é menor e mais estreito que o apêndice do átrio direito, com diferentes formas e uma abertura distinta para o corpo atrial que cobre a artéria circunflexa esquerda. Existem diferentes morfologias do apêndice atrial esquerdo descritas na literatura, e a morfologia do apêndice parece estar correlacionada com o risco de trombogênese.⁹ No entanto, embora a existência do apêndice atrial esquerdo parece ser inapropriada, essa estrutura tem um papel na regulação de volume. Estudos animais mostraram que a eliminação do apêndice do AE pode inibir a manifestação de sede como resultado de hipovolemia.¹⁰

Os cardiomiócitos do átrio são cilindros geometricamente complexos, e a única diferença morfológica microscópica clara entre os cardiomiócitos do átrio e do ventrículo é o tamanho. O diâmetro transversal do cardiomiócito atrial é de 12µm, e o diâmetro do cardiomiócitos ventricular é de aproximadamente 22µm.^{11,12}

Os átrios têm uma série de características eletrofisiológicas que os tornam diferentes dos ventrículos e susceptíveis ao desenvolvimento de arritmias.⁷ Os cardiomiócitos atriais têm propriedades de potencial de ação diferentes dos ventrículos, principalmente devido à distribuição de canais iônicos distintos.¹³ A corrente de potássio atrial é menor que a corrente ventricular, resultando em um potencial de repouso menos negativo e um aumento mais gradual da repolarização da fase 3 (Figura 2). Essas características eletrofisiológicas celulares têm implicações para o mecanismo de ação dos medicamentos antiarrítmicos e podem também alterar as respostas às arritmias cardíacas.¹⁴

A função da bomba do AE representa o aumento no enchimento do VE devido à contração atrial ativa, e é estimada por medidas do débito cardíaco com e sem sístole atrial efetiva. A importância da contribuição do AE para o enchimento do VE e o débito cardíaco ainda é controversa.⁷

A função de condução do AE ocorre principalmente durante a diástole ventricular e representa o transporte do volume sanguíneo que não pode ser atribuído às funções de reservatório ou bomba, correspondendo a aproximadamente um terço do fluxo atrial.¹⁵ Há uma relação recíproca entre a função de condução e a função de reservatório do VE; uma

redistribuição entre essas funções é um importante mecanismo compensatório que facilita o enchimento do VE na presença de isquemia miocárdica, doença cardíaca hipertensiva e estenose mitral. A função de condução é estimada pelo fluxo transmitral diastólico precoce, fluxo da veia pulmonar na diástole, e deformação (*strain*) do AE no início da diástole.⁷

Definição da CMPa

A CMPa pode ser definida como qualquer alteração na estrutura, arquitetura, contratilidade ou eletrofisiologia que afeta os átrios, com potencial de produzir manifestações clínicas relevantes, principalmente arritmogênicas.⁷

Doenças e síndromes tais como hipertensão arterial sistêmica, ICfEP, IC com fração de ejeção reduzida (ICfEr), diabetes mellitus, e miocardite, ou condições tais como envelhecimento e anormalidades endócrinas induzem ou contribuem para MCPa. Contudo, as alterações não são necessariamente específicas às doenças, e as características patológicas geralmente têm muitas semelhanças.^{16,17} A extensão das alterações patológicas pode variar ao longo do tempo e local no átrio, resultando em diferenças substanciais entre indivíduos e intraindividuais. Condições pró-inflamatórias tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, possivelmente medida por interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, estão associadas com arritmias atriais.¹⁸ Além disso, enquanto alguns processos patológicos podem afetar os átrios de maneira muito seletiva, como no remodelamento induzido por FA, a maioria das cardiomiopatias que afetam os átrios também envolvem os ventrículos em maior ou menor extensão.⁷

O Consenso EHRA/HRS/APHS/SOLAECE⁷ propôs uma classificação fisiopatológica para as cardiomiopatias atriais, com definição de quatro classes pela *European Heart Rhythm Association* (EHRA): (I) alterações dos cardiomiócitos; (II) alterações predominantemente fibróticas; (III) combinação de patologia dos cardiomiócitos com fibrose; (IV) infiltração não colagenosa (com ou sem alterações de cardiomiócitos) (Tabela 1). Essa simples classificação ajuda a definir a patologia primária subjacente em várias condições clínicas. No entanto, a classe pode mudar ao longo do tempo e variar quanto aos locais atriais em alguns pacientes. Assim, essa

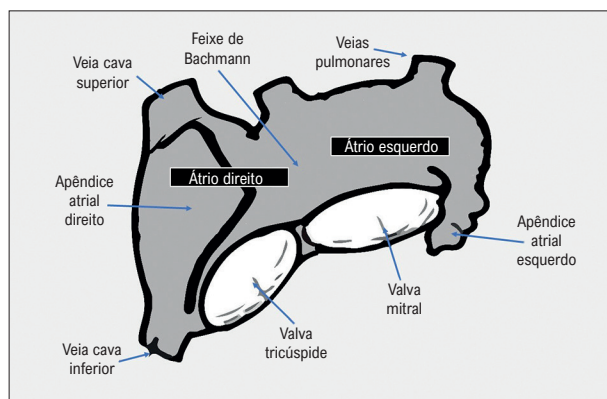


Figura 1 – Representação das porções superior e inferior dos átrios direito e esquerdo; o feixe de Bachmann faz parte do sistema de condução dos átrios.⁷

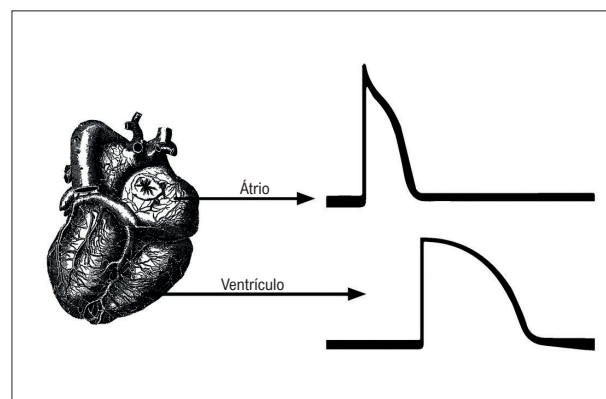


Figura 2 – Potencial de ação no miócito atrial e no miócito ventricular.⁷

Tabela 1 – Classificação da cardiomiopatia atrial

Classe	Caracterização histológica
I	Principais alterações morfológicas ou moleculares que afetam os cardiomiócitos em termos de hipertrofia celular e miocitólise; sem fibrose patológica importante ou outras alterações intersticiais
II	Alterações predominantemente fibróticas; cardiomiócitos com aparência normal
III	Combinação de alterações do cardiomiócitos (p.ex. hipertrofia celular, miocitólise) e alterações fibróticas
IV	Alteração da matriz intersticial sem acúmulo de fibras colágenas
IVa	Acúmulo de amiloide
IVf	Infiltração gordurosa
IVi	Células inflamatórias
IVo	Outras alterações intersticiais

EHRA/HRS/APHS/SOLAECE Expert Consensus⁷

classificação é meramente descritiva e, diferentemente de outras classificações tais como da *New York Heart Association* (NYHA), não há progressão na gravidade da classe I à classe IV. Essa classificação pode ser útil para descrever alterações patológicas em biópsias e para correlacionar achados de exames de imagens com doenças.⁷

Fibrilação atrial

A FA é a arritmia mais comum em pacientes com doença cardíaca, afetando um número estimado de 33 milhões de pessoas no mundo.¹⁹ É importante enfatizar que a MCPa pode ser induzida ou exacerbada pela FA, que por sua vez apresenta características clínicas, fisiopatológicas, e epidemiológicas únicas. A CMPa mediada por FA ocorre quando a FA é a única causa de disfunção ventricular em pacientes com cardiomiopatia ou IC.²⁰ Similar a outras cardiomiopatias causadas por outras arritmias, a cardiomiopatia induzida por FA pode ser ao menos em parte revertida com restauração do ritmo sinusal, criando, assim, uma oportunidade crucial para intervenção clínica.¹⁹

Estudos clínicos e experimentais elucidaram os mecanismos fisiopatológicos da arritmia, principalmente a nível molecular. Remodelamento elétrico, contrátil e estrutural, anormalidades no manejo do cálcio, desequilíbrio autonômico, e fatores genéticos parecem exercer um papel crucial no início e na manutenção da FA. No entanto, os mecanismos fisiopatológicos exatos da FA não são completamente compreendidos, e não se sabe se a FA é uma cardiomiopatia não classificada ou uma doença distinta.²¹

Segundo triângulo da arritmogênese de Coumel, são necessários três pilares no início da FA clínica: (a) o fator desencadeante; (b) o substrato arritmogênico; e (c) os fatores de modulação. A interação entre esses três elementos determina o cenário clínico da FA²¹ (Figura 3).

Vários fatores de modulação contribuem para o início e a manutenção da FA, sendo o envelhecimento um fator de risco significativo para o desenvolvimento de FA. Estudos fundamentais conduzidos por Spach e Dolber descreveram evidências microscópicas de fibrose em associação com um desajuste elétrico de conexões no átrio humano envelhecido. Essas alterações estruturais foram associadas com anisotropia de condução, fornecendo um substrato necessário para o fenômeno de reentrada.²²

O papel da inflamação no início da FA baseia-se no fato de que estados inflamatórios tais como miocardite, pericardite e cirurgia cardíaca são geralmente associados com arritmia. Achados histológicos de miocardite atrial foram identificados em pacientes com FA isolada.²³ Vários estudos epidemiológicos prospectivos confirmaram que a inflamação pode conferir um risco aumentado de FA. A relação epidemiológica entre a incidência de câncer e FA também corrobora a tese de que a inflamação seria o gatilho comum entre as duas condições clínicas.²⁴

A obesidade está associada com incidência aumentada de FA. Há um risco de 3% a 8% maior de nova FA a cada aumento na unidade do Índice de Massa Corporal (IMC),^{25,26} independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares tais como dislipidemia, hipertensão e diabetes. Os mecanismos pelos quais a obesidade pode levar à FA são desconhecidos. O aumento no tamanho do AE correlaciona-se com IMC e é possível explicação para o início da FA nesses pacientes. A disfunção diastólica pode ser resultante de espessamento do miocárdio, e aumento do volume plasmático ou da ativação neurohormonal.²⁷⁻³⁰ Uma interpretação adicional aponta para a ação inflamatória de vesículas extracelulares de gordura epicárdica e sua influência na apoptose celular, fibrose, e efeito pró-arritmico no desenvolvimento da CMPa.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um forte preditor da incidência de FA. A AOS induz hipoxemia intermitente e hipercapnia, ativação simpática, e alterações na pressão arterial. Pressão intratorácica elevada causada por inspiração contra uma via aérea obstruída leva a um aumento no gradiente de pressão transmural, que por sua vez, leva à distensão atrial. Ainda, a AOS está associada com disfunção diastólica.³¹ Esses mecanismos fisiopatológicos podem levar à maior vulnerabilidade para FA. Foi mostrado que pacientes com AOS apresentam maior taxa de recorrência de FA após cardioversão bem-sucedida que pacientes sem AOS, e tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas reduz a ocorrência de FA.³²

Cardiomiopatia atrial, FA e ICfEP

O miocárdio atrial é afetado por muitas condições cardíacas e não cardíacas e é, em alguns aspectos, mais sensível que o miocárdio ventricular.^{33,34} Há três importantes mecanismos no desenvolvimento da CMPa: fibrose, disfunção elétrica, e disfunção mecânica. A inflamação atrial é um fator chave na formação da fibrose atrial e no risco aumentado de FA.³⁵ A fibrose progressiva pode levar a anomalias de condução bem como a

alterações estruturais no átrio. A perda de miócitos viáveis e o aumento na espessura do tecido da parede causado por fibrose excessiva leva à diminuição da função atrial³⁶ (Figura 4).

Os átrios são ativados, além dos três tratos internodais especializados, por meio de cardiomiócitos funcionais,³⁷ de modo que qualquer alteração no miocárdio atrial pode causar distúrbios eletrofisiológicos significativos. Além disso, células atriais, tanto cardiomiócitos como outras células tais como fibroblastos e células endoteliais, reagem rapidamente e extensivamente a estímulos patológicos e são influenciadas por muitos fatores genéticos predisponentes. As respostas incluem hipertrofia e disfunção contrátil dos cardiomiócitos atriais, alterações arritmogênicas no canal iônico do cardiomiócitos, proliferação dos fibroblastos atriais, aumento da inervação, e alterações trombogênicas.³⁸ Portanto, as doenças atriais têm um grande impacto no desempenho cardíaco, ocorrência de arritmia, principalmente FA, e risco aumentado de acidente vascular.^{39,40}

A IC é uma causa comum da FA³³ e o fenótipo atrial induzido pela doença é complexa. Um componente particularmente importante é a fibrose atrial, que em modelos experimentais ocorre mais precocemente no curso da IC, e em maior extensão que nos ventrículos, ao menos em parte devido a diferenças fenotípicas dos fibroblastos atrioventriculares.³⁴ Na IC, a fibrose ocorre lentamente e o substrato induzido pela FA acompanha predominantemente fibrose que outros componentes do remodelamento atrial, tais como alterações na corrente iônica ou das conexinas. Ainda na IC, um aumento na pressão ou no volume do ventrículo é um forte estímulo para o aumento e remodelamento atrial. Em condições crônicas, o volume e a tensão do AE correlacionam-se com a pressão diastólica final do VE independentemente da fração de ejeção. O estresse mecânico induz o estiramento e o espessamento dos átrios. A fibrose atrial é perpetuada pela distensão atrial e está relacionada à ativação de cascatas de sinalização pró-fibrótica e pela apoptose/necrose das células, bem como à ativação de um programa genético fetal.⁷

Diferentemente do remodelamento induzido pela FA, mudanças na corrente iônica na IC não reduzem a duração do potencial de ação ou a velocidade de condução e, portanto, não contribuem diretamente para a formação de arritmias.⁴¹

A ICfEP com FA predominante é um fenótipo clínico único, caracterizado pela disfunção mecânica do AE, sintomas congestivos, e prognóstico ruim. A CMPa é uma condição comum entre pacientes com ICfEP e FA e está associada com piores resistências vascular pulmonar e função ventricular direita, e consumo mais alto de oxigênio. Além disso, esses pacientes apresentam anormalidades na função atrial direita que levam à congestão venosa aumentada. Pacientes com ICfEP e FA predominante podem apresentar um claro remodelamento do AE sem necessariamente um pior desempenho do VE. Enquanto a perda da função contrátil do AE causada por FA contribui, sem dúvida, para manifestações clínicas da CMPa, uma

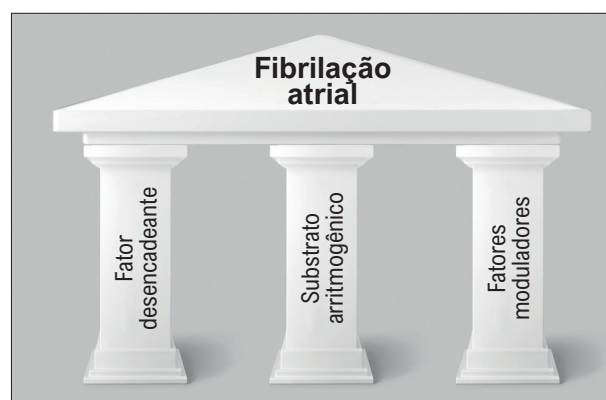


Figura 3 – Segundo triângulo da arritmogênese de Coumel, são necessários três pilares no início da arritmia clínica: (a) o fator desencadeante; (b) o substrato arritmogênico; e (c) os fatores de modulação.²¹

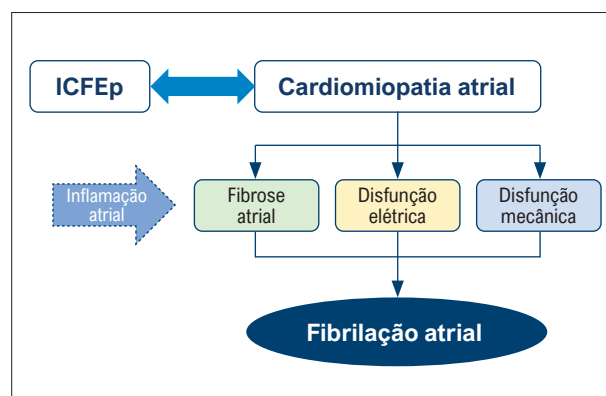


Figura 4 – A cardiomiopatia atrial é composta por fibrose atrial, disfunção mecânica e disfunção elétrica. A avaliação desses três componentes é realizada por métodos diferentes;³⁵ ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

menor complacência do AE causa comprometimento da função hemodinâmica.³⁸

Recentemente, um novo elemento foi identificado como um fator contribuinte para a fisiopatologia da ICfEP. A dilatação dos anéis das válvulas tricúspide e mitral contribui para a regurgitação da válvula ao piorar o remodelamento atrial, e pode levar a uma sobrecarga em um ventrículo rígido e reduzido, causando assim um aumento na pressão de enchimento.⁴² A dilatação do anel mitral também causa regurgitação mitral funcional, contribuindo ainda mais para a disfunção do AE. Esses dados sugerem que a CMPa pode ocorrer desproporcionalmente à disfunção do VE na ICfEP com predominância da FA.¹

A ICfEP e a FA possuem características fisiopatológicas e sintomas em comum incluindo deficiência relativa de óxido nítrico,³⁴ dispneia e intolerância ao exercício. Tais sintomas não específicos na FA isolada são comumente atribuídos à arritmia. No entanto, esses pacientes apresentam, provavelmente, CMPa, e a restauração do ritmo sinusal

pode não aliviar os sintomas completamente. Deve-se considerar que esses pacientes apresentem ICfEp como FA predominante. De fato, em uma coorte de pacientes com FA e dispneia sem etiologia clara, a probabilidade de uma ICfEp não diagnosticada foi maior que 50%.⁴³ Recentemente, um escore de risco para ICfEp, o escore H2FpEF, identificou a FA como a variável clínica mais importantes na predição de ICfEp em pacientes com dispneia. Assim, a CMPa secundária à FA é um dos principais fatores contribuintes para a patogênese da ICfEp.⁴³

A distensão do AE na ICfEp devido à elevação crônica da pressão de enchimento do VE e da pressão no AE resulta em remodelamento do AE. Assim, o tamanho do átrio está geralmente aumentado na ICfEp, o que não só se tornou um critério diagnóstico, como também é um fator prognóstico útil.⁴⁴ Embora a disfunção diastólica do VE seja uma alteração fisiopatológica fundamental na ICfEp, é difícil determinar essa condição exclusivamente pela ocorrência de disfunção diastólica. De fato, recomendou-se incluir a dilatação do AE (volume do AE > 32mL/m²) como uma anormalidade estrutural adicional no diagnóstico de ICfEp nas diretrizes da *European Society of Cardiology*⁴⁵ e na Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca.⁴⁶ Estudos prévios mostraram que pacientes com ICfEp apresentaram um AE de maior tamanho que pacientes hipertensos com hipertrofia do VE. De fato, a hipertrofia do VE é um precursor comum da ICfEp e um indicador de pressão aumentada do AE, levando ao remodelamento atrial.^{47,48}

Um estudo populacional do tipo coorte³ mostrou que dois terços dos pacientes com ICfEp apresentaram FA antes (fator de risco), concomitantemente ou após o diagnóstico de ICfEp (comorbidade), destacando a interação entre essas duas condições. No diagnóstico da ICfEp, pacientes com FA (prévia ou concomitante) eram mais velhos, e apresentavam átrio com maiores dimensões, pior disfunção diastólica, e níveis mais elevados de BNP em comparação a pacientes em ritmo sinusal, consistente com IC mais avançada. O desenvolvimento de FA incidente foi associado com idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, disfunção renal, dilatação do AE e disfunção diastólica no diagnóstico de IC. Importante mencionar que tanto FA prevalente como FA incidente foram associadas com pior sobrevida na ICfEp, mesmo após ajuste quanto a potenciais fatores de confusão. Esses dados sugerem que a FA pode ser um fator de risco e, potencialmente, uma comorbidade de mortalidade aumentada na ICfEp, independentemente de outros fatores de risco conhecidos.³

A ICfEp aumenta o risco de CMPa e FA

O mecanismo mais comumente reconhecido pelo qual a ICfEp conduz à FA é o remodelamento funcional e estrutural do AE, substrato para a CMPa. Em pacientes com ICfEp, volumes do AE são 68% maiores em comparação a controles pareados por idade, e 40% maiores que em pacientes com doença cardíaca hipertensiva sem IC.⁴⁹ Um AE aumentado é um substrato pró-arritmico associado com fibrose atrial,⁴⁹ e a distribuição anormal de *gap junctions*

e perda do acoplamento das células em áreas de fibrose contribuem para o remodelamento elétrico, aumento da refratariedade atrial e desenvolvimento de FA.^{50,51}

Na CMPa, também observa-se o importante papel das *gap junctions* no remodelamento atrial, envolvendo proteínas conexas⁵² e a consequente heterogeneidade da propagação de impulso, estabelecendo circuitos de reentrada que predisõem à FA.⁵² Nesse caso, estudos não conseguiram ainda definir a doença de base, se ICfEp ou CMPa. Portanto, há ainda um dilema diagnóstico em se discriminar ICfEp de CMPa/FA devido a sintomas em comum como falta de ar e intolerância ao exercício. No entanto, é importante distinguir uma condição de outra de maneira precisa, devido, em parte, da fisiopatologia potencialmente diferente.⁴² Assim, a sobreposição de FA e ICfEp dificulta a interpretação de um mecanismo causal definitivo com base nas características clínicas.⁵²

Mecanismos pelos quais a CMPa e a FA conduzem à ICfEp

A CMPa leva à dilatação do AE, altera a função atrial e causa fibrose atrial e, por isso, pode ser causa direta de ICfEp. De fato, uma cardioversão bem-sucedida da FA está associada com restauração da função de bomba propulsora do átrio e melhora do enchimento ventricular, com um aumento na contribuição atrial para o enchimento ventricular de 30% para 47% um mês após o retorno do ritmo sinusal.⁵³ A FA também está associada com fibrose do miocárdio do VE, que, por sua vez, contribui para a disfunção diastólica e ICfEp. Ainda, o remodelamento do anel atrioventricular com regurgitação mitral e tricúspide progressiva pode ser outro mecanismo pelo qual a CMPa causa ICfEp. A depleção de ANP, observada na FA permanente, pode levar a mais vasoconstrição e congestão, dando condições para o desenvolvimento de ICfEp incidente.⁵⁴

A ICfEp e a CMPa apresentam mecanismos fisiopatológicos em comum, uma vez que muitos pacientes com ICfEp apresentam FA. Além disso, ambas provavelmente compartilham mecanismos fisiopatológicos comuns, tais como inflamação sistêmica, ativação neuro-humoral, atividade aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, função endotelial, liberação reduzida de ANP, remodelamento do anel mitral e tricúspide, incompetência cronotrópica, e taquicardiomiopatia.⁵²

Na CMPa, o desenvolvimento da IC é geralmente atribuído à taquicardia ou à cardiomiopatia induzida por alterações hemodinâmicas, efeitos celulares, e ativação neuro-hormonal. As alterações hemodinâmicas que levam à CMPa são: diástase mais curta, redução do débito cardíaco, efeitos estruturais como remodelamento excêntrico do VE, fibrose subendocárdica e perfusão miocárdica deficiente. As principais alterações celulares relacionadas à CMPa incluem mudanças no citoesqueleto, ruptura da matriz mitocondrial e manipulação anormal do cálcio. Finalmente, a ativação neuro-hormonal, como o aumento na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de peptídeos natriuréticos, também estaria envolvida no desenvolvimento da CMPa.^{55,56}

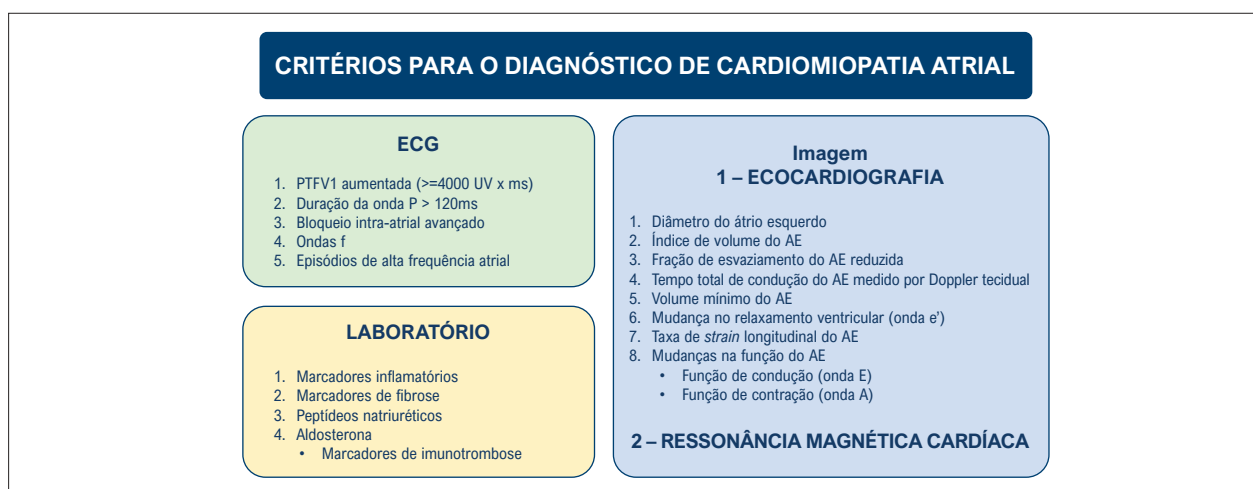


Figura 5 – Principais critérios laboratoriais, de eletrocardiograma e ecocardiograma para o diagnóstico de cardiomiopatia atrial.⁵⁷ ECG: eletrocardiografia; PTFV1: força terminal da onda na derivação 1; AE: átrio esquerdo.

Diagnóstico da CMPa

O diagnóstico correto da CMPa é importante e inclui exames de eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca e biomarcadores, que identificam e quantificam disfunção elétrica, mecânica e estrutural nos átrios (Figura 5).

Um ECG anormal pode dar informações sobre distúrbios de condução e remodelamento elétrico. Estudos que analisaram parâmetros eletrocardiográficos apresentaram definições muito heterogêneas da CMPa⁵⁷ (Figura 6).

A análise de ondas f pode ser adequada para detectar tanto alterações fisiológicas como estruturais nos átrios. FA de ondas grossa (“coarse-wave”) definida como amplitude da onda f na derivação V1 $\geq 1mm$, está associada à redução da fração de ejeção do AE e da velocidade máxima de esvaziamento atrial.⁵⁷ A amplitude de onda f está fortemente correlacionada com volume do AE medido por ecocardiografia.⁵⁸

A onda P representam a despolarização atrial e está associada a remodelamento elétrico do AE. Os parâmetros de onda P incluem sua duração, dispersão, eixo, voltagem, bloqueio atrial e força terminal da onda na derivação V1 (PTFV1).⁵⁹ Os parâmetros de onda P são preditivos de acidente vascular cerebral isquêmico, independentemente de FA, sugerindo que eles podem refletir o remodelamento independente de arritmogênese.⁵⁹

A PTFV1 é um marcador eletrocardiográfico do remodelamento atrial. A onda P na derivação V1 é normalmente bifásica, em que a segunda porção negativa da onda P representa a propagação da excitação no AE. A PTFV1 é determinada multiplicando-se a amplitude da segunda porção da onda P por sua largura. Uma $PTFV1 \geq -4,000 \mu V \times ms$ é considerada patológica.⁵⁷

Uma análise de ECG utilizando inteligência artificial foi realizada para detectar CMPa em 613 pacientes com ICfEP.⁶⁰ O método baseia-se em um algoritmo assistido por computador que analisa dados de ECG de 12 derivações de repouso e inclui critérios sobre a probabilidade de FA. A doença cardíaca

estrutural foi mais grave nos pacientes com maior probabilidade de FA avaliada por inteligência artificial, com hipertrofia do VE, maiores volumes do AE, e diminuição no reservatório do AE no ecocardiograma. Cada aumento em 10% na probabilidade de FA por inteligência artificial resultou em um risco 31% maior de se desenvolver FA incidente em pacientes com ritmo sinusal e sem FA prévia. Na população total, cada aumento de 10% na probabilidade de FA por inteligência artificial levou a um aumento de 12% no risco de morte.

A ecocardiografia é o método de imagem de escolha para rastrear e monitorar pacientes com morfologia e função

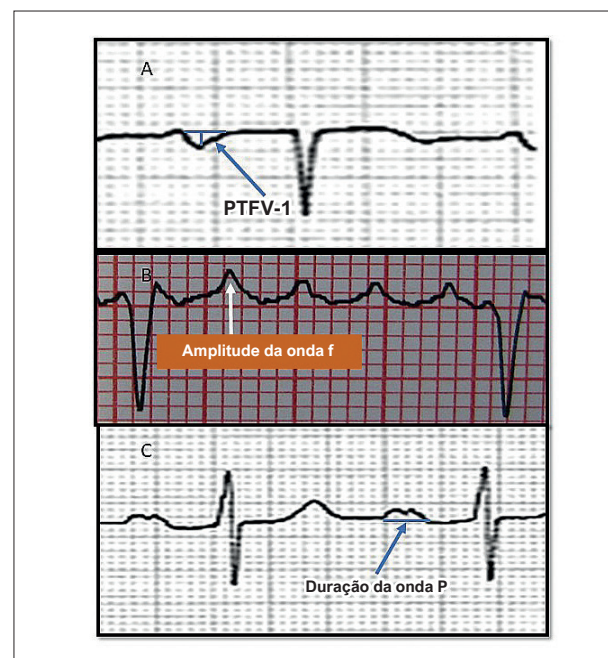


Figura 6 – Exemplos de alterações eletrocardiográficas que podem indicar cardiomiopatia atrial;⁵⁷ PTFV-1: força terminal da onda na derivação.

anormais do AE, devido ao seu uso amplo, não invasivo, e de baixo custo. Assim, o ecocardiograma pode ser útil na detecção da CMPa. Em estudos que investigaram a utilidade do ecocardiograma, a CMPa foi identificada ao se demonstrar uma associação entre tamanho anormal do AE e desfechos clínicos primários tais como FA e recorrência da FA após acidente vascular cerebral isquêmico.⁵⁷

O Índice de Volume do AE (IVAE) é mais preciso para estimar o tamanho atrial que o diâmetro do AE.⁵⁷ Um IVAE aumentado foi descrito como um marcador precoce da CMPa e está geralmente presente em pacientes com FA.⁶¹

Além das anormalidades no volume atrial esquerdo que indicam um remodelamento estrutural, a avaliação da função atrial pode fornecer outros indicadores importantes da presença de CMPa. Tanto um AE aumentado como uma fração de vazão diminuída no AE são fenômenos comuns em pacientes com FA, com uma correlação negativa entre tamanho do AE e fração de vazão.⁶¹

A avaliação da função do AE também é possível por medidas de ecocardiograma com Doppler, e função alterada do AE pode ser indicativo de CMPa. Enquanto a função de condução do AE, representada pela velocidade da onda E transmitral, aumenta com a maior incidência da FA, ocorre um efeito oposto sobre a função contrátil, representada pela velocidade da onda A transmitral cardíaco, e a velocidade Doppler do tecido anular mitral.⁶¹

Outro importante marcador de CMPa é a deformação (*strain*) do AE, um processo cíclico analisado em três fases: fase de reservatório, fase de condução e fase de contração. Traços do *strain* do AE obtidos por ecocardiografia com *speckle tracking* são em grande parte, reflexos do *strain* no VE, uma vez que o AE e o VE compartilham o anel mitral.⁶² A superioridade do *strain* atrial sobre o IVAE, uma variável bem estabelecida para a avaliação dos pacientes com ICfEP, foi discutida.⁶³

O exame de CMR é considerado o padrão ouro para avaliar alterações funcionais e estruturais no coração. A RMC com gadolínio apresenta bom desempenho na avaliação de fibrose atrial. A fibrose atrial identificada por esse método pode ajudar a selecionar pacientes elegíveis para ablação da FA e prever o curso da disfunção do nó sinoatrial, progressão da FA, e risco de acidente vascular cerebral em pacientes com FA.⁷

Vários biomarcadores circulantes, incluindo marcadores inflamatórios e de fibroses, e peptídeos atriais, foram propostos para estimar o remodelamento atrial e CMPa. No entanto, os resultados são conflitantes, uma vez que os biomarcadores relacionados à inflamação e à fibrose não são específicos para essas condições. Assim, o valor clínico dos biomarcadores na avaliação de CMPa não está claro, bem como seu uso rotineiro no rastreamento é questionável.

Tratamento da CMPa

O tratamento da CMPa deve incluir o controle dos fatores de risco subjacentes, anticoagulação e o uso de terapia medicamentosa definida nas diretrizes.¹⁹ O controle da frequência cardíaca é o primeiro passo para o controle de sintomas clínicos e restauração da função cardíaca. O controle da frequência cardíaca com cardioversão em curto prazo também pode ser uma tentativa na fase inicial.

Para o tratamento em longo prazo, evidências corroboram o uso de ablação da FA como estratégia preferencial para pacientes que são bons candidatos ao método. O controle da frequência cardíaca em longo prazo pode ser usado como alternativa para pacientes que não são bons candidatos para ablação da FA ou que preferem uma estratégia conservadora, mesmo sabendo que essa pode ser inferior à ablação em desfechos clínicos de longo prazo. Se monitorados de perto, as drogas antiarrítmicas podem ser usadas em um grupo de pacientes, de modo independente ou como adjuvante à ablação para auxiliar no controle do ritmo cardíaco. Quando esse controle não é possível, ou quando o controle da taxa farmacológica é inadequado, a ablação do nó atrioventricular com estimulação fisiológica pode ser considerada.

Muitos ensaios controlados randomizados e registros observacionais multicêntricos demonstraram a superioridade da ablação da FA sobre a terapia medicamentosa para manutenção do ritmo sinusal. No entanto, recorrências tardias são comuns e estão associadas com substrato atrial mais avançado e doença cardíaca estrutural.¹⁹

Conclusão

A CMPa foi associada com ICfEP e tem um impacto significativo sobre a função atrial e desenvolvimento de arritmias, principalmente FA. A FA ocorre em mais da metade dos indivíduos com ICfEP, e a ICfEP ocorre em mais de um terço dos indivíduos com FA. Embora a ICfEP e a CMPa frequentemente coexistam, há muitas questões não respondidas sobre a fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico e prognóstico de ambas as condições. Quando combinadas, a CMPa e a ICfEP oferecem um prognóstico ruim aos pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Jorge AJL; Redação do manuscrito: Jorge AJL, Martins WA, Mesquita ET, Carvalho MRM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Jorge AJL, Martins WA, Mesquita ET.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Patel RB, Shah SJ. Therapeutic Targeting of Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):497-9. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0136.
- Roger VL. Heart Failure Epidemic: It's Complicated.... *Circulation.* 2018;138(1):25-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.028478.
- Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: A Community-based Study. *Circulation.* 2013;128(10):1085-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475.
- Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. Impaired Left Atrial Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1096-103. doi: 10.1002/ehf.147.
- Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation.* 2011;124(20):2264-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893.
- Hoit BD. Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLACE Expert Consensus on Atrial Cardiomyopathies: Definition, Characterization, and Clinical Implication. *Europace.* 2016;18(10):1455-90. doi: 10.1093/europace/euw161.
- Cabrera JA, Sánchez-Quintana D. Cardiac Anatomy: What the Electrophysiologist Needs to Know. *Heart.* 2013;99(6):417-31. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301154.
- Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate with the Risk of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation? Results from a Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032.
- Stöllerberger C, Schneider B, Finsterer J. Elimination of the Left Atrial Appendage to Prevent Stroke or Embolism? Anatomic, Physiologic, and Pathophysiologic Considerations. *Chest.* 2003;124(6):2356-62. doi: 10.1378/chest.124.6.2356.
- Corradi D, Callegari S, Benussi S, Maestri R, Pastori P, Nascimbene S, et al. Myocyte Changes and Their Left Atrial Distribution in Patients with Chronic Atrial Fibrillation Related to Mitral Valve Disease. *Hum Pathol.* 2005;36(10):1080-9. doi: 10.1016/j.humpath.2005.07.018.
- Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, et al. Structural Basis of End-stage Failure in Ischemic Cardiomyopathy in Humans. *Circulation.* 1994;89(1):151-63. doi: 10.1161/01.cir.89.1.151.
- Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential Distribution of Cardiac Ion Channel Expression as a Basis for Regional Specialization in Electrical Function. *Circ Res.* 2002;90(9):939-50. doi: 10.1161/01.res.0000018627.89528.6f.
- Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, Nattel S. Atrial-selective Approaches for the Treatment of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):787-92. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.067.
- Hitch DC, Nolan SP. Descriptive Analysis of Instantaneous Left Atrial Volume-with special Reference to Left Atrial Function. *J Surg Res.* 1981;30(2):110-20. doi: 10.1016/0022-4804(81)90002-0.
- Corradi D. Atrial Fibrillation from the Pathologist's Perspective. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(2):71-84. doi: 10.1016/j.carpath.2013.12.001.
- Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural Remodeling in Atrial Fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(12):782-96. doi: 10.1038/ncpcardio.1370.
- Grymonprez M, Vakaet V, Kavousi M, Stricker BH, Ikram MA, Heeringa J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Development of Atrial Fibrillation. *Int J Cardiol.* 2019;276:118-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.056.
- Qin D, Mansour MC, Ruskin JN, Heist EK. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(12):e007809. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007809.
- Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1714-28. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.038.
- Kallergis EM, Goudis CA, Vardas PE. Atrial Fibrillation: A Progressive Atrial Myopathy or a Distinct Disease? *Int J Cardiol.* 2014;171(2):126-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.009.
- Spach MS, Dolber PC. Relating Extracellular Potentials and Their Derivatives to Anisotropic Propagation at a Microscopic Level in Human Cardiac Muscle. Evidence for Electrical Uncoupling of Side-to-side Fiber Connections with Increasing Age. *Circ Res.* 1986;58(3):356-71. doi: 10.1161/01.res.58.3.356.
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients with Lone Atrial Fibrillation. *Circulation.* 1997;96(4):1180-4. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1180.
- Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into Onco-cardiology: Atrial Fibrillation in Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(10):945-53. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
- Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM, et al. Risk of New-onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index. *Arch Intern Med.* 2006;166(21):2322-8. doi: 10.1001/archinte.166.21.2322.
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and Obesity as Risk Factors for Atrial Fibrillation or Flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005;118(5):489-95. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.031.
- Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The Impact of Obesity on Left Ventricular Mass and Geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1991;266(2):231-6.
- Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, et al. Borderline Hypertension and Obesity: Two Prehypertensive States with Elevated Cardiac Output. *Circulation.* 1982;66(1):55-60. doi: 10.1161/01.cir.66.1.55.
- Engeli S, Sharma AM. The Renin-angiotensin System and Natriuretic Peptides in Obesity-associated Hypertension. *J Mol Med (Berl).* 2001;79(1):21-9. doi: 10.1007/s001090000144.
- Shahhov-Teper O, Ram E, Ballan N, Brzezinski RY, Naftali-Shani N, Masoud R, et al. Extracellular Vesicles From Epicardial Fat Facilitate Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2021 Jun 2;143(25):2475-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052009.
- Niroomand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Left Ventricular Mass and Diastolic Function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1632-6. doi: 10.1164/ajrcrm.163.7.2007014.
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammass NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. Differential Behaviors of Atrial Versus Ventricular Fibroblasts: A Potential Role for Platelet-derived Growth Factor in Atrial-ventricular Remodeling Differences. *Circulation.* 2008 Apr 1;117(13):1630-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748053.
- Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015343. doi: 10.1161/JAHA.119.015343.

36. Lebek S, Wester M, Pec J, Poschenrieder F, Tafelmeier M, Fisser C, et al. Abnormal P-wave Terminal Force in Lead V1 is a Marker for Atrial Electrical Dysfunction but not Structural Remodelling. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4055-66. doi: 10.1002/ehf2.13488.
37. Sims BA. Pathogenesis of Atrial Arrhythmias. *Br Heart J.* 1972;34(4):336-40. doi: 10.1136/hrt.34.4.336.
38. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
39. Hoit BD. Left Atrial Size and Function: Role in Prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493-505. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.055.
40. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute Atrial Tachyarrhythmia Induces Angiotensin II Type 1 Receptor-mediated Oxidative Stress and Microvascular Flow Abnormalities in the Ventricles. *Eur Heart J.* 2009;30(11):1411-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehp046.
41. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, et al. Effects of Experimental Heart Failure on Atrial Cellular and Ionic Electrophysiology. *Circulation.* 2000;101(22):2631-8. doi: 10.1161/01.cir.101.22.2631.
42. Kuo JY, Jin X, Sun JY, Chang SH, Chi PC, Sung KT, et al. Insights on Distinct Left Atrial Remodeling Between Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:857360. doi: 10.3389/fcvm.2022.857360.
43. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
44. Fang F, Lee AP, Yu CM. Left Atrial Function in Heart Failure with Impaired and Preserved Ejection Fraction. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(5):430-6. doi: 10.1097/HCO.0000000000000091.
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
46. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
47. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular Features of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore community: the role of Atrial Remodeling/Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(2):198-207. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.050.
48. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The Pathophysiology of Heart Failure with Normal Ejection Fraction: Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of both systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):36-46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037.
49. Knackstedt C, Gramley F, Schimpf T, Mischke K, Zarse M, Plisene J, et al. Association of Echocardiographic Atrial Size and Atrial Fibrosis in a Sequential Model of Congestive Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Pathol.* 2008;17(5):318-24. doi: 10.1016/j.carpath.2007.12.003.
50. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, et al. Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure: Electrophysiological and Electroanatomic Mapping in Humans. *Circulation.* 2003;108(12):1461-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67.
51. Tanaka K, Zlochiver S, Vikstrom KL, Yamazaki M, Moreno J, Klos M, et al. Spatial Distribution of Fibrosis Governs Fibrillation Wave Dynamics in the Posterior Left Atrium During Heart Failure. *Circ Res.* 2007;101(8):839-47. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.153858.
52. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(20):2217-28. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.
53. Shite J, Yokota Y, Yokoyama M. Heterogeneity and Time Course of Improvement in Cardiac Function After Cardioversion of Chronic Atrial Fibrillation: Assessment of Serial Echocardiographic Indices. *Br Heart J.* 1993;70(2):154-9. doi: 10.1136/hrt.70.2.154.
54. van den Berg MP, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ. Depletion of Atrial Natriuretic Peptide During Longstanding Atrial Fibrillation. *Europace.* 2004;6(5):433-7. doi: 10.1016/j.eupc.2004.04.006.
55. Ellis ER, Josephson ME. Heart Failure and Tachycardia-induced Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):296-306. doi: 10.1007/s11897-013-0150-z.
56. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, et al. Effect of an Irregular Ventricular Rhythm on Cardiac Output. *Am J Cardiol.* 1996;78(12):1433-6. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89297-1.
57. Kreimer F, Gotzmann M. Left Atrial Cardiomyopathy - A Challenging Diagnosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:942385. doi: 10.3389/fcvm.2022.942385.
58. Aysha MH, Hassan AS. Diagnostic Importance of Fibrillatory Wave Amplitude: A Clue to Echocardiographic Left Atrial Size and Etiology of Atrial Fibrillation. *J Electrocardiol.* 1988;21(3):247-51. doi: 10.1016/0022-0736(88)90099-4.
59. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, Cygankiewicz I, Soliman EZ, Gorenek B, et al. P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research-A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(4):e010435. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010435.
60. Verbrugge FH, Reddy YNV, Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. Detection of Left Atrial Myopathy Using Artificial Intelligence-Enabled Electrocardiography. *Circ Heart Fail.* 2022;15(1):e008176. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008176.
61. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, Ruff CT, Antman EM, Grip LT, et al. Left Atrial Structure and Function in Atrial Fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1457-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehu500.
62. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of Left Atrial, Right Ventricular, and Right Atrial Deformation Imaging using Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography: A Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/jeu042.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

O Ecocardiograma na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Da Atenção Básica ao Hospital Terciário

Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Primary Care to Tertiary Hospitals

Marcelo Iorio Garcia^{1,2,3} 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica São Vicente da Gávea,³ RJ – Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica altamente prevalente e incidente, afetando em especial a população idosa. É uma das principais causas de internação hospitalar, evento que determina um forte marcador prognóstico, considerando que cerca de 50% dos pacientes internados serão readmitidos nos 6 meses subsequentes.¹

A IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) é definida do ponto de vista hemodinâmico como uma incapacidade de o coração alcançar suas demandas metabólicas adequadas em condições de pressões de enchimento normais. Esse conceito é fundamental, pois pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal (> 50%) usualmente apresentam um débito cardíaco normal, porém só conseguem manter esse débito às custas de uma elevação nas pressões de enchimento. Sabemos que alguns pacientes já apresentam sinais de congestão em repouso, porém a grande maioria só se manifesta clinicamente em vigência de esforço.²

O ecocardiograma (ECO) é a principal ferramenta utilizada nessa população. É altamente disponível, não invasivo e de fácil aplicabilidade. No entanto, veremos que a determinação isolada da fração de ejeção (FE) poderá não ser suficiente para corroborar a síndrome clínica que leva o paciente a buscar atenção médica.

Conceitos no diagnóstico de ICFEP

A definição atual de ICFEP é de uma síndrome clínica de IC com FEVE > 50%, na ausência de FE previamente reduzida. A sintomatologia apresentada pelos pacientes se deve fundamentalmente às elevações nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), em repouso ou durante o esforço. Este é o primeiro grande desafio: a documentação desse aumento pressórico por meios práticos e reproduzíveis. As diretrizes definem como ICFEP.³

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Diagnóstico.

Correspondência: Marcelo Iorio Garcia •

Rua Euclides Figueiredo, casa 2. CEP 22261-070, Jardim Botânico, RJ - Brasil
E-mail: mioriogarcia@gmail.com

Artigo recebido em 18/08/2022, revisado em 30/08/2022, aceito em 30/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220056>

1. Presença de sinais e sintomas de IC
2. FEVE $\geq$ 50%
3. Exclusão de síndromes que “simulam” ICFEP
4. Evidência de pressões de enchimento elevadas ou marcadores não invasivos que se correlacionam (relação E/e' elevada, aumento do volume atrial esquerdo, elevação de peptídeos natriuréticos)

Síndromes clínicas que simulam a ICFEP

Os pacientes com ICFEP são tipicamente idosos, obesos, frequentemente mulheres e portadores de comorbidades predisponentes, como hipertensão, síndrome metabólica, doença pulmonar e insuficiência renal. É muito difícil para o médico, diante desse cenário – pacientes com sintomas inespecíficos que lembram IC, como fadiga, capacidade de esforço reduzida, dispnéia ao exercício e edema de membros inferiores –, diferenciar origem cardíaca de condições não cardíacas. Esse é um problema muito frequente na prática clínica.

Escores diagnósticos

Dois algoritmos diagnósticos – o escore H₂FPEF e o algoritmo HFA-PEFF da Sociedade Europeia de Cardiologia^{4,5} – avaliam a probabilidade pré-teste visando distinguir ICFEP de dispnéia de origem não cardíaca. A combinação de dados – clínicos, laboratoriais, análise do eletrocardiograma e análise do ecocardiograma – estimarão se estamos diante de uma probabilidade de ICFEP baixa, intermediária ou alta. A atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia⁶ sintetizou de uma forma bem objetiva essa linha de raciocínio (Tabelas 1 e 2). Na Figura 1, é possível observar como aplicar esses escores de uma forma prática.

O ecocardiograma

Entraremos agora no objetivo principal de nossa revisão, que consiste na extração do maior número de dados do ECO, uma grande ferramenta diagnóstica. Deve ser notado o número de informações obtidas pelo ECO na construção desses escores diagnósticos para ICFEP (Tabela 2). Além dos diâmetros ventriculares e cálculo da FEVE, é possível obter a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PsAP), a relação E/e' através do Doppler tecidual, o volume atrial esquerdo indexado (AEi), o índice de massa do VE, a espessura relativa da parede (ERP) e, se possível, o estudo da deformação miocárdica (*global longitudinal strain* [GLS]). Analisaremos a acurácia das variáveis fornecidas pelo ECO e de que forma podemos utilizá-las.

A fração de ejeção

A FEVE deve ser obtida através de um estudo biplanar, utilizando-se classicamente o método de Simpson.⁷ Já discutimos anteriormente todas as limitações de um fornecimento isolado da FE como método de tomada de decisão.⁸ No entanto, no cenário de IC, considera-se a FEVE > 50%, iniciando, então, o raciocínio clínico dentro do modelo ICPEP.

Estimativa da pressão média do átrio esquerdo em pacientes com FE normal

É de extrema importância a quantificação cuidadosa das dimensões cavitárias e volumes antes da estimativa das pressões de enchimento. A presença de alterações estruturais, como a hipertrofia do VE e/ou dilatação do átrio esquerdo (AE), leva ao raciocínio de um remodelamento cavitário mais marcado. A correta avaliação da função diastólica é que permitirá a adequada extração de dados volêmicos. A disfunção diastólica representa a combinação do relaxamento

ventricular alterado, a deformação do miócito e a função do AE, culminando em pressões de enchimento elevadas.

O primeiro ponto é a análise do padrão do fluxo mitral, a conhecida relação E/A. Muitas vezes apenas esse padrão inicial pode ser suficiente. Os pacientes com uma relação $E/A \leq 0,8$ e velocidade da onda E ≤ 50 cm/s apresentam pressão média do AE normal. Já no grupo com relação $E/A \geq 2$, a pressão do AE encontra-se elevada. Em situações intermediárias, utilizaremos outras variáveis: a relação E/e' , o volume AEi e a velocidade de pico da regurgitação tricúspide (RT)⁹ (Figuras 2 e 3).

A relação da velocidade de fluxo na diástole inicial (onda E, medida pelo Doppler pulsátil) com a velocidade do anel mitral (onda e' , que representa a média de velocidades do anel septal e lateral, medida pelo Doppler tecidual) reflete a pressão capilar (Pcap) média. A relação $E/e' \geq 15$ em repouso apresenta boa sensibilidade diagnóstica em identificar uma Pcap elevada, reforçando a probabilidade de ICPEP como etiologia dos sintomas. No entanto, uma relação E/e' na faixa intermediária (9-14) é bem menos sensível e não deve ser utilizada como parâmetro ecocardiográfico isolado; por isso a recomendação de todo o algoritmo diagnóstico.¹⁰

Esse algoritmo apresentou boa acurácia (84%) na identificação de pacientes com ICPEP, quando aplicado aqueles com FEVE normal e queixa de fadiga aos esforços. A avaliação clínica, incluindo radiografia de tórax e níveis de peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B (NT-proBNP), apresentou uma acurácia de apenas 64%. A utilização dessas variáveis ecocardiográficas também foi estudada na predição da readmissão hospitalar em 30 dias. Quando a variável relação E/e' foi adicionada ao escore clínico, houve um aumento de 29% na predição do risco de readmissão.¹¹

Os padrões de disfunção diastólica também são marcadores prognósticos à medida que há uma alteração na complacência atrial esquerda, com dilatação atrial, insuficiência mitral e fibrilação atrial, o chamado remodelamento atrial progressivo (Figura 4). O volume AEi

Tabela 1 – Escore H₂FPEF para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

	Variável clínica	Características	Pontos
H ₂	Obesidade (<i>heavy</i>) Hipertensão	IMC > 30	2
		≥ 2 anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação atrial	Paroxística ou permanente	3
P	Hipertensão pulmonar	PSAP > 35 mm Hg (ecocardiograma)	1
E	Idade avançada (<i>Eldery</i>)	Idade > 60 anos	1
F	Pressões de enchimento (<i>filling pressures</i>)	$E/e' > 9$	1

Fonte: Marcondes-Braga et al.⁶ IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Tabela 2 – Escore HFA-PEFF para o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Crítérios	Maior (2 pontos)	Menor (1 ponto)
Funcional	e' septal < 7 e' lateral < 10 ou $E/e' > 15$ ou velocidade RT > 2,8 m/s (PsAP > 35 mm Hg)	E/e' 9-14 ou GLS < 16%
Morfológico	Volume AEi > 34 mL/m ² ou massa do VE 149/122 g/m ² (H/M) e ERP > 0,42	Volume AEi 29-34 mL/m ² ou massa do VE > 115/95 g/m ² (H/M) ou SIV ou PP ≥ 12 mm
Biomarcador (ritmo sinusal)	NT-proBNP > 220 pg/mL ou BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP 125-220 pg/mL ou BNP 35-80 pg/mL
Biomarcador (fibrilação atrial)	NT-proBNP > 660 pg/mL ou BNP > 240 pg/mL	NT-proBNP 365-660 pg/mL ou BNP 105-240 pg/mL

RT: regurgitação tricúspide; PsAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; GLS: global longitudinal strain; AEi: atrial esquerdo indexado; VE: ventrículo esquerdo; ERP: espessura relativa da parede; H: homens; M: mulheres; SIV: septo interventricular; PP: parede posterior; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B; BNP: peptídeo natriurético do tipo B. Fonte: Marcondes-Braga et al.⁶

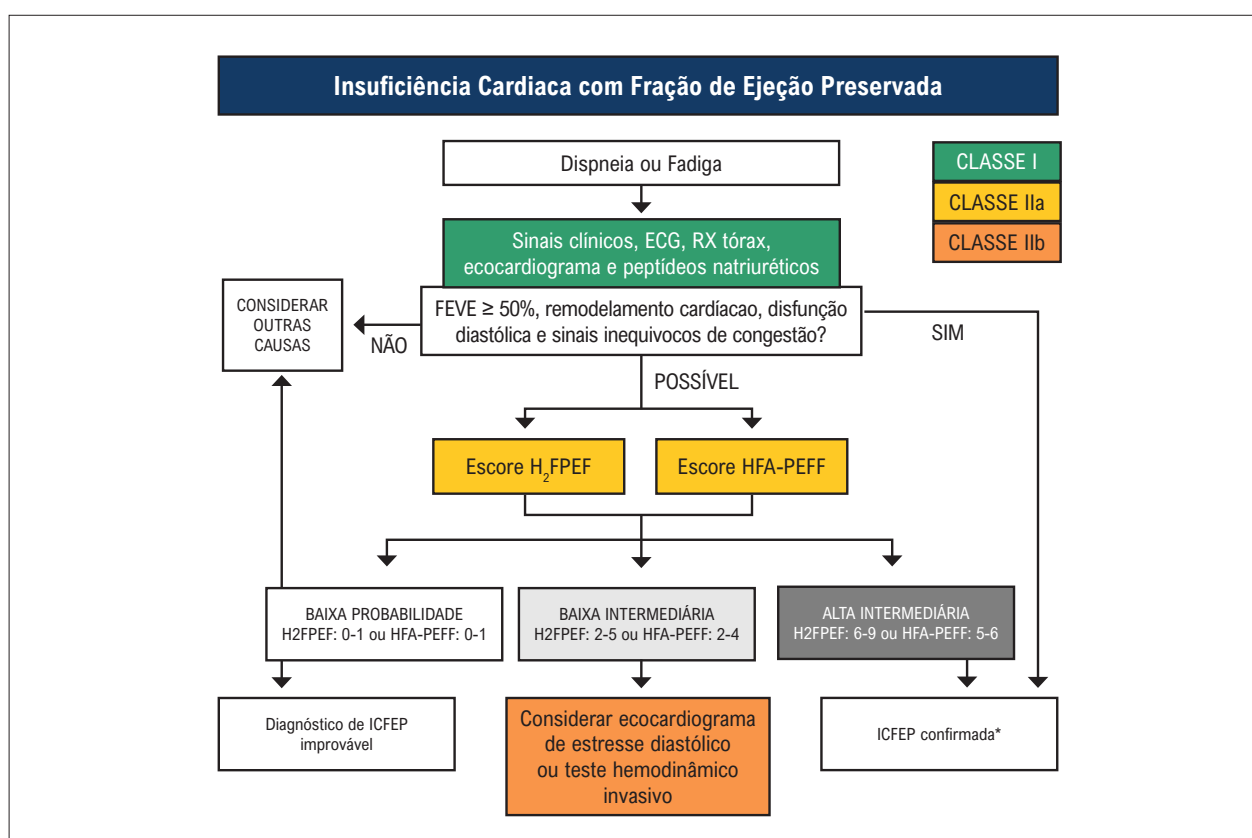
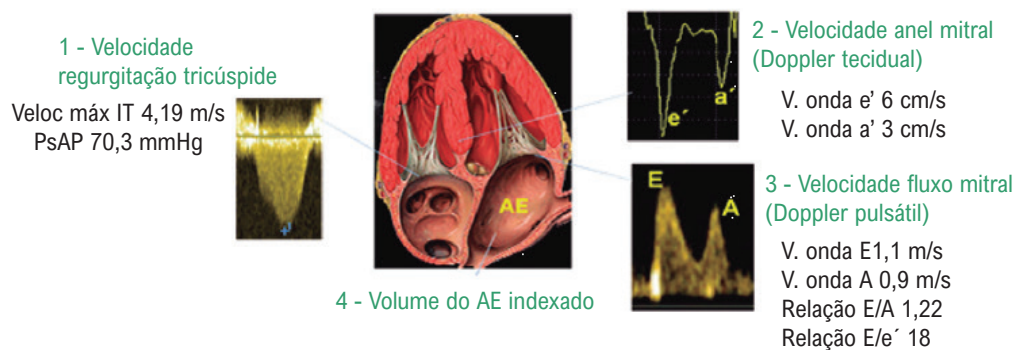


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPEP). ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção preservada. Fonte: Marcondes-Braga et al.⁶

Parâmetros ecocardiográficos para estimativa das pressões de enchimento VE



Parâmetro avaliado	Valor de Cut-off
Velocidade de pico da regurgitação tricúspide	> 2,8 m/s
Relação E/e'	> 14
Volume do átrio esquerdo indexado	> 34 mL/m ²

Figura 2 – Diástole e estimativa volêmica na insuficiência cardíaca. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; IT: insuficiência tricúspide; PsAP: pressão sistólica na artéria pulmonar. Fonte: Adaptado de Nagueh SF⁹

Algoritmo para estimativa das pressões de enchimento do VE em pacientes com FE reduzida ou fração de ejeção preservada/doença miocárdica

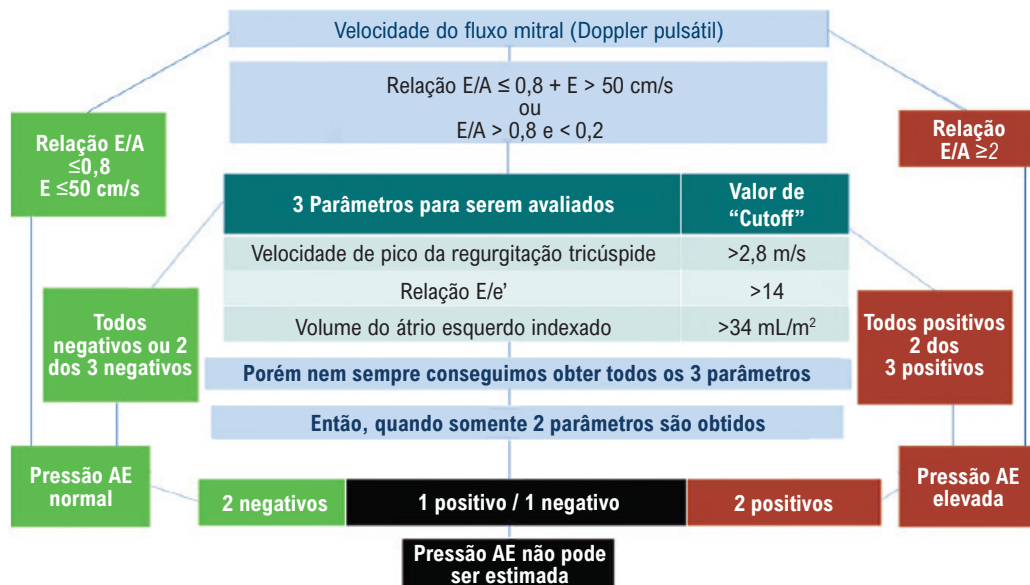


Figura 3 – Algoritmo diagnóstico baseado em dados ecocardiográficos. VE: ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; AE: átrio esquerdo. Fonte: Adaptado de Nagueh SF⁹

Função diastólica e pressões de enchimento do VE

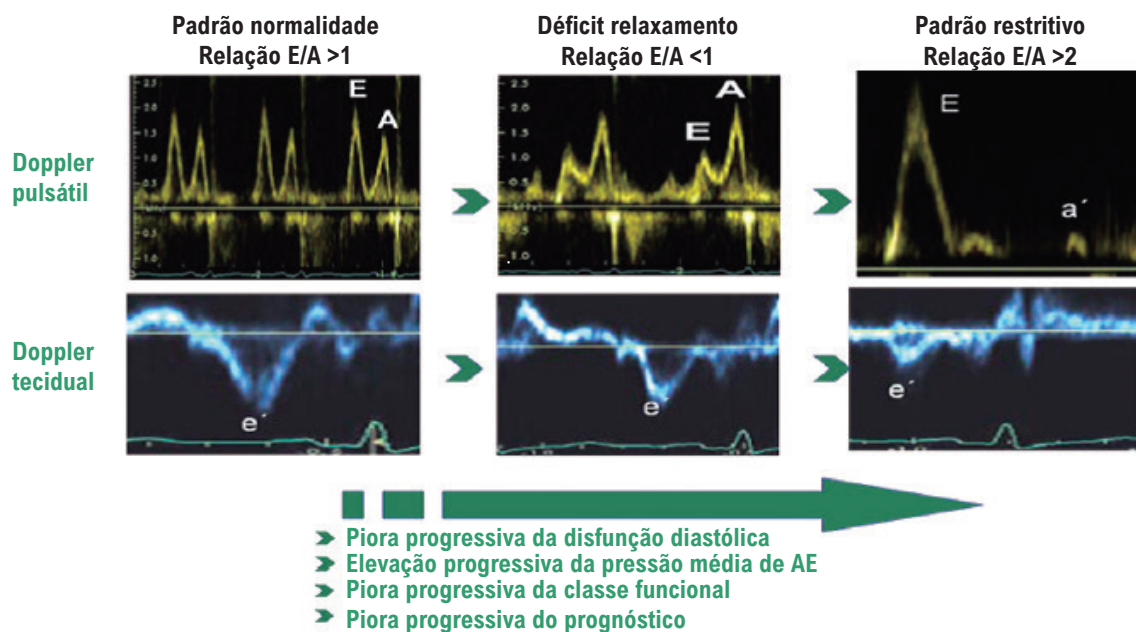


Figura 4 – Padrões de disfunção diastólica. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Fonte: Arquivo pessoal.

representa um marcador de remodelamento crônico, sendo bem mais acurado do que a medida do diâmetro. Em pacientes em ritmo sinusal e sem doença valvar, o volume AEi > 34 mL/m² foi preditor independente de morte, IC e acidente vascular.^{12,13} É recomendado valores de corte diferentes para o volume AEi em pacientes em ritmo sinusal e pacientes em fibrilação atrial (FA). A Tabela 2 mostra critérios maiores ou menores de acordo com o volume AEi.

A PsAP é calculada pela velocidade de pico da RT através da equação de Bernoulli modificada ($PsAP = 4 \times \text{velocidade da RT elevada ao quadrado, somada à estimativa da pressão no átrio direito}$). A elevação na PsAP, principalmente se associada a disfunção do ventrículo direito (VD), é uma variável importante de mau prognóstico na ICfEP.¹⁴ Uma velocidade de pico da RT > 2,8 m/s indica PsAP elevada e representa um marcador indireto de disfunção diastólica.¹⁵

Alterações estruturais

Estudos iniciais sugeriram que pacientes com ICfEP apresentavam hipertrofia concêntrica do VE, levando a uma menor distensibilidade e, então, a pressões de enchimento elevadas.¹⁶ Também a massa do VE indexada tem mostrado uma relação modesta com a medida invasiva das pressões de enchimento ($r\ 0,41\text{--}0,48$).^{17,18} Entretanto, vários estudos têm mostrado que muitos pacientes com ICfEP apresentam remodelamento concêntrico na ausência de hipertrofia ou mesmo geometria ventricular normal.^{19–21} Consistente a essa observação, recentemente foi demonstrado que a hipertrofia do VE foi altamente específica (88%), porém pouco sensível (26%) para o diagnóstico de ICfEP, e, portanto, a sua ausência não afasta o diagnóstico.³ A geometria do VE é frequentemente classificada usando a ERP, que consiste no cálculo de duas vezes a espessura da parede posterior (EPP) do VE dividida pelo seu diâmetro diastólico final (DDF): $ERP = 2 \times EPP / DDF$. São descritos quatro padrões, conforme a Figura 5.

Na Tabela 2, há pontuações diferentes conforme os valores da massa e da espessura relativa da parede. Na

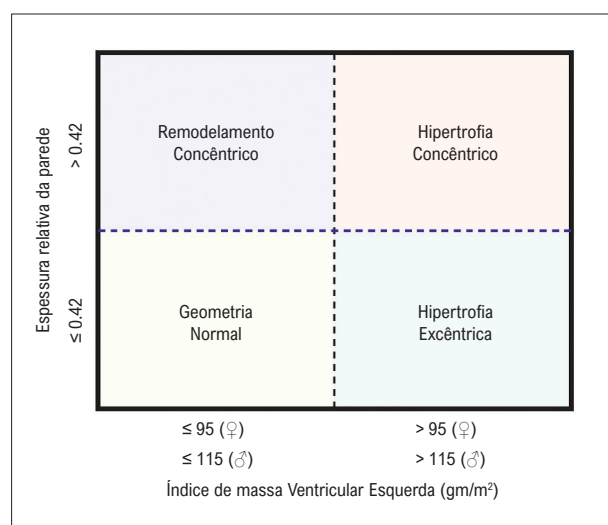


Figura 5 – Padrões de geometria ventricular. Fonte: Adaptado de Lang et al.⁷

Tabela 3, resumimos a acurácia dos principais marcadores utilizados.

Quando avaliamos morfologia do VE, devemos ter cuidado para excluir patologias que mimetizam ICfEP. Sempre que significativa hipertrofia for identificada, devemos considerar o diagnóstico de amiloidose, em especial na presença de derrame pericárdico ou padrão de *apical sparing* (ápice do VE “poupado” do acometimento) pelo GLS.²² Em uma série de pacientes com espessuras maiores que 12 mm, a amiloidose representou 13% dos pacientes hospitalizados com “ICfEP”.²³ A Figura 6 apresenta um exemplo de amiloidose.

Ecocardiograma de estresse diastólico – avaliação do paciente com dispneia, FEVE normal e pressão arterial esquerda normal em repouso

Boa parte da dificuldade em diagnosticar ICfEP está relacionada ao fato de que as pressões de enchimento são frequentemente normais em repouso, tornando-se elevadas apenas durante o teste de esforço. Com isso, o teste de esforço cardiopulmonar invasivo tem surgido como o padrão-

Tabela 3 – Evidências objetivas de anormalidades cardíacas estruturais e funcionais consistentes com a presença de disfunção diastólica/elevação nas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo

Parâmetro	Pontos de corte	Observações
Massa do VE indexada	> 115/95 g/m ² (homens/mulheres, respectivamente)	Embora a presença de remodelamento concêntrico ou hipertrofia sejam marcadores, a ausência de hipertrofia não exclui o diagnóstico de ICfEP
ERP	> 0,42	
AEi	> 34 mL/m ² (ritmo sinusal)	Na ausência de doença valvar, a dilatação do átrio esquerdo reflete pressões de enchimento do VE cronicamente elevadas (na fibrilação atrial, o limiar é > 40 mL/m ²)
Relação E/e' em repouso	> 9	Sensibilidade 78% e especificidade 59% para presença de ICfEP confirmada por teste de esforço invasivo. Se utilizarmos um ponto de corte maior (> 13), a sensibilidade cai para 46%, porém com maior especificidade (86%)
Velocidade de pico da RT em repouso	> 2,8 m/s	Sensibilidade 54% e especificidade 85% para presença de ICfEP confirmada por teste de esforço invasivo

Fonte: Adaptado de McDonagh et al.³ VE: ventrículo esquerdo; ERP: espessura relativa da parede; ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; AEi: Volume atrial esquerdo indexado; RT: regurgitação tricúspide.

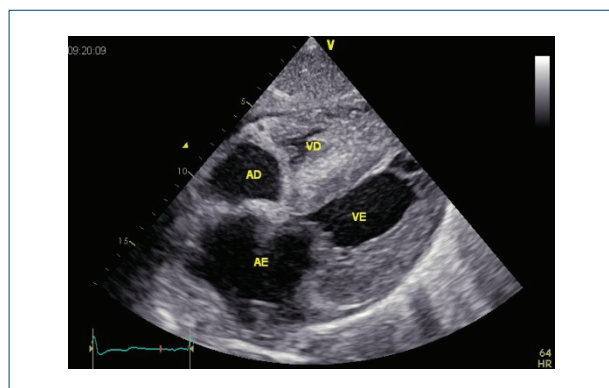


Figura 6 - Amiloidose cardíaca com extensa infiltração miocárdica, valvas e septo interatrial. VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Fonte: Arquivo pessoal.

ouro para confirmar ou excluir o diagnóstico de ICfEP como causa da dispnéia.^{24,25} Estudos recentes têm avaliado se dados similares podem ser obtidos de forma não invasiva através do ECO de estresse diastólico.²⁶ A aquisição de informações durante o esforço pode desmascarar disfunções sistólicas e diastólicas. Os parâmetros mais frequentemente estudados são a relação E/e' e a velocidade de pico da RT, indicando aumentos na Pcap e na PsAP, respectivamente. A Associação Europeia de Imagem Cardiovascular e a Sociedade Americana de Ecocardiograma recomendam um protocolo estagiado, de preferência em bicicleta semissupina, até o paciente atingir a frequência cardíaca máxima prevista ou desenvolver sintomas limitantes. O exame deve ser considerado anormal se a relação E/e' no pico do estresse for ≥ 15 , com ou sem a velocidade da RT $> 3,4$ m/s. É importante lembrar que o aumento isolado da velocidade da RT não deve ser usado para diagnóstico de ICfEP, pois pode representar simplesmente uma resposta hiperdinâmica normal ao esforço, causada pelo hiperfluxo pulmonar, mesmo na ausência de disfunção diastólica.²⁷⁻²⁹

Na presença de resultados inconclusivos, devemos considerar a realização do teste de estresse invasivo, com medida da Pcap em repouso e no esforço (algoritmo descrito na Figura 1).

Cenários especiais

Nos pacientes em ritmo de FA, a determinação do padrão da função diastólica fica comprometida, visto a ausência da onda A. Porém, é possível estimar as pressões de enchimento através da relação E/e', também lançando mão de outras ferramentas. Nos casos de pressões de

enchimento elevadas, encontraremos uma redução no tempo de desaceleração (TD) da onda E e no tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV).

Nos pacientes com hipertensão pulmonar e que desenvolvem sobrecarga do VD, geralmente temos uma alteração na interdependência ventricular, com movimento paradoxal do septo. Nesses casos, devemos usar a velocidade apenas do anel mitral lateral, pois o anel septal terá sua velocidade reduzida.

Outra situação comum, em especial na população idosa, é a calcificação do anel mitral, o que reduz consideravelmente a velocidade da onda e', superestimando a relação E/e'. Nesses casos, devemos nos deter ao padrão E/A ao Doppler pulsátil e ao TRIV e não utilizar a relação E/e'.^{30,31}

Conclusões

O diagnóstico de ICfEP não é simples, e a interação entre o clínico e o ecocardiografista é fundamental. A responsabilidade do examinador é grande, podendo já triar alguns pacientes no cenário ambulatorial, identificando fenótipos de maior risco. Aspectos muito típicos na imagem podem abreviar o diagnóstico, porém, na maior parte dos casos, a suspeita clínica será levantada em um laudo detalhado. Há controvérsias sobre os melhores índices para obtenção não invasiva das pressões de enchimento do VE, muitas vezes testados em cenários diferentes e com objetivos diversos. A utilização adequada de cada marcador discutido, respeitando suas limitações, será de grande valia para o clínico seguir em sua busca etiológica.

Contribuição dos autores

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garcia MI

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
- Almeida Junior GL, Xavier SS, Garcia MI, Clausell N. Hemodynamic Assessment in Heart Failure: Role of Physical Examination and Noninvasive Methods. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):e15-21. doi: 10.1590/s0066-782x2012000100020.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

4. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2013;128(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
5. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
6. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-1212. doi: 10.36660/abc.20210367.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Garcia MI. Repensando a Definição de Insuficiência Cardíaca Baseada na Fração de Ejeção: Reflexões com Impacto na Terapêutica. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2022;2(1):76-79.
9. Nagueh SF. Non-invasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):38-48. doi: 10.1002/ehf.971.
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60. doi: 10.1093/ehjci/ehw082.
11. Thavandiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, Seicean S, Landers SH, Gorodeski EZ, et al. Prediction of 30-day Heart Failure-specific Readmission Risk by Echocardiographic Parameters. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):335-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.025.
12. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.
13. Almeida P, Rodrigues J, Lourenço P, Maciel MJ, Bettencourt P. Left Atrial Volume Index is Critical for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(6):304-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000651.
14. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkienė J, Coats AJS, et al. Right Heart Dysfunction and Failure in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Management. Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16-37. doi: 10.1002/ehf.1029.
15. Rudski LG, Lai WW, Afzalalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a Registered Branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
16. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9. doi: 10.1056/NEJMoa032566.
17. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure with Normal Ejection Fraction: A Comparative Doppler-conductance Catheterization Study. *Circulation*. 2007;116(6):637-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661983.
18. Dokainish H, Nguyen JS, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J, et al. Do Additional Echocardiographic Variables Increase the Accuracy of E/e' for Predicting Left Ventricular Filling Pressure in Normal Ejection Fraction? An Echocardiographic and Invasive Hemodynamic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):156-61. doi: 10.1016/j.echo.2009.11.015.
19. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002530. doi: 10.1161/JAHA.115.002530.
20. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease Insights into the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
21. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac Structure and Ventricular-vascular Function in Persons with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982-990.
22. Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain Using Two-dimensional Speckle-tracking Echocardiography is Both Sensitive and Specific for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353.
23. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
24. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The Invasive Cardiopulmonary Exercise Test. *Circulation*. 2013;127(10):1157-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463.
25. Givertz MM, Fang JC, Sorajja P, Dimas V, Forfia PR, Kapur NK, et al. Executive Summary of the SCAI/HFSA Clinical Expert Consensus Document on the Use of Invasive Hemodynamics for the Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease. *J Card Fail*. 2017;23(6):487-91. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.013.
26. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
27. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1191-229. doi: 10.1093/ehjci/ehw190.
28. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, Verheyen N, Meinitzer A, Radhakrishnan AK, et al. Diastolic Stress Test Echocardiography in Patients with Suspected Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pilot Study. *ESC Heart Fail*. 2019;6(1):146-53. doi: 10.1002/ehf2.12375.
29. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):e006547. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
30. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1451-64. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.037.
31. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiyab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1937-48. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.058.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Escores Diagnósticos na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Diagnostic Scores in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes-Silva^{1,2}

Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico por Imagem,² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

O diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) pode ser desafiador e escores diagnósticos têm sido propostos para auxiliar no manejo diagnóstico. Este artigo revisa esses escores e fornece *insights* sobre seu papel e interpretação na prática clínica. Até o momento, dois escores foram validados para o diagnóstico de ICFEP. O H2FPEF inclui dados clínicos – obesidade, hipertensão, fibrilação atrial, idade – e ecocardiográficos – hipertensão pulmonar e relação E/e'. O HFA-PEFF usa múltiplos parâmetros ecocardiográficos em anormalidades cardíacas estruturais e funcionais, e requer níveis sanguíneos de peptídeo natriurético. A acurácia do escore H2FPEF parece ser superior ao escore HFA-PEFF para identificar pacientes com pressão capilar pulmonar elevada em repouso ou durante o exercício, mas a definição padrão-ouro de ICFEP ainda é motivo de debate. Uma pontuação alta em qualquer dos dois escores tem alto valor preditivo positivo, e os escores são mais úteis quando há suspeita clínica de ICFEP, mas o diagnóstico é incerto.

Introdução

O diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) pode ser difícil. Na definição universal de insuficiência cardíaca (IC),¹ a IC é uma síndrome com sinais/sintomas causados por anormalidades estruturais/funcionais cardíacas, corroborados por peptídeos natriuréticos elevados ou evidência objetiva de congestão sistêmica/pulmonar em um método de imagem ou aferição hemodinâmica.¹ Em um paciente com franca congestão e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 50\%$, geralmente é fácil diagnosticar ICFEP. No entanto, o diagnóstico torna-se difícil quando os sinais/sintomas não são típicos, como em pacientes ambulatoriais com dispneia de esforço, particularmente na presença de comorbidades. Nos últimos anos, duas abordagens foram

propostas e validadas para o diagnóstico de HFpEF, podendo ajudar o médico a tomar decisões nos casos duvidosos. Este artigo revisa essas abordagens para fornecer *insights* sobre seu papel e interpretação na prática clínica.

O escore H2FPEF

O escore H2FPEF foi desenvolvido por Reddy et al.² na Clínica Mayo em Rochester, EUA. Os autores utilizaram dados de 414 pacientes consecutivos submetidos a um teste de esforço em cicloergômetro na posição supina com cateterismo hemodinâmico simultâneo para investigar dispneia de causa desconhecida.² Eles definiram ICFEP pela presença de pressão de capilar pulmonar (PCP) elevada em repouso (≥ 15 mm Hg) ou durante o exercício (≥ 25 mmHg). Pacientes sem evidência de causa cardíaca para dispneia após avaliação clínica exaustiva e que apresentaram pressões normais em repouso e durante o exercício foram classificados como tendo dispneia não cardíaca.

A partir dos resultados, eles construíram um escore utilizando seis parâmetros: obesidade, hipertensão, fibrilação atrial, idade, hipertensão pulmonar e pressões elevadas de enchimento – as duas últimas medidas no ecocardiograma (Tabela 1).² Cada parâmetro recebe uma pontuação de acordo

Tabela 1 – Itens do escore H2FPEF2

	Parâmetro	Característica	Pontos
H ₂	Obeso (Heavy)	IMC > 30 kg/m ²	2
	Hipertensão	≥ 2 medicamentos anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação atrial	Persistente ou paroxística	3
P	Hipertensão Pulmonar	PSAP > 35 mmHg*	1
E	Idoso (Elderly)	Idade > 60 anos	1
F	Pressões de enchimento (Filling pressures)	E/e' >9 *	1
Escore H2FPEF			Soma (0-9)
Interpretação			0-1: Baixa probabilidade (ICFEP improvável) 2-5: Probabilidade intermediária 6-9: Alta probabilidade (provavelmente ICFEP)

IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Medido no ecocardiograma.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca Diastólica; Diagnóstico; Pacientes.

Correspondência: Miguel Morita Fernandes-Silva •

Departamento de Clínica Médica – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Rua General Carneiro, 181, 10º andar. CEP 80060-900, Alto da Glória, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 08/09/2022, revisado em 24/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220057>

com a presença do respectivo critério. O escore H2FPEF final é calculado pela soma dos pontos, que indica baixa probabilidade (< 2 pontos), probabilidade intermediária (2-5 pontos) ou alta probabilidade (> 5 pontos) da ICfEP.

O escore HFA-PEFF

Um consenso da Associação de Insuficiência Cardíaca (HFA) da Sociedade Europeia de Cardiologia propôs um algoritmo de quatro etapas para o diagnóstico de ICfEP: passo 1 (P) – avaliação pré-teste; passo 2 (E) – escore ecocardiográfico e de peptídeos natriuréticos para ICfEP; passo 3 (F1) – teste funcional; e passo 4 (F2) – etiologia final. No passo 2 (E), os autores propuseram o escore HFA-PEFF, que foi baseado nas medidas ecocardiográficas e níveis de peptídeos natriuréticos. Os critérios ecocardiográficos refletem recomendações de consenso para o diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo com pontos de corte específicos.^{3,4} O escore HFA-PEFF tem três domínios: funcional, morfológico e biomarcador (Tabela 2). Para cada domínio, pode-se marcar no máximo dois pontos – dois pontos quando critérios maiores são preenchidos; um ponto quando são preenchidos critérios menores, mas nenhum critério maior; e nenhum ponto se nenhum critério (maior ou menor) for preenchido. O escore HFA-PEFF resulta da soma dos pontos em cada domínio, os quais guiam o próximo passo no algoritmo. Uma pontuação inferior a dois pontos indica que o diagnóstico de ICfEP é improvável, e um diagnóstico alternativo deve ser considerado, enquanto uma pontuação acima de quatro pontos é considerada diagnóstica de ICfEP. Pacientes com pontuação intermediária (2-4 pontos) precisam de uma avaliação adicional, sendo proposto um teste de estresse diastólico como um próximo passo (passo 3, teste funcional).³

Desempenho dos escores H2FPEF e HFA-PEFF para o diagnóstico de ICfEP

A performance dos testes diagnósticos pode ser avaliada por sua sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, juntamente com seu desempenho em discriminação e calibração. A discriminação de um modelo reflete sua capacidade de distinguir entre indivíduos com e sem a doença, e é medida pela área sob a curva ROC (AUC). A calibração do modelo reflete o quão próximas as probabilidades previstas estão dos resultados reais. Para estimar o desempenho de um escore diagnóstico na prática clínica, o escore deve ser validado externamente – ou seja, discriminação e calibração devem ser medidas em uma amostra que não foi utilizada para construir o escore.

Ambos os escores H2FPEF e HFA-PEFF foram validados externamente em diferentes populações, como pacientes com dispneia de causa indeterminada ou recém-hospitalizados por IC. No geral, eles mostraram boa discriminação, com uma AUC estimada consistentemente acima de 0,80 (Tabela 3). Os escores também apresentaram boa calibração do modelo, com probabilidades previstas semelhantes às probabilidades observadas (Hosmer-Lemeshow bondade-de-ajuste p valores acima de 0,05).

Comparação entre os escores de H2FPEF e HFA-PEFF

O escore HFA-PEFF requer a aferição de peptídeos natriuréticos e um grande número de parâmetros ecocardiográficos em comparação ao escore H2FPEF (Tabela 4). Isso limita o uso do escore HFA-PEFF às situações em que dispomos dos recursos necessários para calculá-lo.

O que pode complicar ainda mais o uso dos escores na prática clínica é que muitas vezes eles discordam entre si. Quase dois quintos (28 a 41%) dos pacientes têm estimativas

Tabela 2 - Itens do escore HFA-PEFF³

Domínio	Crítérios maiores (2 pontos)	Crítérios menores (1 ponto)	Pontuação (Máximo 2 pontos por domínio)
Funcional	e' septal < 7 e' lateral < 10 E/e (médio) ≥ 15 Velocidade RT > 2,8 m/s (PSAP > 35 mmHg)	E/e (médio) 9-14 GLS < 16%	
Morfológico	IVAE > 34 mL/m ² ou IMVE > 149/122 g/m ² (h/m) e ERP > 0,42	IVAE 29 - 34 mL/m ² IMVE > 115/95 g/m ² (h/m) ERP > 0,42 PP ≥ 12 mm	
Biomarcador (Ritmo Sinusal)	NT-proBNP > 220 pg/mL BNP > 80 pg/mL	NT-proBNP 125 - 220 pg/mL BNP 35 - 80 pg/mL	
Biomarcador (fibrilação atrial)	NT-proBNP > 660 pg/mL BNP > 240 pg/mL	NT-proBNP 365 - 660 pg/mL BNP 105 - 240 pg/mL	
Escore HFA-PEFF	Soma (0-6)		
Interpretação	0-1: Baixa probabilidade (ICfEP improvável) 2-4: Probabilidade intermediária 5-6: Alta probabilidade (diagnóstico de ICfEP)		

RT: regurgitação tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; IVAE: índice de volume atrial esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; h: homens; m: mulheres; ERP: espessura relativa da parede; PP: espessura da parede ventricular esquerda; GLS: strain longitudinal global; BNP: Peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: Peptídeo natriurético do tipo B N-terminal; ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Tabela 3 – Pontuação diagnóstica para insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada

Autor, ano de publicação	País	População	N	Acurácia (AUC [intervalo de confiança de 95%])	Diagnóstico de IC FEP "Padrão Ouro"
Reddy et al. 2018 ^{2*}	Estados Unidos	Pacientes com dispneia de origem indeterminada	100	H2FPEF: 0,886 [0,789-0,941]	PCP elevada em repouso (≥ 15 mmHg) ou durante o exercício (≥ 25 mmHg)
Sepehrvand et al. 2019 ⁸	Canadá	Pacientes em risco para IC com FEVE $\geq 50\%$, IC FEP conhecida e controles saudáveis pareados por idade e sexo	424	H2FPEF: 0,80 [0,75-0,84]	Consenso clínico de dois especialistas em IC.
Aizpurua et al. 2020 ⁹	Holanda e Estados Unidos	Pacientes com suspeita de IC FEP no ambulatório	270	HFA-PEFF: 0,90 [0,84-0,96]	Consenso clínico de dois especialistas em IC.
Ouwerkerk et al. 2020 ¹⁰	Cingapura	Adultos asiáticos com diagnóstico clínico de IC FEP vs controles hipertensivos§	506	H2FPEF: 0,822 [0,788-0,857] HFA-PEFF: 0,821 [0,784-0,821]	Diagnóstico clínico de IC por um especialista.
Wijk et al., 2020 ⁵	Países Baixos	Pacientes com suspeita de IC FEP no ambulatório	363	H2FPEF: 0,77 [0,71-0,83] HFA-PEFF: 0,88 [0,82-0,93] ‡	Consenso clínico de dois especialistas em IC.
Tada et al., 2021 ¹¹	Japão	Pacientes recentemente hospitalizados por IC FEP vs pacientes sem IC FEP encaminhados para eco por dispneia	372	H2FPEF: 0,89 [0,86-0,93] HFA-PEFF: 0,82 [0,78-0,86] ‡	Diagnóstico clínico de IC aguda segundo critérios de Framingham por dois cardiologistas experientes.
Parcha et al., 2021 ¹²	Vários países	Pacientes com IC FEP incluídos nos ensaios TOPCAT e RELAX vs participantes da coorte ARIC com dispneia de origem indeterminada da coorte pareados por idade, sexo e raça	934	H2FPEF: 0,838 HFA-PEFF: 0,800	Inclusão em ensaios de IC FEP.
Churchill et al., 2021 ¹³	Estados Unidos	Pacientes com dispneia de origem indeterminada	156	H2FPEF: 0,74 [0,66-0,81] HFA-PEFF: 0,73 [0,65-0, 81]	PCP elevada em repouso (≥ 15 mmHg) ou durante o exercício (≥ 25 mmHg) juntamente com uma inclinação PCP/débito cardíaco $> 2,0$ mmHg. L ⁻¹ .min ⁻¹
Reddy et al., 2022 ⁶	Estados Unidos, Holanda, Dinamarca e Austrália	Pacientes com dispneia de origem indeterminada	485	H2FPEF: 0,845 [0,810-0,875] HFA-PEFF: 0,710 [0,659-0,756]†	PCP elevada em repouso (≥ 15 mmHg) ou durante o exercício (≥ 25 mmHg)

PCP: pressão capilar pulmonar; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC FEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *A partir do subconjunto de dados de teste para validação externa na publicação original de pontuação. † p para comparação AUC entre os dois escores $< 0,001$. ‡ p para comparação AUC entre os dois escores $< 0,01$. § O estudo relatou validação para as duas coortes, mas somente uma está sendo apresentada aqui.

discordantes da probabilidade de HFPEF de H2FPEF e HFA-PEFF.⁵⁻⁷ Estudos compararam a acurácia entre os dois escores com diferentes achados. Enquanto dois estudos mostraram poder discriminatório superior com o escore de H2FPEF, outros dois mostraram que eles são semelhantes, e um apresentou AUC superior com o escore HFA-PEFF (Tabela 3). Essas discrepâncias provavelmente resultam de

diferenças metodológicas, tamanho da amostra, falta de grupo controle adequado e critérios para definir o IC FEP como “padrão-ouro” (veja abaixo).

Quando a definição hemodinâmica de IC FEP foi usada – ou seja, aumento do PCP em repouso ou durante o exercício, o H2FPEF pareceu ter melhor desempenho, enquanto o HFA-PEFF teve taxas mais elevadas de falso negativo. Por

Tabela 4 – Características dos escores H2FPEF e HFA-PEFF

Característica	Pontuação do H2FPEF	Pontuação de HFA-PEFF
Definição “padrão-ouro” de IC na construção do escore	Teste hemodinâmico invasivo	Consenso de especialistas
Número de parâmetros	6	13
Variáveis ecocardiográficas	2	9
Exigência de peptídeos natriuréticos	Não	Sim

IC: insuficiência cardíaca.

exemplo, 25% dos pacientes com baixos escores de H2FPEF (0-1 pontos), mas 56% dos que tinham baixa pontuação pelo HFA-PEFF tinham ICfEP pela definição hemodinâmica.⁶ Por outro lado, quando ambos os escores eram elevados, 94% tinham ICfEP.

Ausência de padrão-ouro para o diagnóstico da ICfEP

A principal questão na validação dos escores diagnósticos é a falta de um “padrão-ouro” para o diagnóstico de HFpEF. Como a IC é uma síndrome, o diagnóstico conta com uma combinação de sinais, sintomas e múltiplos exames complementares. Embora isso argumente a favor de um consenso de especialistas para definir a HFpEF, isso também está sujeito à subjetividade e alta variabilidade inter-observador, particularmente nos casos equívocos, em que se espera que os escores sejam usados. Por outro lado, a definição de ICfEP pelo aumento das pressões de preenchimento em repouso ou durante o exercício é mais atraente, uma vez que as medidas invasivas são altamente reprodutíveis, e está fortemente ligada aos mecanismos subjacentes à fisiopatologia do ICfEP.⁶ Neste contexto, o teste de exercício hemodinâmico tem sido proposto como o método padrão-ouro para o diagnóstico de ICfEP, embora não tenha sido amplamente aceito.

Escores H2FPEF e HFA-PEFF no prognóstico da ICfEP

Embora os escores H2FPEF e HFA-PEFF tenham sido desenvolvidos para o diagnóstico de HFpEF, eles também estão associados a eventos relacionados a IC. A capacidade de prever a internação por IC, que é supostamente patognomônica de IC (pelo quadro de franca congestão), poderia indicar se o escore está detectando casos que irão evoluir para um diagnóstico inequívoco de IC. Na coorte norte americana *Atherosclerosis Risk in Communities*, ambos os escores estiveram diretamente associados ao aumento do risco de internação ou mortalidade por IC em indivíduos com dispneia de origem indeterminada.⁷ Notadamente, a incidência de eventos naqueles indivíduos com H2FPEF e/ou HFA-PEFF elevados foram semelhantes à dos pacientes com ICfEP previamente diagnosticado. Tal fato sugere que os escores ajudaram a identificar pacientes com ICfEP não diagnosticada ou com maior risco de desenvolver IC clínica no futuro.

Em pacientes com ICfEP estabelecida, ambos os escores também foram associados ao prognóstico, em que pacientes com escores elevados apresentaram risco mais alto de eventos relacionados à IC (Tabela 5).

Comentários finais e como usar os escores

O uso dos escores de diagnóstico na ICfEP é principalmente indicado quando há incerteza no diagnóstico. Os escores foram bem validados para pacientes com dispneia de origem indeterminada e suspeita de IC. Por isso, não devem ser aplicados a pacientes assintomáticos, com sintomas com causa alternativa ou quando o diagnóstico de IC é inequívoco.

Na prática, podemos interpretar uma pontuação elevada de um dos escores (H2FPEF > 5 ou HFA-PEFF > 4) como altamente sugestiva de um diagnóstico final de ICfEP, enquanto uma baixa pontuação (H2FPEF e HFA-PEFF > 2) para ambos os escores praticamente exclui ICfEP. No entanto, uma baixa pontuação de apenas um algoritmo tem maior chance de ser falso negativo, particularmente para o HFA-PEFF. Por exemplo, um paciente com baixo escore de HFA-PEFF e alta suspeita clínica de ICfEP justificaria uma investigação mais aprofundada.

Comparado com o escore HFA-PEFF, o H2FPEF usa uma abordagem mais simples e parece ter melhor acurácia para detectar ICfEP definida pelos critérios hemodinâmicos. Embora isso possa sugerir uma preferência pelo escore H2FPEF, o diagnóstico de ICfEP não tem um padrão-ouro contra o qual deva ser validado. A definição de ICfEP está evoluindo e os resultados de ensaios clínicos positivos recentes nesta população poderão orientar o desenvolvimento de critérios diagnósticos mais definitivos que ajudarão a encontrar pacientes que se beneficiarão de intervenções que mudem seu prognóstico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Fernandes-Silva MM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

Tabela 5 – Associação entre pontuações para ICPEP e prognóstico

Autor, ano de publicação	Desenho	Amostra	N	Critérios do escore (vs comparador)	Resultados*
Myhre et al. 2019 ¹⁴	Coorte (de um ensaio clínico)	Pacientes com ICPEP do estudo TOPCAT	362	H2FPEF para cada 1 ponto de aumento	HR: 1,12 (1,02-1,23) para desfecho composto de mortalidade cardiovascular, internação por IC ou parada cardíaca abortada
Selvaraj et al., 2020 ⁷	Coorte	Dispneia de origem indeterminada	641	H2FPEF ≥ 5 (vs indivíduos assintomáticos) HFA-PEFF ≥ 4 (vs indivíduos assintomáticos)	HR: 2,38 (1,80-3,16); HR: 2,67 (2,11-3,38) para o desfecho composto de mortalidade por todas as causas e internação por IC
Sotomi et al. 2021 ¹⁵	Coorte	Pacientes hospitalizados por ICPEP	804	HFA-PEFF 6 (vs 2 a 5) na alta	HR ajustado: 1,45 (1,10 – 1,90) para reinternação por IC e morte por todas as causas
Verbrugge et al. 2021 ¹⁶	Coorte	Pacientes hospitalizados do ICPEP	443	HFA-PEFF – a cada 1 ponto de aumento HF2FPEF – a cada aumento de 10% de probabilidade	HR ajustado: 1,19 (1,04 – 1,38) e 1,17 (1,05 – 1,33) para reinternação e morte por todas as causas
Sun et al. 2021 ¹⁷	Coorte	Pacientes hospitalizados do ICPEP	358	HFA-PEFF ≥ 5 (vs ≤ 2)	HR ajustado: 5,29 (1,24-22,59) para morte por todas as causas
Sun et al., 2021 ¹⁸	Coorte Retrospectiva	Pacientes hospitalizados do ICPEP	476	H2FPEF ≥ 6 (vs <2)	HR ajustado: 6,35 (1,48-27,22) para mortalidade por todas as causas HR ajustado: 2,06 (1,35-3,14) para reinternação
Hwang et al., 2021 ¹⁹	Coorte Retrospectiva	Pacientes hospitalizados do ICPEP	1105	H2FPEF ≥ 6 (vs <2)	HR ajustado: 1,29 (1,06-1,59) para o desfecho composto de reinternação por IC e morte por todas as causas
Suzuki et al. 2010 ²⁰	Coorte	Pacientes com pelo menos um fator de risco cardiovascular	356	H2FPEF para cada 1 ponto de aumento	HR ajustado: 1,91 (1,46-2,50) para desfecho composto de internação por IC e mortalidade cardiovascular
Seoudy et al. 2022 ²¹	Coorte	Pós-TAVI com FE preservada	570	H2FPEF ≥ 6 (vs <5)	HR ajustado: 2,70 (1,70-4,28) para desfecho composto de internação por IC e mortalidade por todas as causas
Egashira et al. 2022 ²²	Coorte	Pacientes hospitalizados por ICPEP	502	HFA-PEF ≥ 5 (vs 2 a 4)	HR ajustado: 1,66 (1,11 – 2,50) para reinternação por IC

* Dados apresentados como hazard ratio (Intervalo de confiança de 95%). HR: Hazard ratio; ICPEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; TAVI: implante percutâneo de válvula aórtica; FE: fração de ejeção; IC: insuficiência cardíaca.

Referências

- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80. doi: 10.1002/ehf.2115.
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Wijk SS, Barandiarán Aizpurua A, Brunner-La Rocca HP, Henkens MTHM, Weerts J, Knackstedt C, et al. The HFA-PEFF and H2 FPEF Scores Largely Disagree in Classifying Patients with Suspected Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):838-40. doi: 10.1002/ehf.2019.
- Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol.* 2022;7(9):891-9. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1916.
- Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, et al. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community. *JACC Heart Fail.* 2020;8(8):640-53. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.013.

8. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, et al. External Validation of the H2F-PEF Model in Diagnosing Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019 May 14;139(20):2377-9.
9. Aizpurua AB, Wijk SS, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF Score for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):413-21. doi: 10.1002/ehf2.1614.
10. Ouwerkerk W, Tromp J, Jin X, Jaufeerally F, Yeo PSD, Leong KTG, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Diagnostic Scores in an Asian Population. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1737-9. doi: 10.1002/ehf2.1851.
11. Tada A, Nagai T, Omote K, Iwano H, Tsujinaga S, Kamiya K, 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. *Int J Cardiol*. 2021;342:43-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.001.
12. Parcha V, Malla G, Kalra R, Patel N, Wijk SS, Pandey A, et al. Diagnostic and Prognostic Implications of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Scoring Systems. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2089-102. doi: 10.1002/ehf2.13288.
13. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, et al. Evaluation of 2 Existing Diagnostic Scores for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Against a Comprehensively Phenotyped Cohort. *Circulation*. 2021;143(3):289-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050757.
14. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, et al. Application of the H2 FPEF Score to a Global Clinical Trial of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1288-91. doi: 10.1002/ehf2.1542.
15. Sotomi Y, Iwakura K, Hikoso S, Inoue K, Onishi T, Okada M, et al. Prognostic Significance of the HFA-PEFF Score in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):2154-64. doi: 10.1002/ehf2.13302.
16. Verbrugge FH, Reddy YNV, Sorimachi H, Omote K, Carter RE, Borlaug BA. Diagnostic Scores Predict Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):954-963. doi: 10.1002/ehf2.12142.
17. Sun Y, Si J, Li J, Dai M, King E, Zhang X, et al. Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:656536. doi: 10.3389/fcvm.2021.656536.
18. Sun Y, Wang N, Li X, Zhang Y, Yang J, Tse G, et al. Predictive Value of H2 FPEF Score in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1244-52. doi: 10.1002/ehf2.13187.
19. Hwang IC, Cho GY, Choi HM, Yoon YE, Park JJ, Park JB, et al. H2FPEF Score Reflects the Left Atrial Strain and Predicts Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2021;27(2):198-207. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.09.474.
20. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, Sueta D, Yamamoto M, Ishii M, et al. H2 FPEF Score for Predicting Future Heart Failure in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):65-74. doi: 10.1002/ehf2.12570.
21. Seoudy H, von Eberstein M, Frank J, Thomann M, Puehler T, Lutter G, et al. HFA-PEFF Score: Prognosis in Patients with Preserved Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1071-9. doi: 10.1002/ehf2.13774.
22. Egashira K, Sueta D, Komorita T, Yamamoto E, Usuku H, Tokitsu T, et al. HFA-PEFF Scores: Prognostic Value in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):96-108. doi: 10.3904/kjim.2021.272.



O Papel dos Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

The Role of Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Humberto Villacorta¹ e Alan S. Maisel²

Programa de Pós-Graduação em Ciência Cardiovascular, Universidade Federal Fluminense, ¹ Niterói, RJ – Brasil

Divisão de Medicina Cardiovascular, Universidade da Califórnia em San Diego, ² La Jolla, San Diego – Califórnia

Introdução

Um grande número de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresenta fração de ejeção preservada (FEp) do ventrículo esquerdo (VE)¹ ou função sistólica ligeiramente reduzida. Embora recomendações específicas de corte estejam em constante evolução, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) propôs recentemente o termo IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr) para valores entre 40%-49% e ICFEp para FE $\geq$ 50%.² Anteriormente, utilizavam-se diferentes cortes nos estudos de ICFEp, variando de 40% a 55%. Além disso, há uma sobreposição significativa entre ICFEp e ICFElr. Portanto, consideramo-las conjuntamente neste capítulo.

A ICFEp está associada a muitas comorbidades e apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade, tanto em coortes ambulatoriais quanto em coortes hospitalares.³⁻⁵ A ICFEp é uma síndrome heterogênea com diversas etiologias e fenótipos, e diferentes vias fisiopatológicas, que não são bem compreendidas.^{6,7} Os biomarcadores circulantes podem representar ferramentas importantes para auxiliar no diagnóstico e prognóstico dessa condição.^{8,9}

Nesta revisão, discutimos o papel dos biomarcadores que refletem diferentes vias patológicas na ICFEp, dedicando-se maior atenção aos biomarcadores de estiramento e lesão miocárdica, tais como os peptídeos natriuréticos (PNs) e a troponina. Adicionalmente, abordamos o papel de biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo, fibrose e disfunção vascular.

Peptídeos natriuréticos

Os PNs são hormônios endógenos com diversos efeitos hemodinâmicos, renais e neuro-hormonais. Eles são considerados biomarcadores padrão-ouro na IC e são secretados quase que exclusivamente pelo coração. Embora

o papel dos PNs tenha sido mais amplamente demonstrado em pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFEr), seu valor clínico foi demonstrado em todo o espectro da FE.¹⁰⁻¹² Entretanto, as concentrações são, em média, menores em pacientes com ICFEp do que naqueles com ICFEr.^{13,14} Não obstante, não existe um corte específico para diferenciar ICFEp de ICFEr, em virtude de considerável sobreposição.¹⁴

A liberação de PNs deve-se principalmente ao estresse da parede miocárdica, levando à elevação da pressão de enchimento do VE (Figura 1). Os PNs de maior importância clínica são o PN tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do pró-hormônio do BNP (NT-proBNP). Outros PNs, como o PN atrial (ANP), o fragmento N-terminal do pró-hormônio do ANP e o PN tipo C (CNP), embora de importância em termos de fisiopatologia, não têm sido utilizados na prática clínica devido à complexa logística para realizar suas medições.

Diagnóstico da ICFEp

O papel dos PNs no diagnóstico de IC, incluindo a ICFEp, foi analisado em vários relatos, tanto em cenário agudo como crônico.^{1,13,15-21} Villacorta et al.¹³ e Maisel et al.,¹⁵ em estudos iniciais em cenários agudos com BNP,^{13,15} e Januzzi et al., com NT-proBNP,¹⁶ demonstraram boa precisão no diagnóstico da IC em todo o espectro da FE. Mais recentemente, Januzzi et al. confirmaram os resultados para o NT-proBNP no estudo ICON-RELOADED.¹⁷ Nesse estudo, 41,3% dos pacientes com diagnóstico de IC aguda apresentavam FE do VE 50%. O valor

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Biomarcadores.

Correspondência: Humberto Villacorta •

Universidade Federal Fluminense - Rua Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: villacortahumberto@gmail.com

Artigo recebido em 15/08/2022, revisado em 03/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220058>

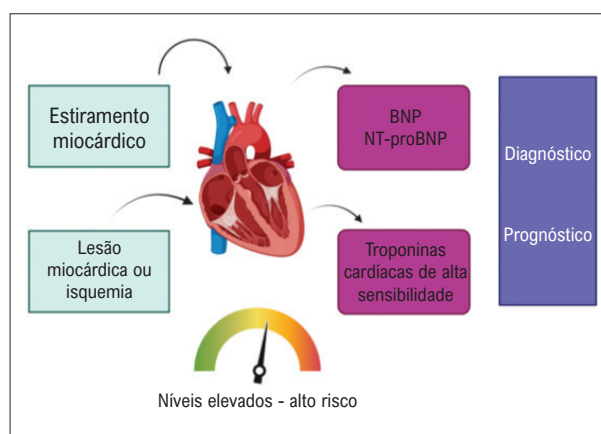


Figura 1 – Biomarcadores cardíacos padrão na ICFEp: NT-proBNP e troponinas cardíacas de alta sensibilidade. NT-proBNP: fragmento N-terminal do pró-hormônio dos peptídeos natriuréticos tipo B

preditivo negativo para o NT-proBNP foi excelente, próximo a 98%. No cenário não agudo, Tschöpe et al., em um estudo com 68 pacientes com disfunção diastólica, constataram que os níveis do NT-proBNP eram significativamente elevados em comparação aos dos controles saudáveis e se correlacionavam bem com as medições invasivas das pressões de enchimento do VE.¹⁹ Jorge et al., em um estudo populacional, descobriram que níveis de BNP <42 pg/mL apresentavam sensibilidade de 92% e valor preditivo negativo de 99% para o diagnóstico de IC, independentemente da FE. Nesse estudo, 59% da população com IC apresentava ICfEp. Uma metanálise recente de 51 estudos constatou que os PNs têm um desempenho diagnóstico razoável na detecção da ICfEp em cenários não agudos, com área sob a curva (ASC) de 80%.²¹ A melhor utilidade desses marcadores foi excluir a disfunção diastólica ou a ICfEp, com um valor preditivo negativo de 85%. A especificidade e o valor preditivo positivo, no entanto, eram baixos (65% e 60%, respectivamente).

Em todos os estudos mencionados anteriormente, os pacientes com ICfEp apresentavam valores mais baixos que os pacientes com ICfEr. Uma possível explicação poderia ser uma associação mais consistente de PNs com o estresse da parede diastólica final, que é menor na ICfEp que na ICfEr.²²

Embora esteja comprovado que os PNs sejam uma boa ferramenta para o diagnóstico de ICfEp, há ressalvas. Os PNs são influenciados por muitos distúrbios cardíacos e não cardíacos, que parecem ser ainda mais importantes na ICfEp. Espera-se um aumento dos níveis de PNs na fibrilação atrial, em indivíduos idosos e naqueles com disfunção renal. Relata-se um aumento de 5 vezes do NT-proBNP em pacientes com ICfEp e fibrilação atrial, em comparação com aqueles em ritmo sinusal.²³ Em contrapartida, observam-se valores mais baixos em pacientes obesos.¹²

Todas essas características são comuns em pacientes com ICfEp, o que poderia explicar alguns resultados inesperados observados em alguns estudos. Por exemplo, Anjan et al. descobriram que 29% dos pacientes ambulatoriais sintomáticos com ICfEp e pressão capilar pulmonar elevada apresentavam valores “normais” de BNP (<100 pg/mL), sugerindo que um nível de BNP normal pode não excluir o diagnóstico de ICfEp.²⁴ Mais recentemente, Verbrugge et al. observaram resultados semelhantes.²⁵ Recorrendo à hemodinâmica invasiva, compararam retrospectivamente pacientes com ICfEp e valores elevados de NT-proBNP (≥ 125 pg/mL), ICfEp e NT-proBNP normal (<125 pg/mL) e um terceiro grupo controle com hemodinâmica normal. Os pacientes com ICfEp com níveis normais de PNs (37% da população com IC) comparados com o grupo com níveis elevados de PNs eram mais jovens, mais obesos e tinham menos doença cardíaca estrutural avaliada por ecocardiografia. A maior taxa de eventos foi observada no grupo com valores elevados de PNs, porém os pacientes com NT-proBNP normal ainda tinham um risco 2,7 vezes maior de mortalidade ou readmissão por IC em comparação com os controles. As limitações desse estudo foram a natureza retrospectiva e o fato de incluir pacientes encaminhados a um centro terciário para testes hemodinâmicos invasivos, possivelmente levando a um viés de referência.

Devido ao desempenho reduzido dos biomarcadores nos subgrupos de pacientes supracitados, alguns autores utilizam técnicas de aprendizagem de máquina, combinando variáveis clínicas com biomarcadores como variável contínua, no esforço de melhorar a precisão diagnóstica. Essa estratégia tem sido usada com sucesso no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio usando troponinas de alta sensibilidade²⁶ e no diagnóstico de embolia pulmonar usando D-dímero.²⁷ Recentemente, Lee et al. desenvolveram um modelo chamado CoDE-HF que utiliza técnicas de aprendizagem de máquina para superar as barreiras observadas em alguns subgrupos, devido à influência de variáveis clínicas no desempenho diagnóstico do NT-proBNP.²⁸ Eles combinaram o biomarcador com 10 variáveis clínicas. Esse instrumento incluiu e descartou a IC aguda com mais precisão do que qualquer abordagem que utilizasse somente os valores limite do NT-proBNP, tendo obtido resultados consistentes em todos os subgrupos.

A ICfEp é uma doença complexa cuja fisiopatologia é mal compreendida, sendo difícil estabelecer seu diagnóstico. Foram criados escores clínicos para simplificar a abordagem diagnóstica para o clínico. Os 2 escores mais utilizados são o H₂FPEF,²⁹ desenvolvido pela Clínica Mayo, e o HFA-PEFF, criado pela ESC.³⁰ Uma diferença importante entre esses 2 escores é que o H₂FPEF não inclui biomarcadores. Em contrapartida, o HFA-PEFF inclui PNs. Ambos são recomendados pelas principais diretrizes de IC, sem preferência de um em detrimento do outro.^{2,31,32} Na validação externa do H₂FPEF,³³ o escore teve desempenho inferior em pacientes que apresentavam dispneia. Diferentemente, o HFA-PEFF demonstrou boa precisão na coorte de validação.³⁴ Destaca-se que o domínio do biomarcador teve desempenho quase tão bom quanto o escore total (ASC 89% vs 90%, respectivamente). Entretanto, 3 dos 11 pacientes classificados na categoria de baixa probabilidade ainda apresentavam ICfEp, evidenciando a sensibilidade relativamente baixa do escore. Ainda não há comparação prospectiva entre os 2 escores. Neste sentido, foi realizado um único estudo caso-controle.³⁵ Nesse estudo, ambos os escores discriminaram os pacientes com ICfEp dos controles, mas o escore H₂FPEF apresentou ASC maior (84% vs 71%). A especificidade foi robusta para ambos os escores, mas a sensibilidade foi menor para o HFA-PEFF (taxa falso-negativo de 55% para escores de baixa probabilidade em comparação com 25% para o H₂FPEF). Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, devido à natureza retrospectiva do estudo.

Prognóstico de ICfEp

A vantagem dos PNs vai além de seu papel diagnóstico. Quanto maiores forem os valores, maiores serão as taxas de eventos. No cenário agudo, o NT-proBNP é considerado um forte preditor independente de mortalidade por todas as causas, como descrito no estudo de Lopuszynski et al., realizado em coorte hospitalizada com ICfEp.³⁶ Internação, alta e alterações relativas durante a internação conferem as mesmas informações de risco relativo tanto para ICfEp quanto para ICfEr.³⁷

Com relação à IC crônica, vários estudos mostraram que os PNs fornecem informações prognósticas robustas e independentes.³⁸⁻⁴¹ No Estudo I-PRESERVE, o NT-proBNP

surgiu como um dos mais fortes preditores de mortalidade por todas as causas ou hospitalização cardiovascular.³⁹ Houve um aumento linear contínuo na incidência do desfecho primário dos quartis mais baixos para os mais altos de NT-proBNP.⁴⁰ Uma recente análise de agrupamento não supervisionada baseada em uma ampla gama de biomarcadores descobriu que níveis mais altos de NT-proBNP identificam um subgrupo de pacientes com ICFeP (que também apresentam níveis mais elevados de troponinas cardíacas), que estão em maior risco de morte ou hospitalização por IC.⁴¹

Terapia guiada por peptídeos natriuréticos na ICFeP

Embora sugira-se que os PNs possam ser úteis na orientação da terapia em pacientes com ICFeP, poucos estudos abordaram essa questão em pacientes com ICFeP. Maeder et al.⁴² estudaram 123 pacientes com ICFeP (FE >45%), que foram sorteados para terapia médica padrão, foram titulados para reduzir os sintomas da classe II da NYHA ou também para reduzir o NT-proBNP abaixo do limiar de inclusão (400 ou 800 pg/mL, dependendo da idade). Diferentemente dos pacientes com ICFeR, os pacientes com ICFeP não se beneficiaram dessa estratégia. De fato, a terapia orientada por PNs tendeu a piorar os resultados aos 18 meses em pacientes com ICFeP. Brunner-La Roca et al.⁴³ confirmaram essa descoberta mais tarde em uma metanálise. Por outro lado, pacientes com a chamada FE “média”, agora denominada FELr, parecem ter os mesmos benefícios com a terapia orientada por PNs que pacientes com ICFeR. Rickenbach et al.,⁴⁴ utilizando-se de dados do ensaio TIME-CHF, demonstraram um benefício da terapia orientada por NT-proBNP em relação à sobrevida sem internação por IC na ICFeR e na ICFeLr, mas não na ICFeP.

Troponinas cardíacas de alta sensibilidade

Tradicionalmente utilizadas no diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, as troponinas cardíacas estão sendo cada vez mais detectadas na IC devido a melhorias na sensibilidade do diagnóstico. É conhecida como lesão miocárdica (aguda ou crônica).¹¹ Os valores de troponinas cardíacas na IC podem ser elevados em todo o espectro da FE, porém são mais altos na ICFeR em comparação com a ICFeP.⁴⁵ O aumento da troponina cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTn) discrimina um subgrupo de pacientes com ICFeP com dano miocárdico contínuo, maior estresse da parede ou microcirculação prejudicada, como evidenciado em estudo mecanicista realizado por Obokata et al.⁴⁶ Eles compararam 38 pacientes com ICFeP com 20 pacientes controle. Os pacientes com ICFeP tinham níveis mais altos de troponina em repouso, o que se correlacionou com maior pressão capilar pulmonar e piores velocidades de Doppler do tecido sistólico e diastólico. Além disso, as troponinas se correlacionaram com um maior grau de desajuste entre a oferta e a demanda de oxigênio.

A hs-cTn basal demonstrou prever a ICFeP em indivíduos idosos, especialmente naqueles sem hipertrofia do VE basal.⁴⁷ Houve aumento de 2,4 vezes da incidência de ICFeP em pacientes no terceiro tercil de troponina em comparação com pacientes no primeiro tercil. No cenário agudo, vários estudos mostraram papel prognóstico da hs-cTn medida na admissão ou na alta em pacientes internados com ICFeP descompensada.⁴⁸⁻⁵⁰

Tanto a hs-cTn T como a hs-cTn I são elevadas na ICFeP crônica e estão independentemente associadas a desfechos menos favoráveis.^{11,12,51} No estudo de Gohar et al.,⁵¹ o exame de hs-cTn T forneceu maior valor prognóstico adicional na ICFeP em comparação com a hs-cTn I e o NT-proBNP. Entretanto, a hs-cTn I estava mais estreitamente associada a desfechos compostos em homens com ICFeP.

Também foram estudadas as medições sucessivas de hs-cTn em pacientes com ICFeP. Em um subestudo do ensaio PARAGON-HF, os investigadores demonstraram redução da hs-cTn T com terapia sacubitril/valsartan em comparação com valsartan e, ainda, descobriram que os pacientes com diminuição da hs-cTn T da amostragem até 16 semanas, a um valor igual ou inferior ao valor mediano de 17 ng/L, posteriormente apresentavam menor risco do desfecho composto do que aqueles que apresentavam valores de hs-cTn T persistentemente elevados.⁵² Portanto, tanto as medições basais quanto as sucessivas medições de hs-cTn parecem ser úteis para prever eventos em pacientes com ICFeP. A figura 1 ilustra o estímulo à liberação de hs-cTn e seu papel na prática clínica da ICFeP.

Outros biomarcadores

Os PNs e as hs-cTns são biomarcadores cardíacos padrão e estabelecidos. Sua precisão no diagnóstico e prognóstico das condições cardiovasculares resulta, em grande parte, do fato de serem secretados quase que exclusivamente pelo coração. Entretanto, as doenças cardíacas têm repercussões sistêmicas e também são influenciadas pelas condições sistêmicas. Neste sentido, os biomarcadores sistêmicos têm um papel promissor na ICFeP, que são motivados por diferentes vias (Figura 2). Esses marcadores não são úteis para o diagnóstico, pois não são específicos para o coração, embora sejam importantes marcadores de prognóstico.

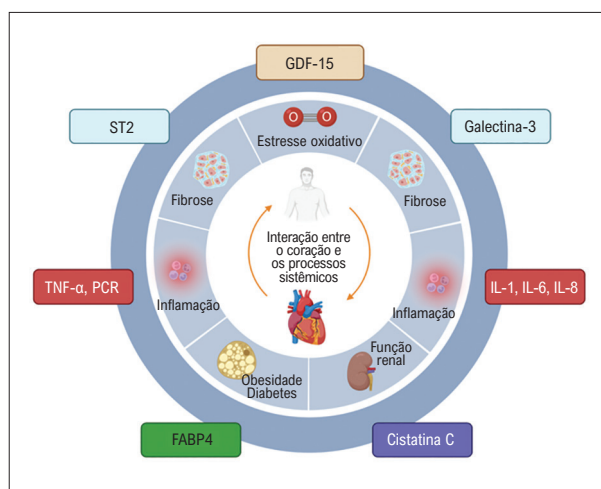


Figura 2 – Biomarcadores sistêmicos envolvidos na ICFeP, tratando da relação entre os processos sistêmicos e o coração. PCR: proteína C-reativa; FABP4: proteína 4 ligante de ácidos graxos; GDF-15: fator de crescimento e diferenciação celular-15; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IL: interleucina; ST2: supressão de tumorigenicidade 2; TNF: fator de necrose tumoral.

GDF-15

O fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15) é um membro da superfamília de citocinas do fator de crescimento transformador β , associado à inflamação e ao estresse oxidativo.⁵³ Tornou-se um marcador útil em muitas condições cardiovasculares, como doença arterial coronariana, fibrilação atrial e IC, além de doenças não cardiovasculares, como obesidade e COVID-19.⁵³ O GDF-15 é elevado em pacientes com ICfEp e fornece informações prognósticas adicionais sobre variáveis clínicas e biomarcadores tradicionais.^{54,55} Izumiya et al.⁵⁴ demonstraram uma associação positiva do GDF-15 com a classificação NYHA, e o BNP e GDF-15 prognosticaram eventos cardiovasculares consistentemente. Santhanakrishnan et al. também observaram resultados interessantes.⁵⁵ Eles compararam diferentes biomarcadores na ICfEr vs ICfEp e a relação entre si. O GDF-15 diferenciou claramente os casos de ICfEp dos controles saudáveis e a relação NT-proBNP/GDF-15 distinguiu entre ICfEr e ICfEp. Essa constatação é consistente com o importante papel da inflamação na ICfEp.

Muitos pacientes com ICfEp têm fibrilação atrial e demonstrou-se um papel importante do GDF-15 nesse cenário.⁵⁶⁻⁵⁸ O GDF-15 é o preditor mais contundente de hemorragia em pacientes com fibrilação atrial que tomam anticoagulantes.⁵⁶ O escore ABC (idade, biomarcador, histórico clínico) é um escore de risco baseado em biomarcador, desenvolvido para a previsão de AVC e hemorragia em pacientes com fibrilação atrial. O escore de hemorragia ABC⁵⁶ incorpora o GDF-15 e hs-cTns e o escore de AVC ABC⁵⁷ inclui PNs e hs-cTns. Ambos os escores ABC superaram os escores de risco tradicionais para fibrilação atrial (escore de hemorragia ABC e HAS-BLED, ASC 0,69 vs 0,62, respectivamente; escore de AVC ABC e CHADSVASC, ASC 0,67 vs 0,59, respectivamente).⁵⁸

Assim, o GDF-15 é um biomarcador promissor na ICfEp. Além do papel prognóstico, ele pode contribuir para a elucidação da fisiopatologia da ICfEp e para a identificação de terapias alvo específicas.

ST2

O receptor supressão de tumorigenicidade 2 (ST2) integra a família de receptores da interleucina 1 (IL-1), também conhecida como receptor tipo 1 semelhante à interleucina 1 (IL-1RL-1).⁵⁹ O ST2 é o receptor da interleucina-33 (IL-33), que exerce seus efeitos ao ligar-se ao receptor transmembrana ST2L isoforma, ancorado na membrana do miócito. A interação da IL-33 com o ST2L foi comprovada como cardioprotetora em modelos experimentais, reduzindo a fibrose miocárdica, a hipertrofia cardiomiocitária e a apoptose, além de melhorar a função miocárdica. Entretanto, o receptor ST2 solúvel (sST2) funciona como um receptor chamariz, o qual inibe a ligação do ST2L à IL-33. Por esta razão, o sST2 foi proposto como um marcador de hipertrofia cardíaca, fibrose e remodelação.⁵⁹

Na ICfEp, a liberação de ST2 pode estar relacionada ao estresse miocárdico e à pressão elevada de enchimento do VE, como demonstrado pela correlação direta dos níveis de ST2 com a carga diastólica medida com base na pressão diastólica final do VE.^{60,61} No estudo TIME-CHF foram medidos

os níveis circulantes de diferentes biomarcadores e os níveis sST2 foram maiores em pacientes com ICfEp em comparação com pacientes com ICfEr.⁴⁵ Em pacientes com dispnéia aguda com função sistólica do VE normal, o ST2 foi o único biomarcador a prever mortalidade.⁶² Esses resultados também foram observados no estudo de Manzano-Fernandes et al. na IC descompensada aguda, em que o valor prognóstico de ST2 na ICfEp foi comparável ao da ICfEr.⁶³ Esses achados sugerem que o ST2 pode ser um marcador de prognóstico válido na ICfEp, especialmente em cenário agudo.

Galectina-3

A Galectina-3 (Gal-3) também tem estado mecanisticamente envolvida no processo de inflamação cardiovascular e na fibrose.¹¹ No ensaio PARAMOUNT, a Gal-3 correlacionou-se com a gravidade da doença, como evidenciado pela correlação positiva com o NT-proBNP e a relação E/E' em pacientes com ICfEp.⁶⁴ Em um estudo com 592 pacientes, a Gal-3 foi um preditor mais categórico de mortalidade em pacientes com ICfEp em comparação com a ICfEr.⁶⁵ Além disso, as medições sucessivas de Gal-3 parecem ser valiosas. No ensaio ALDO-DHF, os incrementos de Gal-3 ao longo do tempo foram associados à mortalidade por todas as causas.⁶⁶ Finalmente, a Gal-3 pode prever o desenvolvimento de ICfEp em pacientes com comorbidades (de Boer 2013).⁶⁷

Marcadores inflamatórios

Níveis elevados de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e PCR, são frequentemente observados em pacientes com ICfEp.¹⁰ Os níveis circulantes de receptores de TNF- α (TNFR1 e TNFR2) estão associados à gravidade da disfunção diastólica e dos sintomas.¹⁰ Não obstante, atualmente há poucas evidências sobre seu papel prognóstico.

Proteína 4 ligante de ácidos graxos

As proteínas ligantes de ácidos graxos (FABPs) são chaperonas intracelulares de lipídios.¹² A FABP4, também conhecida como FABP adipócito ou aP2, desempenha um papel importante no desenvolvimento da obesidade, na resistência à insulina, no diabetes e na aterosclerose, e é associada à remodelação cardíaca e disfunção ventricular esquerda e direita.^{68,69} Em um subestudo do ensaio TOPCAT, associou-se a FABP4 ao risco de morte ou à admissão por IC na ICfEp, independentemente do escore de risco MAGGIC.⁷⁰ Recentemente, Harada et al. relataram que a sobrevida sem eventos foi significativamente reduzida em pacientes com ICfEp e FABP4 $\geq 43,5$ ng/mL.⁶⁹

Cistatina C

A cistatina C é secretada por células nucleadas a uma taxa constante, é filtrada e reabsorvida pelos glomérulos, posteriormente é completamente decomposta por túbulos renais intactos e fornece um método mais preciso para a medição da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).¹² O excesso de cistatina C pode promover fibrose miocárdica e hipertrofia ventricular e aumentar o volume atrial.¹² É um forte fator de risco para a ICfEp⁷¹ recém-estabelecida e está

Artigo de Revisão

associada à classificação desfavorável da NYHA, mesmo após ajustes da TFGe.⁷² Além disso, é um preditor independente de desfecho desfavorável em pacientes admitidos com ICfEp.⁷³ Na ICfEp crônica, os dados são menos contundentes. Em um estudo, verificou-se tendência para prever a morte ou admissão por IC, porém não significativa na análise multivariada.¹² A Tabela 1 fornece um resumo sobre o papel de biomarcadores importantes na ICfEp.

Futuros biomarcadores

MicroRNAs (miRNAs) circulantes

Oferecem um potencial atrativo como biomarcadores epigenéticos de doenças devido a sua estabilidade biológica e pronto acesso em biópsias líquidas.¹² Numerosos estudos clínicos de coorte revelaram perfis únicos de miRNAs em diferentes cenários de doenças, sugerindo sua utilidade como marcadores com aplicações diagnósticas e prognósticas. Em um estudo, um painel de 8 miRNAs relacionados à ICfEp foi indicado como valioso para a identificação de ICfEp.⁷⁴ Entretanto, não há consenso sobre quais miRNAs específicos poderiam servir melhor como biomarcadores da ICfEp. É necessário realizar mais pesquisas para entender seu papel na ICfEp (Figura 3).

Metabolômica

Pacientes com ICfEp têm um perfil metabólico específico em comparação com a ICfEr. Em um estudo exploratório,⁷⁵ pacientes com ICfEp recém-estabelecida tinham um padrão metabólico diverso em comparação com o de pacientes com ICfEr, refletindo possíveis diferenças nos mecanismos fisiopatológicos. Pacientes

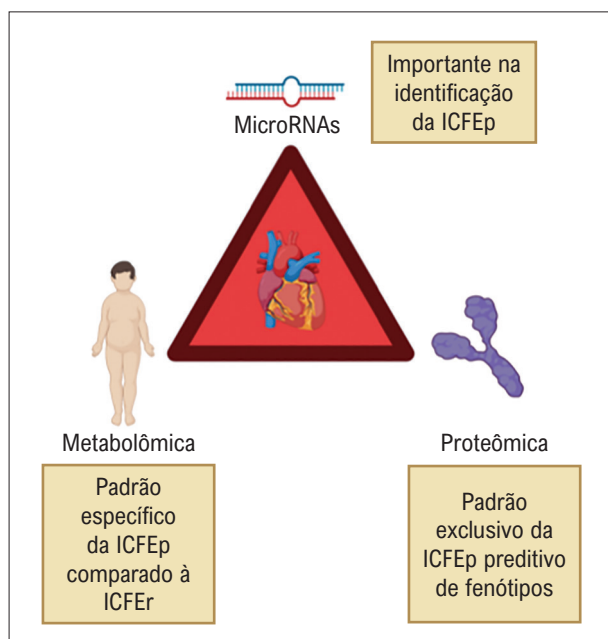


Figura 3 – Novos Biomarcadores na ICfEp. O papel desses novos biomarcadores na prática clínica ainda precisa ser validado, mas eles podem ser úteis na fenotipagem da ICfEp no futuro. ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICfEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

com ICfEp apresentavam elevada hidroxiprolina, refletindo fibrose, dimetilarginina simétrica elevada, indicando estresse oxidativo, e alanina, cistina e cinurenina elevadas, refletindo um estado de inflamação aumentado em comparação com pacientes com ICfEr. Pacientes com ICfEp também tinham níveis mais baixos de monofosfato de guanosina cíclico e monofosfato de

Tabela 1 – Resumo da fisiopatologia e possível papel dos diferentes biomarcadores na ICfEp

Biomarcadores	Mecanismo de ação	Papel na ICfEp
Peptídeos natriuréticos	Estiramento miocárdico; marcador de carga hemodinâmica	Diagnóstico e prognóstico
Troponinas cardíacas de alta sensibilidade	Liberadas por isquemia cardíaca ou estresse ou lesão miocárdica	Preditor de mortalidade e incidência de ICfEp; agrega valor prognóstico aos PNs
GDF-15	Inflamação, estresse oxidativo; secretado pelas citocinas	Fenotipagem de IC; é um preditor de mortalidade; a relação NT-proBNP/GDF-15 diferencia a ICfEp da ICfEr
ST2	Níveis elevados bloqueiam os efeitos favoráveis da IL-33, ao limitar a ativação da cascata desencadeada pela interação da IL-33/ST2L	Níveis elevados associados à fibrose cardíaca e remodelação e desfechos mais desfavoráveis
Galectina-3	Marcador de inflamação, deposita colágeno tipo 1 levando à fibrose, inflamação e remodelação cardíaca	Fenotipagem da ICfEp e estratificação de risco; prevê o desenvolvimento de ICfEp em pacientes com comorbidades
Marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e PCR)	Inflamação	Os níveis dos receptores do TNF- α estão associados à gravidade da disfunção diastólica e dos sintomas
FABP4	Desenvolvimento da obesidade, resistência à insulina, diabetes e aterosclerose	Preditor de morte ou de admissão por IC
Cistatina C	Marcador da função renal; o excesso de cistatina promove fibrose e hipertrofia miocárdica	Grande fator de risco para ICfEp recém-estabelecida; prevê desfechos, especialmente na ICfEp aguda

ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PNs: peptídeos natriuréticos; GDF-15: fator de crescimento e diferenciação celular-15; NT-proBNP: fragmento N-terminal do pró-hormônio dos peptídeos natriuréticos tipo B; ICfEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IL: interleucina; ST2: supressão de tumorigenicidade 2; TNF: fator de necrose tumoral; PCR: proteína C-reativa; FABP4: proteína 4 ligante de ácidos graxos.

adenosina cíclico, sugerindo uma sinalização celular deficiente. Finalmente, a serina e a arginina eram menores na ICfEp do que na ICfEr, refletindo disfunção endotelial.

Proteômica

A análise de 92 proteínas do painel Olink cardiovascular II e sua associação com a ICfEp em obesos foi relatada recentemente no estudo LIFE-Heart.¹² Pacientes obesos com ICfEp apresentaram níveis mais elevados de biomarcadores circulantes de expansão volêmica (adrenomedulina), fibrose miocárdica (trombospondina-2) e inflamação sistêmica (galectina-9, CD4) em comparação com pacientes obesos sem ICfEp ou pacientes magros com ICfEp.

No cenário da ICfEp e diabetes, Hanff et al., utilizando ensaios SomaScan e análise proteômica do plasma dos participantes do ensaio TOPCAT e do *Penn Heart Failure Study*, identificaram 10 proteínas com expressão diferencial em pacientes com ICfEp e diabetes. Essas proteínas incluíam a FABP, precursor da α -1 microglobulina/bicunina, subunidade 3 do complexo de partículas proteicas de tráfego, fator derivado do epitélio pigmentado, membro da superfamília 15 do fator de necrose tumoral, E2 G2 enzima conjugante de ubiquitina, receptor de reticulon-4, insulina, proteína 2 da camada intermediária de cartilagem e apolipoproteína M. Desses, descobriu-se que a apolipoproteína M serve de mediador em 72% da associação entre diabetes e risco de morte cardiovascular, parada cardíaca abortada e admissão por IC.⁷⁶ Além disso, o uso da tecnologia SomaScan mostrou que a ICfEr, ICfElr e ICfEp têm um padrão único de proteínas circulantes.⁷⁷ Assim, pode-se utilizar ensaios proteômicos para prever com maior precisão o fenótipo de pacientes com IC. Mais pesquisas são necessárias para validar e traduzir os dados proteômicos em prática clínica.

Conclusões

A ICfEp é uma doença complexa cuja fisiopatologia não é completamente compreendida. Os biomarcadores são ferramentas úteis no manejo da ICfEp. Os PNs são o biomarcadores padrão-ouro para o diagnóstico de IC em todo o espectro da FE. Entretanto, o desempenho do diagnóstico

na ICfEp é inferior ao observado na ICfEr, especialmente em pacientes obesos.

Para fins de prognóstico, parece razoável que o uso de múltiplos marcadores que reflitam a ativação de diferentes vias fisiopatológicas permita identificar de forma mais precisa os sujeitos de alto risco. Os PNs e as hs-cTns são marcadores de prognóstico cardíaco úteis. Muitos biomarcadores não cardíacos, que indicam inflamação, fibrose e estresse oxidativo, entre outras vias, podem fornecer informações adicionais.

A base fisiopatológica para identificar e classificar a ICfEp com base em uma estratégia de multimarcadores parece lógica e merece ser mais pesquisada. As informações sobre componentes não cardíacos da ICfEp podem aumentar nossa compreensão da doença e podem ser úteis na determinação dos fenótipos da ICfEp, que podem orientar a terapia e os ensaios clínicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Villacorta H; Análise e interpretação dos dados: Villacorta H, Maisel AS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Maisel AS.

Potencial conflito de interesse

Dr. Humberto Villacorta - palestrante da Roche Diagnostics
Dr. Alan S Maisel - consultor da Abbott

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail*. 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Ather S, Chan W, Bokzart B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
4. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, Mortara A, Urso R, Pozzoli M, et al. In-hospital and 1-year Outcomes of Acute Heart Failure Patients According to Presentation (De Novo vs. Worsening) and Ejection Fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):163-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.018.
5. Borlaug BA. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
6. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-84. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
7. Nagueh SF. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights into Diagnosis and Pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):999-1014. doi: 10.1093/cvr/cvaa228.
8. Ho JE, Redfield MM, Lewis GD, Paulus WJ, Lam CSP. Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;142(18):1770-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041818.

Artigo de Revisão

9. Danzmann LC, Belyavskiy E, Jorge AJL, Mesquita ET, Torres MAR. The Challenge of HFpEF Diagnosis in Brazil. *ABC Heart Fail Cardiomyop* 2021;1:63-6. doi: 10.36660/abchf.20210011.
10. Senni M, D'Elia E, Emdin M, Vergaro G. Biomarkers of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. In: Michel MC (editors). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer; 2016.
11. Garg A, Virmani D, Agrawal S, Agarwal C, Sharma A, Stefanini G, et al. Clinical Application of Biomarkers in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Review. *Cardiology*. 2017;136(3):192-203. doi: 10.1159/000450573.
12. Bayes-Genis A, Cediel G, Domingo M, Codina P, Santiago E, Lupón J. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e20. doi: 10.15420/cfr.2021.37.
13. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The Role of B-type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients Presenting to an Emergency Department with Dyspnea. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):569-72. doi: 10.1590/s0066-782x2002001500002.
14. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2010-7. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00405-4.
15. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7. doi: 10.1056/NEJMoa020233.
16. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
17. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.021.
18. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison with Doppler Velocity Recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595-601. doi: 10.1161/hc0502.103010.
19. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The Role of NT-proBNP in the Diagnostics of Isolated Diastolic Dysfunction: Correlation with Echocardiographic and Invasive Measurements. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2277-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehi406.
20. Joung B, Ha JW, Ko YC, Kang SM, Rim SJ, Jang Y, et al. Can Pro-brain Natriuretic Peptide be Used as a Noninvasive Predictor of Elevated Left Ventricular Diastolic Pressures in Patients with Normal Systolic Function? *Am Heart J*. 2005;150(6):1213-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.01.014.
21. Rimmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, et al. Natriuretic Peptides for the Detection of Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18:290. doi: 10.1186/s12916-020-01764-x.
22. Bansal M, Marwick TH. Natriuretic Peptides and Filling Pressure at Rest and Stress. *Heart Fail Clin*. 2008;4(1):71-86. doi: 10.1016/j.hfc.2007.10.003.
23. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, et al. Baseline Plasma NT-proBNP and Clinical Characteristics: Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial. *J Card Fail*. 2010;16(2):128-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.09.007.
24. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):870-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
25. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Normal Natriuretic Peptide Levels is Associated with Increased Morbidity and Mortality. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1941-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.
26. Than MP, Pickering JW, Sandoval Y, Shah ASV, Tsanas A, Apple FS, et al. Machine Learning to Predict the Likelihood of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;140(11):899-909. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041980.
27. Villacorta H, Pickering JW, Horiuchi Y, Olim M, Coyne C, Maisel AS, et al. Machine Learning with D-dimer in the Risk Stratification for Pulmonary Embolism: A Derivation and Internal Validation Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(1):13-9. doi: 10.1093/ehjacc/zuab089.
28. Lee KK, Doudesis D, Anwar M, Astengo F, Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, et al. Development and Validation of a Decision Support Tool for the Diagnosis of Acute Heart Failure: Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling Study. *BMJ* 2022;377:e068424. doi: 10.1136/bmj-2021-068424.
29. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
31. Marcondes-Braga FC, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
32. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):263-421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
33. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, Dyck JRB, Anderson T, Howlett J, et al. External Validation of the H2F-PEF Model in Diagnosing Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019;139(20):2377-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594.
34. Aizpurua AB, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, Henkens M, Heymans S, Beussink-Nelson L, et al. Validation of the HFA-PEFF Score for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):413-21. doi: 10.1002/ehfj.1614.
35. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):891-9. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1916.
36. Lopuszynski JB, Downing AJ, Finley CM, Zahid M. Prognosticators of All-Cause Mortality in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2021;158:66-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.07.044.
37. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, et al. Prognosis and NT-proBNP in Heart Failure Patients with Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Heart*. 2019;105(15):1182-9. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173.
38. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JC, et al. B-type Natriuretic Peptide and Prognosis in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498-506. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.044.
39. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, et al. Factors Associated with Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):27-35. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932996.

40. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic Value of Baseline Plasma Amino-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and its Interactions with Irbesartan Treatment Effects in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Findings from the I-PRESERVE Trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4(5):569-77. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654.
41. Woolley RJ, Ceelen D, Ouwerkerk W, Tromp J, Figarska SM, Anker SD, et al. Machine Learning Based on Biomarker Profiles Identifies Distinct Subgroups of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):983-91. doi: 10.1002/ehf.2144.
42. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, et al. N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide-guided Management in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Findings from the Trial of Intensified Versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1148-56. doi: 10.1093/eurjhf/hft076.
43. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL Jr, Pfisterer ME, Dahlström U, et al. Which Heart Failure Patients Profit from Natriuretic Peptide Guided Therapy? A Meta-analysis from Individual Patient Data of Randomized Trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1252-61. doi: 10.1002/ehf.401.
44. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction: A Distinct Clinical Entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1586-96. doi: 10.1002/ehf.798.
45. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, Maeder MT, Handschin R, Pfisterer ME, et al. Circulating Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways in Heart Failure with Preserved vs. Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(10):1006-14. doi: 10.1002/ehf.414.
46. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Olson TP, Jarolim P, et al. Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):29-40. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.039.
47. Seliger SL, Lemos J, Neeland JJ, Christenson R, Gottdiener J, Drazner MH, et al. Older Adults, "Malignant" Left Ventricular Hypertrophy, and Associated Cardiac-Specific Biomarker Phenotypes to Identify the Differential Risk of New-Onset Reduced Versus Preserved Ejection Fraction Heart Failure: CHS (Cardiovascular Health Study). *JACC Heart Fail.* 2015;3(6):445-55. doi: 10.1016/j.jchf.2014.12.018.
48. Thawabi M, Hawatmeh A, Studyvin S, Habib H, Shamoof F, Cohen M. Cardiac Troponin and Outcome in Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(4):359-66. doi: 10.21037/cdt.2017.03.17.
49. Pandey A, Golwala H, Sheng S, DeVore AD, Hernandez AF, Bhatt DL, et al. Factors Associated With and Prognostic Implications of Cardiac Troponin Elevation in Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Findings From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):136-45. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4726.
50. Suzuki S, Motoki H, Minamisawa M, Okuma Y, Shoin W, Okano T, et al. Prognostic Significance of High-sensitivity Cardiac Troponin in Patients with heart failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Vessels.* 2019;34(10):1650-6. doi: 10.1007/s00380-019-01393-2.
51. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, den Ruijter H, de Kleijn DPV, Sim D, et al. The Prognostic Value of Highly Sensitive Cardiac Troponin Assays for Adverse Events in Men and Women with Stable Heart Failure and a Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1638-47. doi: 10.1002/ehf.911.
52. Gori M, Senni M, Claggett B, Liu J, Maggioni AP, Zile M, et al. Integrating High-Sensitivity Troponin T and Sacubitril/Valsartan Treatment in HFpEF: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2021;9(9):627-35. doi: 10.1016/j.jchf.2021.04.009.
53. Di Candia AM, Ávila DX, Moreira GR, Villacorta H, Maisel AS. Growth Differentiation Factor-15, a Novel Systemic Biomarker of Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Aging: Potential Role in Cardiovascular Diseases. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract* 2021;9:100046. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100046.
54. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H, et al. Growth Differentiation factor-15 is a Useful Prognostic Marker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2014;30(3):338-44. doi: 10.1016/j.cjca.2013.12.010.
55. Santhanakrishnan R, Chong JP, Ng TP, Ling LH, Sim D, Leong KT, et al. Growth Differentiation Factor 15, ST2, High-sensitivity Troponin T, and N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide in Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1338-47. doi: 10.1093/eurjhf/hfs130.
56. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The Novel Biomarker-based ABC (Age, Biomarkers, Clinical History)-bleeding Risk Score for Patients with Atrial Fibrillation: A Derivation and Validation Study. *Lancet.* 2016;387(10035):2302-11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.
57. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, Biomarkers, Clinical History) Stroke Risk Score: A Biomarker-based Risk Score for Predicting Stroke in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1582-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehw054.
58. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation.* 2019;139(6):760-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
59. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi: 10.5935/abc.20150151.
60. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker. *Circulation.* 2003;107(5):721-6. doi: 10.1161/01.cir.0000047274.66749.f6.
61. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, et al. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure is Related to Diastolic Load. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2166-74. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.027.
62. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K, et al. Prognostic Utility of ST2 in Patients with Acute Dyspnea and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Chem.* 2011;57(6):874-82. doi: 10.1373/clinchem.2010.159277.
63. Manzano-Fernández S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL Jr. Usefulness of Soluble Concentrations of Interleukin Family Member ST2 as Predictor of Mortality in Patients with Acutely Decompensated Heart Failure Relative to Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259-67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
64. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA, et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circ Heart Fail.* 2016;9(1):e002551. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551.
65. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive Value of Plasma Galectin-3 Levels in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Ann Med.* 2011;43(1):60-8. doi: 10.3109/07853890.2010.538080.
66. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, Nolte K, Schmidt AC, Kraigher-Krainer E, et al. Galectin-3 in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Results from the Aldo-DHF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):214-23. doi: 10.1002/ehf.203.
67. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1095-101. doi: 10.1093/eurjhf/hft077.

68. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl 3):23-33. doi: 10.4137/CMC.S17067.
69. Harada T, Sunaga H, Sorimachi H, Yoshida K, Kato T, Kurosawa K, et al. Pathophysiological Role of Fatty Acid-binding Protein 4 in Asian Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4256-66. doi: 10.1002/ehf2.13071.
70. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1281-95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.069.
71. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and Epidemiology of New Onset Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction in a Community-based Cohort: 11-year Follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehf066.
72. Xu CC, Fu GX, Liu QQ, Zhong Y. Association Between Cystatin C and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Elderly Chinese Patients. *Z Gerontol Geriatr.* 2018;51(1):92-97. doi: 10.1007/s00391-016-1058-5.
73. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C, et al. Prognostic Value of Cystatin C on Admission in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2011;17(1):31-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.07.248.
74. Wong LL, Zou R, Zhou L, Lim JY, Phua DCY, Liu C, et al. Combining Circulating MicroRNA and NT-proBNP to Detect and Categorize Heart Failure Subtypes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1300-13. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.060.
75. Hage C, Löfgren L, Michopoulos F, Nilsson R, Davidsson P, Kumar C, et al. Metabolomic Profile in HFpEF vs HFrEF Patients. *J Card Fail.* 2020;26(12):1050-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.07.010.
76. Hanff TC, Cohen JB, Zhao L, Javaheri A, Zamani P, Prenner SB, et al. Quantitative Proteomic Analysis of Diabetes Mellitus in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(2):89-99. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.11.011.
77. Adamo L, Yu J, Rocha-Resende C, Javaheri A, Head RD, Mann DL. Proteomic Signatures of Heart Failure in Relation to Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):1982-94. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.061.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Avaliação Hemodinâmica Invasiva no Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Invasive Hemodynamic Monitoring in the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Dirceu Rodrigues Almeida¹  e Fernanda Almeida Andrade¹ 

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica complexa com impacto negativo na qualidade de vida e na expectativa de vida dos pacientes, com altas taxas de hospitalização e mortalidade. A prevalência da ICFEP é extremamente alta, provavelmente devido à crescente prevalência dos fatores de risco comuns, como idade avançada, sexo feminino, hipertensão arterial, diabetes, disfunção renal e obesidade.^{1,2} Estima-se que cerca de metade dos pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca tem fração de ejeção preservada, definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior ou igual a 50%. Apesar de centenas de publicações de artigos originais, revisões, livros-texto e diretrizes, ainda existem dúvidas e controvérsias sobre a sua real incidência, etiopatogenia, fisiopatologia, prognóstico e principalmente sobre as dificuldades para o seu correto diagnóstico com as metodologias não invasivas. Neste artigo, ressaltaremos a importância da avaliação hemodinâmica invasiva (AHI) para o correto diagnóstico da ICFEP.¹⁻⁴

Diagnóstico não invasivo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Antes de abordar o papel da AHI no diagnóstico da ICFEP faremos uma breve consideração sobre as ferramentas não invasivas disponíveis para esse propósito, destacando principalmente suas limitações.^{5,6}

Em razão das dificuldades ou mesmo da impossibilidade de um diagnóstico diferencial clínico entre ICFEP e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), todos os consensos recomendam a ecocardiografia bidimensional com doppler *collor* para avaliação objetiva da função ventricular, com cálculo da FEVE e estudo detalhado da função diastólica.⁶⁻⁹ Na avaliação da função diastólica, vamos analisar vários parâmetros da ecocardiografia (fluxo mitral, doppler tecidual, volume e área

de átrio esquerdo e pressão estimada da artéria pulmonar), os quais em conjunto podem permitir o diagnóstico da ICFEP.^{6-8,10}

A análise do fluxo mitral é o passo inicial na avaliação da função diastólica em pacientes com ritmo sinusal. Pelo doppler, é possível determinar as ondas inicial (E) e tardia (A) do enchimento ventricular esquerdo (VE).¹⁰ A onda E representa a fase de enchimento rápido do VE, por diferença de pressão, enquanto a onda A representa o enchimento ativo pela contração atrial. A diástole é analisada pela relação entre as velocidades das ondas E e A em conjunto com o tempo de desaceleração da onda E. A velocidade da onda E pode ser analisada juntamente com o Doppler tecidual como veremos adiante. Em indivíduos normais, a relação entre as velocidades das ondas E e A – relação E/A – é maior que 1.0. Com o envelhecimento, ocorre um enrijecimento do VE, causando retardo no relaxamento, ou seja, há redução da velocidade da onda E e menor tempo de desaceleração desta onda, além de aumento da velocidade da onda A, tornando a relação E/A menor que 1.0. Este padrão de enchimento é conhecido como alteração do relaxamento; porém, é importante assinalar que esse padrão não implica em uma patologia em si e não significa, na maioria dos pacientes, aumento da pressão de enchimento ou da pressão diastólica final do VE.

Nos pacientes que apresentam redução da complacência do VE e aumento da pressão diastólica do VE, observa-se equalização rápida das pressões do átrio esquerdo (AE) e do VE, resultando em interrupção precoce do influxo de sangue. Com isso, observamos aumento da velocidade e diminuição do tempo de desaceleração da onda E associado a diminuição da velocidade da onda A. A partir destas alterações, o padrão de enchimento passa a ser semelhante ao padrão normal, sendo assim designado de padrão de enchimento pseudonormal que implica em provável alteração diastólica patológica. A diferenciação entre o padrão pseudonormal e o normal pode ser feita pela manobra de valsalva, à medida que aumentam a pressão diastólica e as pressões de enchimento do VE. Essas últimas alterações do fluxo mitral tendem a se acentuar, com aumento maior da relação E/A (para níveis maiores que 2.0), redução maior do tempo de desaceleração da onda E e da velocidade da onda A, caracterizando o padrão restritivo de enchimento do VE que também implica em provável disfunção diastólica patológica.^{11,12} Cabe salientar que a análise da relação E/A tem limitações importantes para diagnóstico de ICFEP por depender de variáveis, como: frequência cardíaca, arritmia, pré-carga (volemia) e pós-carga (hipertensão). Assim, essa avaliação só pode ser realizada com precisão em pacientes em ritmo sinusal e com frequência cardíaca normal.^{10,11}

O ecocardiograma Doppler tecidual é uma técnica que mensura a velocidade de deslocamento do miocárdio basal e a movimentação do anel mitral. A obtenção das curvas do doppler tecidual é realizada no corte apical 4-câmaras, no anel mitral

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Diagnóstico.

Correspondência: Dirceu Rodrigues Almeida •

Universidade Federal de São Paulo – Rua Botucatu, 830. CEP 04021-001, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: dirceualmeida.unifesp@gmail.com

Artigo recebido em 22/08/2022, revisado em 13/09/2022, aceito em 13/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220059>

Artigo de Revisão

septal e lateral, onde é possível verificar a velocidade de três ondas: diastólica inicial (e'), diastólica final (a') e sistólica (s). Na presença de alteração do relaxamento, independente das pressões de enchimento do VE, a velocidade da onda e' está reduzida. A maior importância desse método na avaliação da função diastólica decorre da avaliação conjunta ao doppler do fluxo mitral, particularmente pelo uso da relação entre as velocidades da onda E mitral com a onda e' (septal, lateral ou média) do doppler tecidual. A relação E/e' tem sido utilizada como uma medida indireta da pressão capilar pulmonar ou pressão diastólica final do VE. Entretanto, em pacientes com ICfEP a avaliação dos parâmetros de enchimento ventricular incluindo a relação E/e' comparado à medida das pressões de enchimento obtidas pelo estudo hemodinâmico invasivo simultâneo tem baixa ou, no máximo, moderado valor preditivo para estimar as pressões de enchimento.^{13,14} A fraca correlação do E/e' com as medidas hemodinâmicas ocorrem principalmente quando a relação E/e' se encontra abaixo de 15. Cabe ressaltar que a obtenção da relação E/e' depende de janela ecocardiográfica adequada e da presença do ritmo sinusal, e sofre influência de alterações valvares como a calcificação do anel mitral e presença de insuficiência mitral, ambas frequentes nas pessoas idosas.¹²⁻¹⁴

A interpretação dos parâmetros ecocardiográficos discutidos deve ser vista com cautela quando não se encontram alterados em repouso, visto que a maioria dos pacientes com ICfEP apresentam sintomas apenas aos esforços, pelo aumento das pressões de enchimento. Logo, a realização de medidas ecocardiográficas, especialmente a relação E/e' durante o esforço (stress diastólico) pode ser útil por ser mais sensível na avaliação destes pacientes. A relação E/e' mantém-se constante durante o esforço nos indivíduos normais, porém aumenta nos pacientes com disfunção diastólica do VE, apresentando relação com o aumento das pressões de enchimento e pressão pulmonar. Assim, sua realização deve ser sempre considerada em pacientes com fenótipo para ICfEP e clínica de insuficiência cardíaca quando a relação E/e' for inferior a 15.¹³⁻¹⁸ A realização simultânea do ultrassom pulmonar durante a ecocardiografia de esforço pode demonstrar o aparecimento da congestão pulmonar durante o stress diastólico que indica elevação da pressão capilar pulmonar.¹⁹ As limitações da ecocardiografia de esforço são decorrentes de sua não incorporação na rotina da maioria dos laboratórios de ecocardiografia, de janela ecocardiográfica inadequada, da dependência na experiência do operador para obtenção dos parâmetros hemodinâmicos, além do fato de que a taquipneia do paciente no esforço limita a obtenção de imagem de qualidade. Somente 50% dos pacientes tem janela ecocardiográfica adequada para obtenção de imagens de boa qualidade durante o esforço. A presença de fibrilação atrial é um fator limitante que corrobora para baixa acurácia do ecocardiograma em avaliar as pressões de enchimento e da pressão pulmonar no esforço.^{12,13}

Em razão das limitações dos métodos não invasivos aqui apontadas e da ausência de consenso quanto à melhor forma de se fazer o diagnóstico da ICfEP, alguns autores têm tentado estabelecer critérios uniformes para o diagnóstico. Diante das dificuldades em se firmar o diagnóstico não invasivo da ICfEP, ferramentas denominadas escores diagnósticos são importantes para reforçar a suspeita clínica e para triar os pacientes para estudo hemodinâmico invasivo.^{20,21}

O escore mais utilizado por ser de mais fácil obtenção é escore H2FPEF (Tabela 1) de fácil realização, prático e com boa acurácia.¹⁹ O modelo de diagnóstico desse escore foi desenvolvido em uma coorte de pacientes com dispneia inexplicada que foram referenciados para cateterismo direito com teste de esforço. Utiliza seis variáveis clínicas e ecocardiográficas: idade > 60 anos, índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m², hipertensão arterial com ≥ 2 medicamentos anti-hipertensivos, presença de fibrilação atrial (FA) permanente ou paroxística, relação $E/e' > 9$ e pressão sistólica da artéria pulmonar > 35 mmHg (parâmetros ecocardiográficos). A variável fibrilação atrial recebe 3 pontos e a variável IMC > 30 recebe 2 pontos, enquanto as demais recebem 1 ponto cada. O escore H2FPEF teve bom desempenho discriminatório (área sob a curva operacional de 0,84) e superior ao escore HFA-PEFF em sensibilidade e especificidade para refutar ou identificar os portadores de ICfEP.²³ Ao estabelecer a probabilidade de doença, o escore H2FPEF pode ser usado para descartar efetivamente a doença entre pacientes com escores baixos (por exemplo, 0 ou 1), para estabelecer o diagnóstico com confiança razoavelmente boa em escores mais altos (por exemplo, acima de 9). Assim, o HF2pEF deve ser usado para identificar pacientes com pontuações intermediárias (por exemplo de 2-9), que necessitarão de testes adicionais.^{19,22,23}

Probabilidade de ICfEP

Os escores diagnósticos disponíveis em aplicativos são ferramentas que podem ser úteis na prática clínica. Os escores trazem informações acerca da probabilidade diagnóstica de ICfEP com aceitáveis sensibilidade e especificidade. Assim, pacientes com baixa ou alta probabilidade de diagnóstico são identificados, bem como os pacientes de probabilidade intermediária são triados para exames mais definitivos como a avaliação hemodinâmica invasiva que proporciona medidas diretas das pressões de enchimento (pressão capilar pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo) e pressão arterial pulmonar em repouso e no esforço.²¹

Tabela 1 – Escore H2FPEF para o diagnóstico de ICfEP

	Variáveis Clínicas	Valores	Pontos						
H2	Peso (Heavy)	IMC > 30kg/m²	2						
	Hipertensão Arterial	≥ anti-hipertensivos	1						
F	Fibrilação Atrial	Paroxística ou persistente	3						
P	Hipertensão Pulmonar	PSAP ≥35mmHg	1						
E	Idoso (Elder)	> 60 anos	1						
F	Pressão de Enchimento (Filling Pressure)	E/e' > 9	1						
Total de pontos									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	0.96	

IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar

Avaliação hemodinâmica invasiva (AHI) na ICPEP

Dispneia de esforço é comum em pacientes com doenças cardiopulmonares. Para o esclarecimento etiológico da dispneia na prática clínica, empregamos dados epidemiológicos, história clínica e exame físico. Exames como espirometria, teste cardiopulmonar (TCP) e exames de imagem permitem diagnosticar as doenças que comprometem a função ventilatória.^{21,23} Na avaliação cardiológica, a ecocardiografia é sempre empregada, contudo, infelizmente é realizada apenas em repouso. Ainda, não são consideradas várias limitações do teste, dentre elas a janela inadequada (pela obesidade, deformidade torácica, hiperinsuflação pulmonar) e, principalmente, a presença de fibrilação atrial, situação que impede qualquer avaliação de função diastólica.¹⁴⁻¹⁶

A diferenciação entre causa pulmonar ou cardíaca de dispneia deve contemplar sempre a possibilidade de ICPEP, visto que essa é responsável por 30 a 50% dos casos de dispneia ou hipertensão pulmonar a esclarecer em pacientes submetidos à AHI.^{15,23,24} O estudo hemodinâmico invasivo em repouso e com esforço é o método mais poderoso para avaliar as causas de dispneia aos esforços e de hipertensão pulmonar. É considerado hoje o método *gold standard* para o diagnóstico de ICPEP, possibilitando a medida direta das pressões de enchimento ventricular, bem como a aferição da pressão pulmonar, do débito cardíaco, e da resistência vascular pulmonar.²⁴⁻²⁶ Tem grande utilidade também em pacientes com doença mista, como insuficiência cardíaca e doença pulmonar, sendo capaz de nos informar se o fator mais limitante para o esforço é predominantemente de causa cardíaca ou pulmonar.^{15,25,26}

As diretrizes atuais para diagnóstico de ICPEP enfatiza as limitações dos dados ecocardiográficos obtidos em repouso pela sua baixa sensibilidade ou baixa especificidade, além das limitações técnicas para a obtenção dos parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica. Sugerem então que a ecocardiografia com esforço deve ser empregada para o diagnóstico de ICPEP, embora ainda existam muitas limitações relacionadas. Assim, a medida direta das pressões de enchimento em repouso e no esforço é a única ferramenta capaz de excluir o diagnóstico de ICPEP devido aos seus altos valores de sensibilidade (100%) e especificidade (100%). Portanto, só a avaliação hemodinâmica invasiva em repouso e no esforço é capaz de definitivamente confirmar ou refutar o diagnóstico de ICPEP.²²⁻²⁶

Além do diagnóstico precoce, a avaliação hemodinâmica invasiva traz importantes informações sobre a gravidade e prognóstico da ICPEP. A pressão capilar pulmonar elevada durante o esforço e a relação da pressão capilar pulmonar/débito cardíaco estão relacionadas a um pior prognóstico a curto e médio prazo.^{27,28}

A avaliação hemodinâmica invasiva em repouso é útil em casos de anormalidades hemodinâmicas como elevações nas pressões de enchimento. Porém, em pressões de enchimento normais, as quais não afastam o diagnóstico de ICPEP, tem limitada sensibilidade tendo visto que nessa condição as pressões de enchimento só se elevam com o esforço.^{25,26} Portanto, a avaliação hemodinâmica invasiva com esforço é que permite diagnosticar ou afastar a ICPEP como causa da dispneia, uma vez que tem sensibilidade e especificidade de 100%.^{15,16,22,23} Alternativas como

sobrecarga aguda de volume ou elevação dos membros inferiores (*leg raise*) para aumentar o retorno venoso tem algum valor, contudo não devem substituir a avaliação hemodinâmica com o exercício; essas estratégias adicionais ficam reservadas para os pacientes que não podem realizar o exercício com os membros inferiores ou quando o paciente se encontra desidratado nas medidas pressóricas de repouso.^{29,30}

Indicações da AHI na ICPEP

O manejo de todos os pacientes com a síndrome de ICPEP, pacientes idosos com hipertensão pulmonar inexplicada, e pacientes com dispneia inexplicada devem seguir os fluxogramas para ICPEP que incluem a aplicação dos escores diagnósticos e parâmetros de avaliação da função diastólica pela ecocardiografia em repouso ou com *stress* diastólico.^{21,23} Nos diferentes, estudos cerca de 50% dos pacientes com escore de risco intermediário podem ter ICPEP não diagnosticada sem a realização da AHI com esforço.^{15,16,25,26} Na sequência estão as principais indicações da AHI (Tabela 2).

Protocolo do estudo hemodinâmico invasivo na ICPEP

Nós adotamos e recomendamos o protocolo de avaliação proposto por Borlaug et al.^{15,16,25,26} (Tabela 3). É recomendável que o paciente receba previamente um breve treinamento para fazer exercício com o ciclo ergométrico no leito na posição supina, pois favorece o retorno venoso e maximiza a elevação da pressão capilar pulmonar (Figura 1). Quando o paciente é muito obeso e não tolera a posição supina, recomenda-se a elevação do decúbito a no máximo 45 graus. Ambas as situações devem ser realizadas sob a monitorização contínua eletrocardiográfica e oximetria digital, com o paciente respirando em ar ambiente. Para os pacientes com fibrilação atrial é recomendável um bom controle de frequência cardíaca antes da avaliação hemodinâmica invasiva. Ressaltamos que o paciente não deve estar desidratado por excesso de diurético.

A seguir, descrevemos a sequência na qual a AHI deve ser realizada para o diagnóstico da ICPEP. O protocolo recomenda iniciar o exame com carga de 20 watts por três minutos (primeiro estágio) seguindo 40 watts por mais três minutos (segundo estágio). Os estudos demonstram que, na maioria dos pacientes com ICPEP, as pressões de enchimento já se elevam para níveis anormais no

Tabela 2 – Principais indicações da Avaliação Hemodinâmica Invasiva

1	Pacientes com janela ecocardiográfica inadequada para avaliação da função diastólica pelo ecocardiograma de repouso.
2	Incapacidade de obter parâmetros confiáveis no ecocardiograma de esforço.
3	Pacientes em ritmo de fibrilação atrial permanente.
4	Pacientes com escore H2FPEF com risco intermediário (4-8 pontos).
5	Pacientes com o parâmetro ecocardiográfico E/e' entre 9 e 15.
6	Pacientes com doença pulmonar ou doença mista como DPOC que pode ser responsável pela dispneia
7	Dispneia e/ou hipertensão pulmonar a esclarecer.

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Passos da Avaliação Hemodinâmica Invasiva no diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

1	Punção da veia jugular direita e colocação de um introdutor 8F para a cateterismo da circulação pulmonar com cateter de Swan-Ganz
2	Punção da artéria radial direita ou esquerda com introdutor 5F para cateterismo da cavidade ventricular esquerda com cateter <i>pigtail</i> 5F e medida da pressão arterial e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.
3	Posicionar o cateter de Swan-Ganz na zona 2 do pulmão para obtenção da pressão capilar pulmonar encunhada (curva pressórica capilar típica).
4	Instalar os transdutores de pressão com o “zero” a nível da linha axilar média para as medidas das pressões em átrio direito, ventrículo direito e na artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e pressão arterial média. Medidas conforme as fases do ciclo cardíaco (ao final da diástole ventricular) e se possível no final da expiração.
5	Obter as medidas pressóricas e débito cardíaco basais em repouso. Nos pacientes com fibrilação atrial, obter medidas pressóricas média durante 10 batimentos cardíacos consecutivos. As medidas são capturadas em polígrafo de hemodinâmica e impressas em impressora acoplada.
6	Ajustar os pés do paciente nos pedais do ciclo ergométrico e fixá-los com faixa adesiva.
7	Iniciar o protocolo de exercício com carga de 20 Watts e 60 rotações por minuto (rpm) por três minutos e, em seguida, avançar para o estágio seguinte com carga de 40 Watts por mais três minutos. No pico do esforço ou no máximo da tolerância do paciente, realizar medidas pressóricas e do débito cardíaco.
8	Após cinco minutos de repouso, realizar novamente todas as medidas pressóricas.
9	Como a maioria dos pacientes tem fatores de risco para doença coronariana, realizar cinecoronariografia diagnóstica antes de retirar a linha radial.
10	Após o término do exame, analisamos as curvas pressóricas e medidas de débito cardíaco, calculamos as resistências vascular pulmonar e sistêmica, medimos o gradiente transpulmonar e o gradiente diastólico pulmonar e eventual gradiente capilar/pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.
11	Para o diagnóstico de ICfEP considera-se medida de pressão capilar pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em repouso $\geq$ que 15 mmHg e $\geq$ que 25 mmHg no esforço.

ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.



Figura 1 – Simulação da posição do paciente na mesa de hemodinâmica para avaliação hemodinâmica invasiva com esforço para diagnóstico de ICfEP.

final do primeiro estágio^{25,26} e voltam rapidamente ao valor basal após a interrupção do esforço (Figura 2).³¹⁻³³

Interpretação do estudo hemodinâmico invasivo

A interpretação adequada dos resultados do estudo hemodinâmico invasivo requer a obtenção de curvas de pressão de enchimento, pressão em cavidades direitas, pressão pulmonar, e pressão diastólica final do VE de alta qualidade, obtidas de preferência no final da expiração em repouso e no pico do esforço (Figura 3).

A análise integrada de todos os parâmetros hemodinâmicos obtidos no repouso e no esforço irão permitir o correto diagnóstico ou a exclusão da ICfEP como causa dos sintomas

dos pacientes. Nos casos em que as curvas de pressão capilar pulmonar não sejam de ótima qualidade, a obtenção da PD2 do VE simultaneamente substitui a pressão capilar, essa medida deve ser preferida principalmente nos casos de fibrilação atrial ou quando a curva capilar pulmonar possa estar contaminada pela presença de onda V decorrente de insuficiência mitral. O diagnóstico de ICfEP é estabelecido quando a pressão capilar pulmonar é igual ou superior a 15 mmHg em repouso ou igual ou superior a 25 mmHg no esforço.^{22-24,34} Na presença de fibrilação atrial devemos utilizar a média de pressão obtida em 10 ciclos cardíacos consecutivos e não devemos considerar medidas de batimentos extras sistólicos. Cabe ressaltar que as medidas pressóricas normais em repouso não afastam o diagnóstico de ICfEP, sendo mandatório repetir as medidas com esforço.^{25,26,33,35} Caso o paciente não consiga exercitar as pernas, podemos lançar mão de exercício de braço ou teste de sobrecarga volêmica ou a manobra de elevação passiva dos membros inferiores ou até mesmos a associação das duas manobras.^{29,30,35,36}

Em conclusão, devido às dificuldades acerca do correto diagnóstico de ICfEP pela baixa sensibilidade e especificidade dos métodos de avaliação não invasiva, principalmente aquelas obtidas em repouso, o estudo hemodinâmico invasivo com esforço emerge como o método *gold standard* para diagnóstico de ICfEP devido a objetividade das medidas das pressões de enchimento e taxas elevadas de sensibilidade e especificidade com valores preditivos positivo e negativo de praticamente 100%.^{32,33} Ressaltamos que o exame é seguro e pode ser empregado na maioria dos pacientes com fenótipo de ICfEP, sobretudo nos casos que apresentam escore de risco intermediário, em pacientes com dispnéia a esclarecer e em pacientes com hipertensão pulmonar de causa não explicada após a realização dos exames não invasivos.²³⁻²⁵

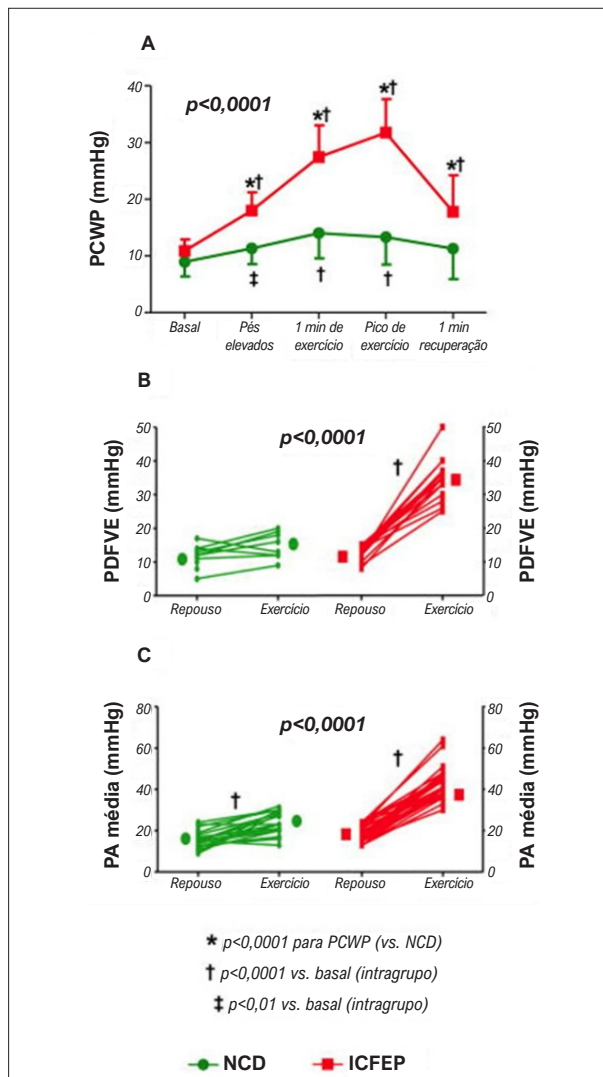


Figura 2 – Magnitude temporal da elevação das pressões capilar pulmonar e diastólica final do ventrículo esquerdo durante o esforço em indivíduos normais e em pacientes com ICPEP Obokata et al Circulation 2017; 135:825-38 (Autorizado pelo autor). PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; ICPEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; PA: pressão arterial; NCD: dispneia não cardíaca.

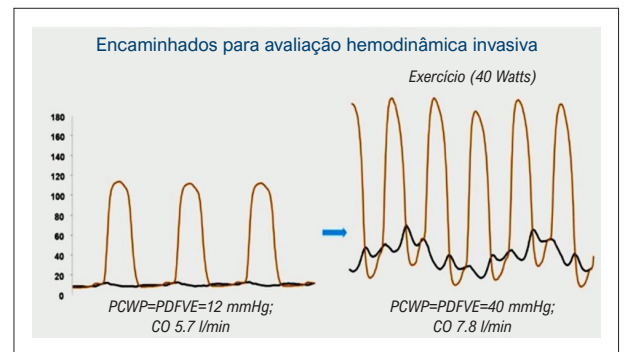


Figura 3 – Representação das curvas de pressão capilar pulmonar (PCWP) e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) em repouso e no pico do esforço em paciente com ICPEP. (Adaptado de Circ Heart Fail. 2010;3:588-595).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Almeida DR, Andrade FA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Clinical Medicine. 2018;(18):24-9.
- Moura B. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Um Alvo em Movimento. Rev Port Cardiol. 2013;32(9):653-5. doi: 10.1016/j.repc.2013.07.004.
- Gazewood JD, Turner PL. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2017;96(9):582-8.
- Almeida DR, Oliveira RRR. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Abordagem Atual do Diagnóstico ao Tratamento. Artemed. 2015;2:73-103.
- Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JC. Diastolic Heart Failure: Neglected or Misdiagnosed? J Am Coll Cardiol. 2002;39(1):138-41. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01704-1.
- Lainchbury JC, Redfield MM. Doppler Echocardiographic-guided Diagnosis and Therapy of Heart Failure. Curr Cardiol Rep. 1999;1(1):55-66. doi: 10.1007/s11886-999-0043-7.
- How to Diagnose Diastolic Heart Failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J. 1998;19(7):990-1003. doi: 10.1053/euhj.1998.1057.
- Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, et al. Heart Failure with a Normal Ejection Fraction: Is Measurement of Diastolic Function Necessary to Make the Diagnosis of Diastolic Heart Failure? Circulation. 2001;104(7):779-82. doi: 10.1161/hc3201.094226.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2009;10(2):165-93. doi: 10.1093/ejehocardi/jep007.

Artigo de Revisão

10. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to Diagnose Diastolic Heart Failure: A Consensus Statement on the Diagnosis of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
11. Kullmer T, Kneissl C, Katova T, Kronenberger H, Urhausen A, Kindermann W, et al. Experimental Acute Hypoxia in Healthy Subjects: Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle at Rest and During Exercise Using Echocardiography. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;70(2):169-74. doi: 10.1007/BF00361545.
12. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
13. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825-38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
14. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, Fonseca-Munoz DF, Damman K, Rienstra M, et al. Echocardiographic Estimation of Left Ventricular and Pulmonary Pressures in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Study Utilizing Simultaneous Echocardiography and Invasive Measurements. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1651-60. doi: 10.1002/ehf.957.
15. Kalfuzna-Oleksy M, Araszkievicz A, Migaj J, Lesiak M, Straburzyńska-Migaj E. "From Right to Left": The Role of Right Heart Catheterization in the Diagnosis and Management of Left Heart Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(1):135-41. doi: 10.17219/acem/61908.
16. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:228-44. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
17. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1451-64. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.037.
18. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):228-44. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
19. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, Koepp KE, Jorgenson CC, Egbe A, et al. The Haemodynamic Basis of Lung Congestion During Exercise in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2019;40(45):3721-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz713.
20. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
21. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
22. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):891-9. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1916.
23. Fernandes-Silva MM, Mourilhe-Rocha R, Brito FS, Jorge AJL, Issa VS, Danzmann LC. Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure With Preserved and Mid-Range Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):949-52. doi: 10.36660/abc.20201105.
24. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
25. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, Dyspnoea, and Pulmonary Reserve in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2810-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehy268.
26. Huang W, Resch S, Oliveira RK, Cockrill BA, Systrom DM, Waxman AB. Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing in the Evaluation of Unexplained Dyspnea: Insights from a Multidisciplinary Dyspnea Center. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(11):1190-99. doi: 10.1177/2047487317709605.
27. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion in People with and Without Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):41-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731.
28. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic Responses to Rapid Saline Loading: The Impact of Age, Sex, and Heart Failure. *Circulation*. 2013;127(1):55-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
29. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society Statement: Pulmonary Haemodynamics During Exercise. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700578. doi: 10.1183/13993003.00578-2017.
30. Jain CC, Borlaug BA. Performance and Interpretation of Invasive Hemodynamic Exercise Testing. *Chest*. 2020;158(5):2119-29. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.552.
31. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure During Exercise and Long-term Mortality in Patients with Suspected Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3103-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehu315.
32. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018;11(5):e004750. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004750.
33. Dalos D, Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, Duca F, Kammerlander AA, Aschauer S, et al. Functional Status, Pulmonary Artery Pressure, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):189-99. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.052.
34. Nagueh SF. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights Into Diagnosis and Pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):999-1014. doi: 10.1093/cvr/cvaa228.
35. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential Hemodynamic Effects of Exercise and Volume Expansion in People with and Without Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):41-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001731.
36. Choi S, Shin JH, Park WC, Kim SG, Shin J, Lim YH, et al. Two Distinct Responses of Left Ventricular End-Diastolic Pressure to Leg-Raise Exercise in Euolemic Patients with Exertional Dyspnea. *Korean Circ J*. 2016;46(3):350-64. doi: 10.4070/kcj.2016.46.3.350.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Bases Fisiopatológicas da Hipertensão Pulmonar na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Implicações no Manejo

Pathophysiological Bases of Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Implications for Management

Aguiinaldo F. Freitas Jr.,¹  Daniela do Carmo Rassi Frota,¹  Salvador Rassi¹ 

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO – Brasil

A hipertensão pulmonar (HP) associada a doenças do coração esquerdo é classificada como do grupo 2 e abrange tanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) como a com fração de ejeção preservada (ICFEP).¹ Em ambas, o desenvolvimento de HP está associado à evolução clínica desfavorável na história natural da doença e o conhecimento de sua fisiopatologia ainda é incerto, o que pode ter implicações práticas desde o diagnóstico até o tratamento da insuficiência cardíaca.^{2,3}

Prevalência, definição e diagnóstico

A prevalência de HP nos pacientes com ICFEP é amplamente heterogênea, com frequências variando de 36% a 81%,⁴ e isso decorre dos meios diagnósticos utilizados, do tempo de progressão da doença de base,³ bem como dos diferentes pontos de corte de fração de ejeção utilizados na definição da ICFEP. Por exemplo, em uma subanálise do estudo PARAGON, a prevalência de HP em pacientes com ICFEP foi de 31%.⁵ Além do mais, os diferentes fenótipos de ICFEP podem-se apresentar com menor ou maior grau de HP, a depender do aumento da resistência vascular pulmonar, da pressão do átrio direito e concomitância de doença renal crônica associada.⁶

A HP do grupo 2 é definida como uma pressão arterial pulmonar média > 20 mmHg e pressão capilar pulmonar > 15mmHg. O cateterismo cardíaco direito é a ferramenta considerada padrão-ouro para a correta medida das pressões pulmonares, além de ser valiosa na avaliação da resposta hemodinâmica ao esforço físico, informação importante na diferenciação entre a HP do grupo 2 e outras etiologias.¹

No entanto, na prática clínica o exame de maior utilidade no diagnóstico da HP, independente da fração de ejeção, é o ecodopplercardiograma. Apesar de ser examinador dependente e sensível a variações posturais

e de volemia, a estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar ao ecodoppler serve tanto como parâmetro diagnóstico de ICFEP como de prognóstico na estimativa do grau de HP.

Disfunção ventricular esquerda

A primeira alteração fisiopatológica que se observa na ICFEP é o comprometimento do relaxamento e enchimento ventricular esquerdo com consequente aumento da pressão atrial esquerda e transmissão retrógrada dessa elevação para o sistema pulmonar, caracterizando, em um primeiro momento, uma hipertensão venocapilar pulmonar.⁷

A hipertrofia e disfunção diastólica, comuns na hipertensão e obesidade, têm seu papel na alteração do relaxamento do ventrículo esquerdo. Porém, as múltiplas comorbidades comuns em pacientes com ICFEP, também, exercem efeitos negativos sobre o miocárdio, estimulando o estresse oxidativo e as vias hipertróficas.⁸

Paulus e Tschöpe⁹ propuseram hipótese unificadora para centralizar o papel das vias pró-inflamatórias no aumento da proliferação do colágeno de miócitos e no impacto sobre a elasticidade. Nela, a alta rigidez da parede miocárdica seria sustentada pelo aumento da fosforilação da proteína titina, super expressão da sinalização do fator de crescimento β , expressão reduzida de elastases, alto estresse oxidativo mitocondrial e alterações epigenéticas que prejudicam definitivamente a homeostase celular.

Remodelamento e disfunção atrial esquerda

A alteração de relaxamento do ventrículo esquerdo é seguida da sobrecarga de volume e pressão no átrio esquerdo. Esse, por sinal, muito sensível a essas elevações, inicia um processo de remodelamento e disfunção, papel determinante na elevação das pressões pulmonares.^{7,10}

O átrio esquerdo torna-se mais rígido precocemente e dilata-se lentamente, substrato peculiar na indução de fibrilação atrial. Além do mais, a coexistência de outras comorbidades e das vias inflamatórias descritas corroboram para o remodelamento e disfunção atrial e contribuem, também, na indução da fibrilação atrial, fenótipo que está associado à regurgitação mitral e maior elevação da resistência vascular pulmonar nos pacientes com ICFEP.^{10,11}

Qualquer elevação da pressão atrial esquerda influi diretamente na hemodinâmica pulmonar e exacerba os sintomas.⁷ Apesar de os estudos sobre a circulação

Palavras-chave

Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca; ICFEP

Correspondência: Aguiinaldo F. Freitas Jr. •

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás – Primeira avenida, 545, Setor Leste Universitário. CEP 74605-020, Serviço de Cardiologia, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: afreitasjr@msn.com

Artigo recebido em 12/09/2022, revisado em 24/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220061>

pulmonar em humanos serem escassos, alguns dados permitiram desvendar que os efeitos crônicos do aumento da pressão do átrio esquerdo sobre a vasculatura pulmonar podem representar diferentes fenótipos de acordo com o nível de elevação da pressão no átrio esquerdo.

Remodelamento venocapilar e arterial pulmonar

A elevação sustentada da pressão do átrio esquerdo transmite-se retrogradamente para as veias pulmonares as quais sofrem processo de remodelamento que consiste no estreitamento luminal pelo aumento do espessamento neointimal e hipertrofia medial.¹¹ Alguns estudos mostraram correlação direta entre a pressão sistólica da artéria pulmonar e o espessamento neointimal, mas ainda não se sabe o gatilho necessário para essa disfunção endotelial, ou seja, em qual estágio ou grau de elevação da pressão do átrio esquerdo teríamos o gatilho necessário para as alterações vasculares.¹²

A manutenção da pressão elevada sobre o sistema venocapilar pulmonar causa insuficiência dos capilares e arteríolas pulmonares, com barotrauma que rompe a camada endotelial e promove inchaço de fluídos e proteínas no interstício. Esse edema desencadeia uma cascata de marcadores moleculares e inflamatórios que inibem a atividade do óxido nítrico e aumentam a expressão da endotelina, levando à oclusão luminal e ao espessamento dos septos alveolares. A progressão dessa cascata leva a um remodelamento do sistema arteriolar pulmonar e à redução da difusão gasosa pela membrana alveolar, o que compõe, em um segundo tempo, o padrão arterial da HP associada à ICfEp.^{7,12,13}

O comprometimento da função ventricular direita, na ICfEp, ocorre de duas maneiras: 1 – a elevação mantida das pressões pulmonares promove hipertrofia, dilatação, insuficiência tricúspide funcional e disfunção do ventrículo direito; 2 – a disfunção diastólica do ventrículo direito e o aumento da rigidez ocorrem antes da disfunção sistólica, com progressão mais lenta para dilatação e deterioração funcional.

Tratamento

Não há tratamento específico para a HP do grupo 2 e o uso de vasodilatadores pulmonares está contraindicado.

Referências

1. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018.
2. Guazzi M. Pulmonary Hypertension in Heart Failure Preserved Ejection Fraction: Prevalence, Pathophysiology, and Clinical Perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):367-77. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000823.
3. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761.
4. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-26. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
5. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, et al. Echocardiographic Features of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-73. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.063.
6. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved

Alguns experimentos tentaram, sem sucesso, testar terapia apropriada para hipertensão arterial pulmonar nos pacientes com doenças do ventrículo esquerdo, mas talvez tenham esbarrado nas diferenças fenotípicas dos pacientes com ICfEp.

Acredita-se que a variabilidade dos fenótipos hemodinâmicos na ICfEp (hipertensão pré-capilar isolada ou pré- e pós-capilar associada) possam interferir nos resultados negativos no que tange ao uso de vasodilatadores para a HP do grupo 2.

Conclusão

A HP na ICfEp tem mecanismos fisiopatológicos semelhantes e, também, diferentes do da HP na ICfEr. Em ambas as situações, o prognóstico dos pacientes e a evolução natural da doença está comprometida e não há tratamento específico para essa comorbidade, além do tratamento padrão já amplamente conhecido para a doença de base, a insuficiência cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Freitas Jr. AF, Frota DCR, Rassi S; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freitas Jr. AF.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
7. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1102-11. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.069.
 8. Hieda M, Sarma S, Hearon CM Jr, Dias KA, Martinez J, Samels M, et al. Increased Myocardial Stiffness in Patients with High-Risk Left Ventricular Hypertrophy: The Hallmark of Stage-B Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2020;141(2):115-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040332.
 9. Paulus WJ, Tschöpe C. 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):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
 10. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, Ogut O, Hussain S, Takahama H, et al. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9(10):e003238. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003238.
 11. Packer M, Lam CSP, Lund LH, Redfield MM. Interdependence of Atrial Fibrillation and Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction Reflects a Common Underlying Atrial and Ventricular Myopathy. *Circulation*. 2020;141(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996.
 12. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1796-1810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
 13. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, Glazer AM, Xu M, Wells QS, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Fluxograma do Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Flowchart for Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Viviane Melo e Silva de Figueiredo,¹ João Vitor Soares Santos,² Natália Garcia Galvão,¹ José Albuquerque de Figueiredo Neto¹

Departamento de Medicina I – Universidade Federal do Maranhão¹ São Luís, MA – Brasil

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA),² Caxias, MA – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) apresenta-se como uma síndrome heterogênea, variedade fisiopatológica, frequentemente associada a outras comorbidades. Além disso, a terapêutica realizada nesses pacientes refere-se ao tratamento das comorbidades correlacionadas. Nesse âmbito, o tratamento farmacológico específico da ICFEP apresenta-se como um desafio, haja vista a falta de evidências de estudos que comprovem redução significativa nos desfechos de mortalidade. Nesse artigo, analisaremos o manejo para o controle da hipertensão arterial e fibrilação atrial e evidências de estudos sobre a utilização das principais classes de medicamentos recomendados no tratamento para pacientes com ICFEP como inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, inibidores do sistema renina-angiotensina, inibidor da neprililina e nitratos.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), definida como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$, representa pelo menos 50% de todos os pacientes com insuficiência cardíaca (IC), e, além de sua prevalência estar aumentando, possui associação com morbidade e mortalidade significativas.¹

A ICFEP é um distúrbio heterogêneo que recebe contribuição de comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade, doença arterial coronariana (DAC), doença renal crônica e causas específicas, como amiloidose cardíaca.²⁻⁴ Os pacientes com ICFEP são mais velhos e mais frequentemente do sexo feminino. Além disso, é mais comum observar comorbidades não cardiovasculares, doença renal crônica e fibrilação atrial (FA) nesses pacientes.⁵

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Conduta do Tratamento Medicamentoso

Correspondência: José Albuquerque de Figueiredo Neto •

Avenida dos Holandeses, n. 2 Ed. Iate Classic, ap.1202 Ponta D'areia.

São Luís, MA - Brasil

E-mail: jafneto@terra.com.br

Artigo recebido em 26/09/2022, revisado em 30/09/2022, aceito em 30/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220062>

Ensaios clínicos usaram definições variáveis de ICFEP (por exemplo, FEVE $\geq 40\%$, 45% ou 50%). De todo modo, o diagnóstico deve incluir o seguinte: (1) sinais e sintomas de IC; (2) FEVE $\geq 50\%$; (3) evidência objetiva de anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais consistentes com a presença de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo/pressões de enchimento do ventrículo esquerdo aumentadas, incluindo peptídeos natriuréticos aumentados.^{6,7}

Até o momento nenhuma terapia medicamentosa específica demonstrou redução de mortalidade cardiovascular nos ensaios de ICFEP. Portanto, o manejo recomendado é aquele utilizado para IC em geral, e com uso de diuréticos para reduzir congestão, em especial os de alça. Além disso a perda de peso e a realização de exercícios físicos podem melhorar os sintomas e a capacidade funcional, por isso, devem ser considerados em pacientes apropriados.^{8,9} É preciso realizar a identificação de sintomas e tratamento de causas específicas, como amiloidose, e gestão de comorbidades contribuintes, como hipertensão, DAC e FA.

Controle da hipertensão arterial

O papel do controle da pressão arterial está bem estabelecido na prevenção da IC, bem como na redução de outros eventos cardiovasculares e mortalidade por IC em pacientes sem IC basal.¹⁰⁻¹⁶

O estudo SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) e as metanálises estabeleceram que pacientes com alto risco cardiovascular se beneficiam do controle mais intenso da pressão arterial, pois isso reduz significativamente a IC e outros desfechos cardiovasculares.^{11,12,17} Dito isso, recentes diretrizes sobre o manejo clínico da hipertensão estabelecem metas de pressão arterial na ICFEP que extrapolam aquelas para o tratamento dos pacientes em geral.¹⁸

No entanto, a meta ideal de pressão arterial e os regimes anti-hipertensivos não são conhecidos para pacientes com ICFEP. Antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), antagonistas da aldosterona e possivelmente antagonistas do receptor de neprililina, podem ser agentes de primeira linha, dada a experiência com seu uso em ensaios de ICFEP.^{3,19-23} A adultos com ICFEP que apresentem hipertensão persistente após tratamento de congestão volêmica com diuréticos, devem ser prescritos IECA ou BRA e betabloqueadores titulados para atingir pressão arterial sistólica inferior a 130 mmHg.¹⁸

Betabloqueadores podem ser usados para tratar hipertensão em pacientes com história de infarto agudo do miocárdio,²² DAC sintomática ou FA com resposta ventricular rápida. Essa medicação interfere no cronotropismo e, portanto, precisa ter seus efeitos equilibrados com uma possível intolerância ao exercício em alguns pacientes.²⁴

Os inibidores do Cotransportador de Sódio-glicose 2

O EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) mostrou um benefício significativo do inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), empagliflozina em pacientes sintomáticos com IC com FEVE > 40% e peptídeos natriuréticos elevados.²⁵

A empagliflozina levou a um risco relativo 21% menor no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, que foi principalmente relacionado a um risco 29% menor de hospitalização por IC, com o uso dessa droga (morte cardiovascular menor não significativa [*hazard ratio*, 0,91; intervalo de confiança de 95%, 0,76 a 1,0]), sem benefício na mortalidade por todas as causas. Os efeitos foram observados de forma consistentes em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com ou sem diabetes.²⁶

Embora o benefício no desfecho primário não tenha tido uma diferença significativa entre os subgrupos pré-especificados de FEVE (< 50%, 50% a 60% e > 60%),²⁵ em outro estudo com análise por subgrupo por fração de ejeção houve menor benefício na redução de hospitalizações totais (primeiras e recorrentes) por IC em FEVEs mais altas > 60%.²⁶

A empagliflozina, além de ter resultado em diminuição no total hospitalizações por IC, promoveu declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e uma melhora modesta na qualidade de vida em 52 semanas.²⁵

Manejo da fibrilação atrial

Grandes dados de ensaios clínicos randomizados não estão disponíveis para orientar uma terapia específica em pacientes com FA e ICfEp. Atualmente, o cuidado integral da FA nesse contexto é extrapolado das diretrizes da prática clínica para a FA, mas com estratégias de individualização para controle de ritmo ou frequência nesses pacientes.

Embora os betabloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos sejam frequentemente considerados como agentes de primeira linha para o controle da frequência cardíaca em pacientes com ICfEp, recentemente, um estudo menor e aberto, RATE-AF,²⁷ foi conduzido em pacientes idosos com FA e sintomas de IC (a maioria com FEVE preservada). Este estudo comparou o uso do betabloqueador bisoprolol à digoxina e o desfecho primário de qualidade de vida foi semelhante entre os 2 grupos ao final de 6 meses. Em ambos os grupos, houve redução semelhante de frequência cardíaca, mas os eventos adversos, como tontura, letargia e hipotensão ocorreram mais com o betabloqueador do que com a digoxina. Além disso, vários *endpoints* secundários de qualidade de vida, capacidade funcional, e a própria redução do NT-proBNP ao final dos 12 meses, também favoreceram a digoxina.

Antagonistas dos receptores dos mineralocorticosteroides

O estudo TOPCAT investigou os efeitos da espironolactona em pacientes com ICfEp. Nesse estudo, observou-se uma pequena redução (*hazard ratio*, 0,89) na análise do desfecho composto que envolve óbito, morte cardíaca abortada e internação por IC. No entanto, essa redução não apresentou significância estatística, embora a internação por IC tenha sido reduzida (*hazard ratio*, 0,83). Ademais, o grupo que recebeu o tratamento apresentou mais efeitos adversos, como hipercalemia e aumento dos níveis de creatinina.²⁸ Em relação aos efeitos de mastalgia e ginecomastia relacionados que motivaram o abandono do tratamento, observou-se igualdade entre as diferentes regiões do estudo.²⁹

O monitoramento cuidadoso de potássio, função renal e dosagem de diuréticos no início e no acompanhamento são fundamentais para minimizar o risco de hipercalemia e piora da função renal.

Uma análise *post hoc*²⁹ mostrou eficácia nas Américas (*hazard ratio* 0,83), mas não na Rússia-Geórgia (*hazard ratio* 1,10). Nas Américas, atrelados à eficácia, observou-se também ocorrência mais frequente de hipercalemia e acometimento renal. Na Rússia-Geórgia, os mesmos benefícios não foram observados, assim como os efeitos adversos.²⁹ Nessa última população, uma amostra no braço de tratamento ativo não apresentou níveis detectáveis de um metabólito espironolactona.

As análises *post hoc* têm limitações, mas sugerem uma possibilidade de benefício em pacientes adequadamente selecionados com ICfEp sintomática (FEVE ≥ 45%, nível elevado de BNP ou admissão por IC em 1 ano, TFGe > 30 mL/min/1,73 m², creatinina < 2,5 mg/dL e potássio < 5,0 mEq/L).

Além disso, outra análise *post hoc* sugeriu que a eficácia potencial da espironolactona era maior na extremidade inferior do espectro de FEVE.³⁰

Inibidores do sistema renina angiotensina

Embora as estratégias de inibição do SRAA tenham sido bem sucedidas no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e a ativação do SRAA seja sugerida na ICfEp, ensaios clínicos com inibição do SRAA não mostraram muito benefício em pacientes com ICfEp. Por exemplo, em uma metanálise de 7.694 pacientes com ICfEp, composta por 4 estudos avaliando BRA, não houve sinal de benefício na hospitalização por IC (*hazard ratio*, 0,92; intervalo de confiança de 95%, 0,83 a 1,02), nem nas mortalidades cardiovasculares ou por todas as causas (*hazard ratio*, 1,02).^{31,32}

O estudo CHARM-Preserved (*Candesartan in patients with chronic HF and preserved left-ventricular ejection fraction*) avaliou pacientes com FEVE > 40%, que foram randomizados para um BRA, candesartana ou placebo.¹⁹

O desfecho primário (morte cardiovascular ou hospitalização por IC) não foi significativamente diferente entre os 2 grupos (*hazard ratio*, 0,89; intervalo de confiança de 95%, 0,77 a 1,03, *p* = 0,118; *hazard ratio* ajustado por covariáveis, 0,86; *p* = 0,051).

Artigo de Revisão

A mortalidade cardiovascular foi idêntica nos 2 grupos; já as hospitalizações por IC foram menores no braço candesartana. No entanto, esse resultado foi observado apenas na análise ajustada por covariáveis e ainda se revelou limítrofe em relação à significância estatística (*hazard ratio*, 0,84; intervalo de confiança de 95%, 0,70 a 1,00; $p = 0,047$; p não ajustado = 0,072).

Em relação aos indivíduos hospitalizados por IC (relatado pelo investigador), os resultados obtidos com o grupo candesartana foram melhores que com placebo (230 versus 279; $p = 0,017$). Além disso, outra melhora observada nos estudos CHARM foi identificada através de uma análise post hoc, na qual percebeu-se que esses resultados com candesartana foram melhores na extremidade inferior do espectro da FEVE.³³

Bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da neprilisina

No estudo PARAMOUNT-HF (*Prospective Comparison of ARNi With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*), um ensaio clínico randomizado de fase II em pacientes com ICFeP (FEVE $\geq 45\%$) realizou comparação entre o sacubitril-valsartana com o BRA, valsartana. O que foi observado foi um nível mais baixo de NT-proBNP, após 12 semanas de tratamento com o inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina.³⁴

O estudo PARAGON-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction*) foi realizado em 4.822 pacientes com ICFeP (FEVE $\geq 45\%$, admissão por IC em 9 meses ou níveis de peptídeos natriuréticos elevados e TFG ≥ 30 mL/min/m²). Nesse estudo, a comparação entre sacubitril-valsartana e valsartana não alcançou redução significativa no desfecho composto primário de morte cardiovascular ou total, nem nas hospitalizações por IC - primeira e recorrentes - (*razão de taxas*, 0,87; intervalo de confiança de 95%, 0,75 a 1,01; $p = 0,06$).²⁰

No grupo sacubitril-valsartana, 15% dos pacientes tiveram uma melhora na classe NYHA em 8 meses, 76,3% não tiveram alteração e 8,7% tiveram uma classe NYHA pior, em comparação com 12,6%, 77,8% e 9,6%, respectivamente, no grupo valsartana (*razão de chances de melhora*, 1,45; intervalo de confiança de 95%, 1,13 a 1,86).

Dado que o desfecho primário não foi atendido, outras análises são exploratórias. Dito isso, não houve benefício de sacubitril-valsartana na morte cardiovascular (*hazard ratio*, 0,95) ou mortalidade total (*hazard ratio*, 0,97), mas houve sinal de benefício do inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina para internações por IC (*razão de taxas*, 0,85; intervalo de confiança de 95%, 0,72 a 1,00; $p = 0,056$). O uso do sacubitril-valsartana esteve menos associado à hipercalcemia e à elevação sérica de creatinina, mas observou-se maior incidência de hipotensão e angioedema nesse grupo.²⁰

Em análises de subgrupos pré-especificadas, observou-se um efeito diferencial por FEVE e sexo. Os benefícios de sacubitril-valsartana em comparação com valsartana foram

observados em pacientes com FEVE abaixo da mediana (45% a 57%; *razão de taxas*, 0,78; intervalo de confiança de 95%, 0,64 a 0,95) e em mulheres (*razão de taxas*, 0,73; intervalo de confiança de 95%, 0,59 a 0,90).^{20,35,36}

Nitratos

A terapia com nitrato pode reduzir a congestão pulmonar e melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Em relação à ICFeP, dados de estudos prévios indicam que 15% a 50% dos pacientes são tratados com nitratos.^{19,21,37-39}

No entanto, o estudo NEAT-HFpEF (*Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*)³⁹ randomizou 110 pacientes com FEVE $\geq 50\%$ em terapia de IC estável para comparação entre o mononitrato de isossorbida e o placebo. Nessa análise, foram inclusos os pacientes que não faziam uso de nitrato e que tinham atividades limitadas por dispneia, fadiga ou dor torácica. Nos resultados desse estudo não foram observados efeitos benéficos nos níveis de atividade, qualidade de vida, tolerância ao exercício ou níveis de NT-proBNP. De fato, as atividades diárias apresentaram um efeito de redução dose-dependente entre os pacientes que receberam o mononitrato de isossorbida.³⁹

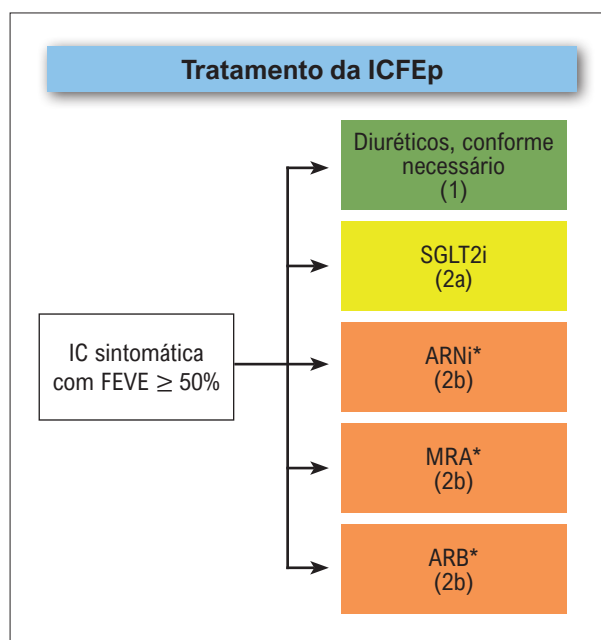


Figura 1 – Recomendações para pacientes com FEVE $\geq 50\%$. Adaptada de Heidenreich, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Circulation. 2022;145:e895–e1032. As recomendações de medicação para ICFeP são exibidas. ARB: bloqueador do receptor de angiotensina; ARNi: inibidor de receptor de angiotensina-neprilisina; IC: insuficiência cardíaca; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MRA: antagonista do receptor mineralocorticoide; SGLT2i: inibidor do cotransportador-2 sódio-glicose. *Maior benefício em pacientes com FEVE mais próxima de 50%.

No entanto, embora o uso rotineiro de nitratos em pacientes com ICfEp não pareça benéfico, pacientes com ICfEp e DAC sintomática ainda podem receber alívio sintomático com nitratos.

Em relação à inibição da fosfodiesterase-5, esta aumenta o sistema de óxido nítrico, regulando positivamente a atividade do cGMP. O estudo RELAX (*Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*)⁴⁰ randomizou 216 pacientes com FEVE $\geq$ 50% em terapia de IC estável e com tolerância reduzida ao exercício (consumo de oxigênio de pico observado, $<$ 60% do previsto) para o uso de sildenafil ou placebo. No entanto, o que se observou nesse estudo foi uma ausência de melhora no consumo de oxigênio ou tolerância ao exercício.

Conclusão

Estudos relacionados à abordagem no tratamento da ICfEp vêm apresentando avanços. Nesse contexto, o iSGLT2 evidenciou resultado favorável no que se refere à redução de morte cardiovascular ou hospitalização. Pela primeira vez, existe um medicamento que tem demonstrado benefícios significativos em pacientes com fração de ejeção preservada (Figura 1). Essa evolução no estudo da ICfEp possibilita oportunidade de escolha terapêutica com melhor desfecho cardiovascular para o paciente.

Referências

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
2. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
3. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-93. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
4. Paulus WJ, Tschöpe C. 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):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
5. Borlaug BA. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
6. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
7. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
8. Omar W, Pandey A, Haykowsky MJ, Berry JD, Lavie CJ. The Evolving Role of Cardiorespiratory Fitness and Exercise in Prevention and Management of Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(2):75-80. doi: 10.1007/s11897-018-0382-z.
9. Kitzman DW, Upadhyay B, Reeves G. Hospitalizations and Prognosis in Elderly Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Time to Treat the Whole Patient. *JACC Heart Fail*. 2015;3(6):442-44. doi: 10.1016/j.jchf.2015.01.009.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of Blood-pressure-lowering Treatment in Hypertension: 9. Discontinuations for Adverse Events Attributed to Different Classes of Antihypertensive Drugs: Meta-analyses of Randomized Trials. *J Hypertens*. 2016;34(10):1921-32. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
11. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, 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):2673-82. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
12. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
14. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of Heart Failure by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278(3):212-6.
15. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, Cushman WC, Massie BM, Einhorn PT, et al. Long-term Follow-up of Participants with Heart Failure in the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Circulation*. 2011;124(17):1811-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012575.

Contribuição dos autores

Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueiredo Neto JA; Redação do manuscrito: Figueiredo Neto JA, Santos JVS, Figueiredo VMS, Galvão NG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

16. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular and Renal Outcomes: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies. *BMJ*. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):127-248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
20. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
21. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
22. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of Propranolol Versus no Propranolol on Total Mortality Plus Nonfatal Myocardial Infarction in Older Patients with Prior Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure, and Left Ventricular Ejection Fraction > or = 40% Treated with Diuretics Plus Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):207-9. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00320-2.
23. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients with Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2150-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.046.
24. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845-54. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
25. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
26. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
27. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-508. doi: 10.1001/jama.2020.23138.
28. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
29. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
30. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
31. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic Heart Failure: Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. *Circulation*. 2007;115(7):888-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638569.
32. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Mano T, Nishikawa N, Kondo H, et al. Roles of Renin-angiotensin and Endothelin Systems in Development of Diastolic Heart Failure in Hypertensive Hearts. *Cardiovasc Res*. 2000;47(2):274-83. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00101-2.
33. Nilsson BB, Lunde P, Grøgaard HK, Holm I. Long-Term Results of High-Intensity Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Revascularized Patients for Symptomatic Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2018;121(1):21-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.011.
34. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, 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):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
35. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
36. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
37. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yacav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
38. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
39. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepf GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2314-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510774.
40. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, 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):1268-77. doi: 10.1001/jama.2013.2024.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Melhorada

Heart Failure with Improved Ejection Fraction

Antonio Carlos Pereira Barretto^{1,2,3} 

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração (InCor),² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Santa Marcelina,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

O remodelamento cardíaco é, em geral, um sinal adverso e está ligado à progressão da insuficiência cardíaca (IC). Por outro lado, em corações remodelados, a sua reversão é um importante sinal de recuperação cardíaca e está associada a melhor prognóstico. A melhora da fração de ejeção pode ocorrer espontaneamente com a resolução dos processos que promoveram a dilatação cardíaca. Na IC com fração de ejeção reduzida, o tratamento com bloqueadores neuro-hormonais é uma importante arma para promover a melhora da fração de ejeção. A fração de ejeção melhorada identifica pacientes recuperados e com melhor prognóstico. Devemos pesquisar a evolução da fração de ejeção e otimizar nosso tratamento procurando sempre obter a melhora da fração de ejeção nos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e IC com fração de ejeção levemente reduzida em tratamento.

O tema insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) melhorada é um tema atual, com várias novas publicações. Pela sua importância, passou a ser destacada nas principais diretrizes de IC.

Atualização das diretrizes para diagnóstico e tratamento da IC

Frente à melhor evolução dos pacientes com FE melhorada, as Sociedades Europeia e Brasileira de IC fizeram uma atualização de conceito e valorizaram a remodelação reversa. Assim, em 2021, as diretrizes reviram a classificação dos pacientes com base na FE, definiram melhor os grupos (agora sem imbricamento de FE) e os classificaram em quatro grupos, agora melhor definidos e com valorização e definição da FE melhorada (Tabela 1).¹⁻³

Essa valorização da FE melhorada foi importante, pois é um achado clínico que identifica pacientes com melhor prognóstico e deve ser sistematicamente pesquisado nos pacientes com FE reduzida ou levemente reduzida, pois a melhora da FE indica melhor controle da IC e do dano miocárdico e a sua não melhora com o tratamento pode ser

sinal de gravidade, mas, mais frequentemente, sinaliza que o tratamento poderia ser implementado.

Remodelação ventricular

A remodelação ventricular é o processo pelo qual o tamanho, forma e função ventriculares são regulados por fatores mecânicos, neuro-hormonais e genéticos.⁴ A remodelação pode ser fisiológica e adaptativa durante o crescimento ou patológica devido a infarto do miocárdio, cardiomiopatia, hipertensão ou doença valvar. A remodelação miocárdica pode ser definida por alterações moleculares, celulares e intersticiais do miocárdio, levando a modificação no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, como resultado de uma agressão ao miocárdio.⁴ Em resposta a essas alterações, há diminuição da função e dilatação cardíacas associadas à congestão circulatória, as quais caracterizam a síndrome clínica da IC.⁴ O remodelamento cardíaco é, em geral, um sinal adverso e está ligado à progressão da IC. Por outro lado, em corações remodelados, a sua reversão é um importante sinal de recuperação cardíaca e está associada a melhor prognóstico.

A importância fisiopatológica do remodelamento cardíaco foi bem demonstrada nos trabalhos da família Pfeffer, Marc e Janice inicialmente, em estudos experimentais com ratos no modelo de infarto do miocárdio que demonstraram que a mortalidade dos animais guardava forte relação com o grau de dilatação cardíaca e redução da FE.^{5,6} A demonstração de sua importância fisiopatológica e no prognóstico da IC foi ampliada com os resultados dos estudos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) no tratamento desses ratos infartados. Esses estudos mostraram que os inibidores da ECA preveniam a remodelação cardíaca e, em alguns casos, promoviam a sua reversão.⁶ Os ratos tratados com inibidores da ECA que apresentavam prevenção da dilatação ou reversão da remodelação evoluíam melhor do que os que não a apresentavam.^{5,6}

Na sequência de estudos, Pfeffer coordenou o estudo SAVE e demonstrou que o conceito de remodelação também se aplicava aos humanos e que o tratamento com inibidores da ECA modificava a história natural do infarto do miocárdio e da IC a ele relacionado.⁷ Os pacientes com infarto do miocárdio e FE inferior a 40% tratados com captopril tiveram uma redução de eventos cardiovasculares de aproximadamente 40%.⁷

Desde então, o papel da remodelação cardíaca foi e vem sendo estudado nos estudos de IC e pesquisado nos registros, confirmando esses achados.⁸⁻¹⁷

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Pacientes

Correspondência: Antonio Carlos Pereira Barretto •

Rua Piave, 103. CEP 05620-010, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: antonio.barretto@incor.usp.br

Artigo recebido em 18/08/2022, revisado em 26/08/2022, aceito em 26/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220067>

Tabela 1 – Classificação da insuficiência cardíaca conforme a fração de ejeção¹⁻³

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) – fração de ejeção (FE) < 40%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEIr) – FE 41-49%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) – FE > 50%
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada ou recuperada (ICFEm). Para aqueles com FE < 40% que tiveram elevação de dez unidades e permanecem com FE > 40%.

Reversão da remodelação ventricular

A dilatação cardíaca é, portanto, identificada como um importante e definido marcador de pior prognóstico. A sua reversão, por outro lado, está associada à melhora na evolução.

A reversão espontânea ocorre em situações em que a causa da disfunção ventricular é corrigida, como no controle da frequência cardíaca nas taquimiocardiopatias, nos casos de hipo e hipertireoidismo tratados, em hipertensos após controle da hipertensão, em miocardites que reverteram o quadro inflamatório e na suspensão de substâncias cardiotoxícas, como parar de beber em casos de alcoolismo ou da prescrição de quimioterápicos.¹²

A reversão ocorre também como resultado do tratamento da disfunção ventricular, e vários estudos têm demonstrado que medicamentos ou procedimentos que modificam a remodelação ventricular, prevenindo ou retardando a dilatação cardíaca ou melhorando a FE, estão associados à melhor evolução dos pacientes.^{17,18} Não são todos os fármacos utilizados no tratamento da IC que influenciam na remodelação cardíaca.¹⁸ Estudos em animais pós-infarto mostraram que betabloqueadores, bloqueadores da aldosterona e inibidores do sistema renina-angiotensina (SRA) preveniam a dilatação cardíaca, enquanto hidralazina e digital não o faziam.¹⁸

Dessa forma, evidências clínicas e experimentais sugerem que o SRA e o sistema simpático têm papel importante no processo. O sacubitril e a valsartana também promovem reversão do remodelamento cardíaco, assim como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SLGT2), mas em menor intensidade, estando essa reversão do remodelamento implicada na melhora do prognóstico dos pacientes tratados com esses medicamentos.¹⁹⁻²¹

O estudo Val-HeFT também confirmou que a reversão do remodelamento estava associada à melhora do prognóstico, mas foi além e documentou a importância da magnitude dessa reversão. Nesse estudo, os pacientes foram divididos em quartis quanto à magnitude do remodelamento, e o tratamento com bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) mostrou-se eficaz em reduzir a mortalidade nos quartis 2, 3 e 4, promovendo redução desta de 11%, 15% e 20%, respectivamente.¹⁸ Nos estudos V-HeFT I e II, foi possível também observar o papel da magnitude da reversão com o aumento de cinco unidades na FE, sendo o melhor preditor de mortalidade entre as variáveis estudadas.²² Cerca de 30% dos pacientes apresentaram aumento da FE superior a cinco unidades e 50% deles, superior a dez unidades.

Há bastante discussão de qual percentual de pacientes apresenta melhora da FE quando tratados. Tem-se descrito reversão da dilatação cardíaca em cerca de 30 a 60% dos casos tratados com bloqueadores neuro-hormonais. Cioffi et al., estudando em pacientes com mais de 70 anos os fatores associados à melhora da FE, encontraram durante o seguimento médio de 17 meses melhora da FE em 36% dos pacientes do ambulatório. Foram preditores dessa melhora a ausência de diabetes, história de hipertensão e o tratamento com betabloqueadores; este último aumentando a chance de reversão em 3,4 vezes.²³ Os estudos mostram, de modo geral, que há menor reversão do remodelamento em pacientes com doença coronária, em especial naqueles com infarto do miocárdio; o mesmo é observado de modo geral nos pacientes com bloqueio completo do ramo esquerdo.

A melhora no remodelamento cardíaco foi também observada em registros de casos de IC. No registro IMPROVE-HF, que analisou 3.994 pacientes hospitalizados para compensação, a FE aumentou mais que 10% em 28,6% dos pacientes.⁸

No registro sueco, que analisou 4.942 pacientes, observou-se que pacientes com a FE melhorada tiveram menor mortalidade do que os que não tiveram qualquer melhora.⁹ A pior evolução foi observada naqueles com redução da FE.⁹ (Figura 1). Nesse registro, a menor mortalidade ocorreu nos pacientes que tinham FE levemente reduzida ou reduzida e apresentaram algum aumento da FE, sendo que, entre os com FE levemente reduzida, 25% apresentaram aumento e, naqueles com FE reduzida, 26% apresentaram aumento da FE, sendo que 10% atingiu FE > 50% e 16% ficaram nos níveis da FE levemente reduzida⁹ (Figura 1). Os dados do registro e os anteriores já comentados documentaram a importância de a FE apresentar melhora, promovendo melhora no prognóstico mesmo que não atinja os valores dos critérios propostos para se considerar como FE melhorada.

Quando se analisa o remodelamento cardíaco, a atividade adrenérgica aumentada parece ter um papel maior na remodelação ventricular, uma vez que, com os betabloqueadores, observa-se uma reversão maior da dilatação cardíaca do que com os inibidores da ECA (Figura 2). Se com os inibidores da ECA se observa prevenção da dilatação ventricular e discretos aumentos da FE, com os betabloqueadores a redução dos diâmetros ventriculares é mais expressiva, bem como os aumentos da FE.²⁴

Na literatura, é crescente o número de estudos documentando a importância da reversão da remodelação ventricular no prognóstico da IC.¹⁰⁻²² Os pacientes que

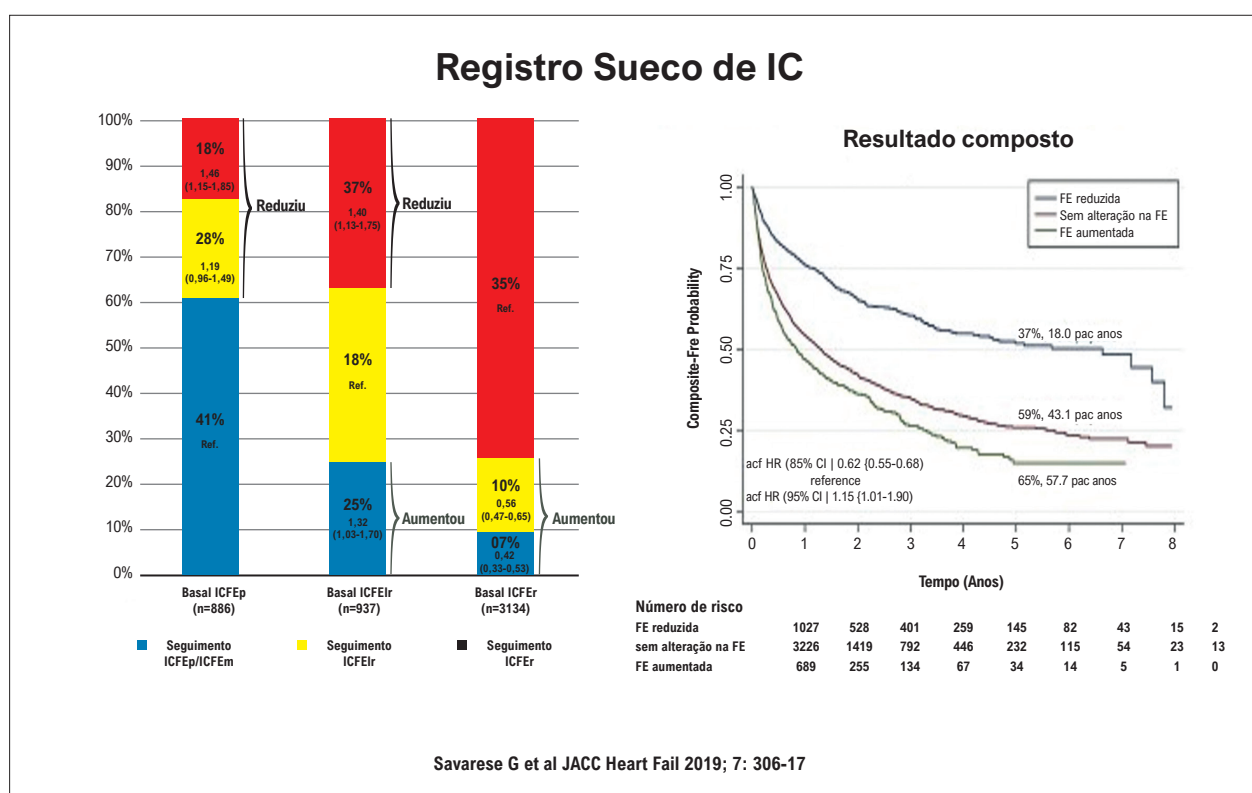


Figura 1 – A reversão do remodelamento cardíaco com aumento da fração de ejeção foi acompanhada de importante redução da mortalidade. ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeIr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

apresentam regressão da dilatação ventricular ou aumento da FE com o tratamento instituído têm melhor qualidade de vida do que os que continuam dilatando, bem como apresentam uma menor morbimortalidade.¹⁰⁻²²

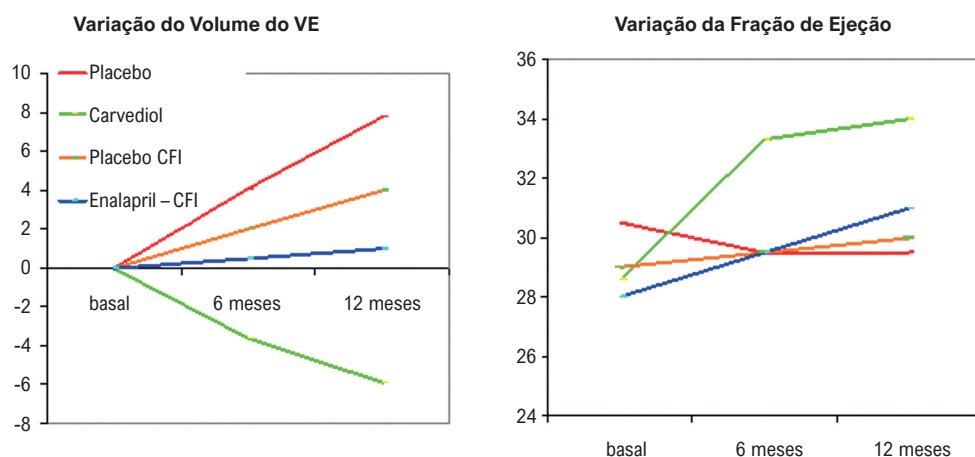
No seguimento dos pacientes do estudo de Cioffi et al., os que tiveram reversão do remodelamento apresentaram menor mortalidade (3%) do que aqueles que não apresentaram reversão (22%).²³ No estudo V-HeFT, a mortalidade no primeiro ano de seguimento foi de 29%, 16%, 6%, respectivamente para aqueles que tiveram redução da FE maior que seis unidades, valores entre menos de cinco e mais de cinco e aqueles que apresentaram aumento superior a cinco unidades.²²

Hoshikawa et al. verificaram que o prognóstico guardava relação com a reversão da dilatação cardíaca.²⁵ Eles dividiram os pacientes em três grupos: aqueles que apresentaram total reversão do remodelamento cardíaco ficando com diâmetro de ventrículo esquerdo (VE) < 55 mm e fração de delta D > 25%; aqueles com reversão parcial; e aqueles que não tiveram reversão. Constatou-se que todos os pacientes sem reversão da dilatação cardíaca morreram no seguimento médio de cerca de 5 anos. Todos os que tiveram alguma reversão permaneceram vivos. Nessa população estudada, de todos tratados com bloqueadores neuro-hormonais, 78% apresentaram reversão da dilatação cardíaca e em 57% destes a reversão foi completa.

Esse mesmo grupo reanalisou seus pacientes, e Matsumura et al. puderam mostrar o papel da reversão do remodelamento na evolução a longo prazo, constatando que, em 12 anos de seguimento, todos os pacientes que tiveram regressão da dilatação cardíaca sobreviveram e que aqueles que apresentaram aumento da dilatação ou morreram ou necessitaram de transplante.²⁶ Nessa população de pacientes com cardiomiopatia dilatada, os autores observaram que 35,6% dos pacientes apresentaram alguma reversão, e 37% destes apresentaram normalização dos diâmetros e da FE.²⁶ No conjunto, constataram que todos os pacientes que apresentaram alguma reversão permaneceram vivos ao final de 12 anos, indicando que mesmo pequenas reversões são indicativas de boa resposta ao tratamento.²⁶

Ao lado da análise dos ensaios clínicos e dos estudos em pequenos grupos, o tema reversão do remodelamento cardíaco foi motivo de uma metanálise envolvendo 69.766 pacientes em 30 ensaios randomizados.²⁷ Nessa metanálise, constatou-se forte relação entre a melhora da FE e a redução de mortalidade. No conjunto, houve redução significativa de 49% na mortalidade dos pacientes que tiveram melhora da FE em relação aos que não tiveram.²⁷ Com base na análise de regressão, um aumento de 5% na média da FE correspondeu a uma redução relativa de 14% na mortalidade (razão de chances [OR, de odds ratio] 0,86; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,77 a 0,96; $p = 0,013$). No conjunto, os pacientes com reversão apresentaram 4,9 vezes maiores

Papel das drogas no remodelamento ventricular



Cohn JN et al JACC 2000; 35: 569 -82

Figura 2 – Papel das drogas na reversão do remodelamento ventricular; os betabloqueadores foram mais eficazes na reversão do remodelamento cardíaco. VE: ventrículo esquerdo; CFI: Classe Funcional I.

chances de não morrer do que os não apresentaram reversão, para cada incremento absoluto de 5% na FE.²⁷

A evolução é tão melhor nos pacientes que reverterem à disfunção cardíaca, mesmo que parcialmente, que deveríamos considerá-la como um dos objetivos primordiais do tratamento. Os pacientes que não apresentam essa reversão deveriam ter seu esquema terapêutico reavaliado e, na ausência da reversão, ser acompanhados com mais cuidado, pois são pacientes que terão uma evolução mais tormentosa. Um tratamento eficaz deveria reverter a remodelação cardíaca. Vale ressaltar que observa-se reversão com maior frequência quando são empregados os medicamentos que comprovadamente modificam a evolução dos portadores de IC, um bloqueador do sistema renina angiotensina, um betabloqueador, a espironolactona e um inibidor da SLGT2, que vem sendo denominada de os quatro fantásticos, pois reduzem mortalidade e hospitalizações, bem como os procedimentos como a ressincronização cardíaca, promovem reversão da dilatação cardíaca.¹²⁻²² A não reversão pode estar sinalizando que as doses dos medicamentos prescritas são insuficientes ou que a gravidade da doença é tão acentuada que o paciente não responderá como desejado ao esquema proposto.

No tratamento da IC, é muito importante a dose prescrita dos medicamentos. Muitas vezes, não se observa reversão do remodelamento por ter-se empregado doses baixas deles. A importância da dose pode ser observada no estudo FAST-Carvedilol, realizado em nossa instituição.²⁸ Nesse estudo, metade dos pacientes teve alta com dose de 3,125 mg ou 6,25 mg duas vezes ao dia, e a outra metade teve a dose aumentada de maneira rápida durante a hospitalização e

teve alta com a maior dose tolerada. No ambulatório, a dose do carvedilol não foi aumentada pelos médicos por motivos variados, mais frequentemente pressão arterial limítrofe, de tal forma que, no grupo controle, a dose média de carvedilol foi de 6,99 mg/dia e, no grupo intervenção, de 16,19 mg/dia. No seguimento, o grupo intervenção apresentou reversão da dilatação cardíaca, sendo ela observada já nos 3 primeiros meses de tratamento (Figura 3).²⁸ O grupo tratado com doses baixas não apresentou reversão. No seguimento, a sobrevida foi de 43,5% no primeiro ano no grupo controle contra 65,2% no grupo intervenção. Nossos dados chamam atenção para a importância da dose tanto na reversão da dilatação cardíaca como na redução de mortalidade (provavelmente interligadas).²⁸

A correta titulação dos medicamentos foi melhor implementada nas clínicas especializadas em tratar IC.¹⁵ Em um estudo na Holanda, em que as enfermeiras orientavam a otimização do tratamento, um percentual maior de pacientes atingiu as doses eficazes (doses-alvo). Dos 345 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFe), no seguimento de 9 meses, 69% atingiram dose de $\geq 50\%$ da dose recomendada de inibidores do SRA e 73% atingiram $\geq 50\%$ da dose recomendada de betabloqueador. Os principais motivos para não se atingir as doses-alvo foram hipotensão (inibidores do SRA e betabloqueadores), bradicardia (betabloqueadores) e disfunção renal (antagonistas dos receptores mineralocorticoide).¹⁵ Durante o seguimento médio de 9 meses, a média basal da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) passou de 27,6% para 38,8%. Cada aumento de 5% na FEVE foi associado a redução de mortalidade de 16% (0,84 [0,75–0,94, $p = 0,002$]) e de 15% (0,85 [0,78–0,94, $p = 0,001$])

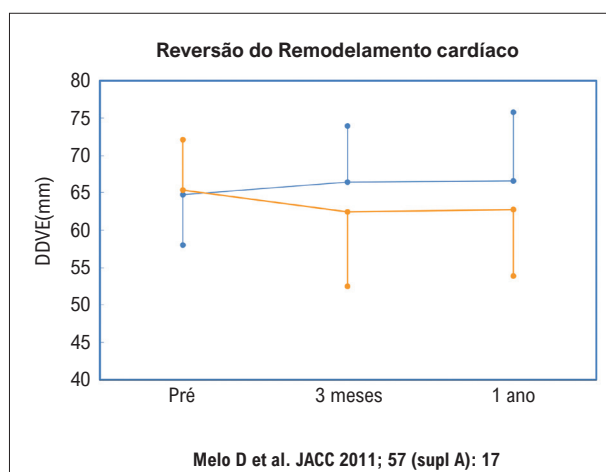


Figura 3 – A importância da dose do carvedilol na reversão do remodelamento ventricular. Pacientes recebendo dose de 3,125 mg ou 6,26 mg duas vezes ao dia não apresentaram redução do diâmetro ventricular (linha azul), mas a redução foi observada naqueles que receberam dose de 12,5 mg ou 25 mg duas vezes ao dia (linha laranja).

para o objetivo composto de morte e/ou hospitalização após um seguimento médio de 3,3 anos. Os autores concluem que a otimização do tratamento pelas enfermeiras na clínica de IC promoveu melhora da FEVE e redução da morbimortalidade nos pacientes com IC de começo recente.¹⁵

Temos empregado essa conduta de avaliar a melhora da FE como guia para o tratamento, e, nos pacientes que não apresentaram reversão da remodelação cardíaca, temos aumentado a dose dos medicamentos, em especial dos betabloqueadores, conseguindo, assim, a reversão da dilatação que com a dose usual não havia sido obtida. Nos pacientes que persistem com frequência cardíaca acima de 70 bpm na vigência de tratamento otimizado, a prescrição de ivabradina tem sido eficaz na reversão da dilatação cardíaca.²⁴

Procuramos verificar, no Instituto do Coração (InCor), o papel da melhora da FE no prognóstico da IC. Estudamos pacientes das diferentes equipes do InCor, do Sistema Único de Saúde (SUS), de convênios, pacientes privados, miocardiopatas, valvopatas, coronariopatas e pacientes da geriatria.²⁴ Estudamos todos os pacientes que foram atendidos no InCor em 2017 e tiveram o diagnóstico de IC (13.121 pacientes). Destes, 3.670 apresentavam FE reduzida e dois tinham ecocardiogramas evolutivos. Neste grupo com dois ecocardiogramas, 64,5% apresentaram alguma melhora da FE, sendo que, em 31,3%, essa melhora permitiu classificar os pacientes no grupo FE melhorada segundo as novas diretrizes. Do total, 30% não apresentaram melhora da FE. No seguimento de 1.000 dias, os pacientes com FE melhorada tiveram mortalidade de 16,3% contra 30,3% daqueles em que a FE não melhorou. Pode-se observar que qualquer aumento da FE foi associado a mortalidade menor do que a observada naqueles sem nenhuma melhora (22,4% vs. 30,3%), confirmando os dados da literatura que qualquer reversão do remodelamento cardíaco está associada a melhora do prognóstico dos pacientes com IC.²⁴

Um ponto importante a considerar quando temos um caso com FE melhorada é que, na maioria das vezes, o paciente não está curado, teve a reversão do remodelamento e apresentou FE melhorada por ter respondido adequadamente ao tratamento. A sua suspensão ou mesmo a redução de doses, em geral, promove outra vez remodelamento cardíaco com redução da FE. Essa redução foi bem documentada no estudo TRED-HF, desenhado para acompanhar a FE com a suspensão do tratamento, tendo documentado piora em cerca de 40% dos casos.²⁹ Com a reintrodução do tratamento, nem todos apresentaram recuperação da FE aos níveis pré-suspensão. Dessa forma, a mensagem é que não devemos suspender o tratamento apenas por o paciente ter apresentado FE melhorada.

Em conclusão, devemos sempre otimizar o tratamento da IC, prescrevendo-se os medicamentos nas doses descritas nas diretrizes e nos ensaios clínicos.¹⁻³ Para se ter certeza da eficácia do tratamento, pode-se solicitar um estudo ecocardiográfico para verificar se o tratamento promoveu aumento da FE. Se o aumento ocorreu, pode-se considerar que o tratamento está sendo eficaz e não há necessidade de revisão das doses ou do esquema terapêutico.¹²⁻²² Se a reversão da dilatação cardíaca não for documentada, esse achado deve ser identificado como sinal de que o tratamento não está sendo eficaz e deve ser incrementado, com aumento de dose dos medicamentos, com prescrição de novos medicamentos ou com a indicação de algum procedimento.^{1,2}

Nos pacientes com a FE melhorada, o prognóstico é melhor, e eles têm melhor qualidade de vida e menor morbimortalidade do que aqueles em que a FE não melhora ou piora.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Barretto ACP.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SAR, Spadaro J. Remodelamento e seu Impacto na Progressão da Disfunção Ventricular. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*;2002;12(3):371-8.
5. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular Enlargement and Reduced Ventricular After Myocardial Infarction. *Circulation* 1987;75 (Suppl IV):93- 97.
6. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival After an Experimental Myocardial Infarction: Beneficial Effects of Long-term Therapy with Captopril. *Circulation.* 1985;72(2):406-12. doi: 10.1161/01.cir.72.2.406.
7. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
8. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Heywood JT, et al. Factors Associated with Improvement in Ejection Fraction in Clinical Practice Among Patients with Heart Failure: Findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2012;163(1):49-56. doi: 10.1016/j.ahj.2011.10.001.
9. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, Uijl A, Dahlström U, Rosano G, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2019;7(4):306-17. doi: 10.1016/j.jchf.2018.11.019.
10. Levine TB, Levine AB, Keteyian SJ, Narins B, Lesch M. Reverse Remodeling in Heart Failure with Intensification of Vasodilator Therapy. *Clin Cardiol.* 1997;20(8):697-702. doi: 10.1002/clc.4960200806.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac Remodeling--concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
12. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):719-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.
13. Pereira J, Chaves V, Tavares S, Albuquerque I, Gomes C, Guiomar V, et al. Systolic Function Recovery in Heart Failure: Frequency, Prognostic Impact and Predictors. *Int J Cardiol.* 2020;300:172-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.126.
14. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):502-6. doi: 10.5935/abc.20150025.
15. Nauta JF, Santema BT, van der Wal MHL, Koops A, Warink-Riemersma J, van Dijk K, et al. Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction After Pharmacological Up-titration in New-onset Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Neth Heart J.* 2021;29(7-8):383-93. doi: 10.1007/s12471-021-01591-6.
16. DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, Albert NM, Butler J, Patterson JH, et al. Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction in Outpatients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Data From CHAMP-HF. *Circ Heart Fail.* 2020;13(7):e006833. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006833.
17. van den Berge JC, Vroegindewey MM, Veenis JF, Brugs JJ, Caliskan K, Manintveld OC, et al. Left Ventricular Remodelling and Prognosis After Discharge in New-onset Acute Heart failure with Reduced Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2679-89. doi: 10.1002/ehf2.13299.
18. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknayan N, et al. Severity of Left Ventricular Remodeling Defines Outcomes and Response to Therapy in Heart Failure: Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) Echocardiographic Data. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2022-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.053.
19. Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The Reverse Remodeling Response to Sacubitril/valsartan Therapy in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(4):e12435. doi: 10.1111/1755-5922.12435.
20. Moon MG, Hwang IC, Choi W, Cho GY, Yoon YE, Park JB, et al. Reverse Remodelling by Sacubitril/valsartan Predicts the Prognosis in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(3):2058-2069. doi: 10.1002/ehf2.13285.
21. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
22. Cintron G, Johson G, Francis G et al. Prognostic Significance of Serial Changes in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation* 1993;87(Suppl VI):17-23.
23. Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: prevalence, prognosis and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail* 2004; 10: 250-57.
24. Carlos H Del Carlo, Pereira-Barretto, AC, de Oliveira Jr, MT, Mansur, AJ, de Abreu, AB, Ramos Neto, JA, Mansur, AP, Jallad, S, Cardoso, JN, Kalil Filho, R. Características e prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida evoluindo com recuperação ou melhora da fração de ejeção. *Ver Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 2022; 32 (supl 2 B): pg 131
25. Hoshikawa E, Matsumura Y, Kubo T et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and betablockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1065-70.
26. Matsumura Y, Hoshikawa-Nagai E, Kubo T et al. Left ventricular reverse remodeling in long-term (>12 years) survivors with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013; 111: 106-10.
27. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. A Meta-Analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 392-406.
28. Melo D, Pereira-Barretto AC, Ramires JAF. The impact of rapid use of beta-blockers on ventricular remodeling and mortality in end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (suppl A): 17.
29. Halliday BP, Wassall R, Lota AS et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomized trial. *Lancet* 2019; 393: 6173



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada

Physical Training in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{1,2,3,4} Dilane Cristina Ferreira Tavares,² Fiamma Ferreira Nogueira,² Ana Carla Alves de Souza Lyra,² Taciana Queiroz Medeiros Gomes,² Maria Inês Remígio de Aguiar^{2,5}

Grupo de Estudos e Formação em Ergometria (GEFE),¹ Recife, PE – Brasil

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – Universidade de Pernambuco (PROCAPE/UPE),² Recife, PE – Brasil

Centro Cardiológico Ovídio Montenegro - CECOM,³ Recife, PE – Brasil

Real hospital de beneficência portuguesa de Pernambuco - RHP,⁴ Recife, PE – Brasil

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),⁵ Recife, PE – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica causada por anormalidades funcionais e/ou estruturais cardíacas em associação à elevação de peptídeos natriuréticos ou outra evidência objetiva de congestão pulmonar e/ou sistêmica.¹ Essas anormalidades resultam em aumento das pressões intracardíacas e/ou em inadequado débito cardíaco em repouso e/ou durante o esforço.²

A IC de fração de ejeção preservada (ICFEP), apesar de estar contemplada nessa definição, é uma patologia de abordagem mais desafiadora e complexa, sendo mais comum em pacientes de idade mais avançada, predominantemente do sexo feminino, que possuem múltiplas comorbidades como fibrilação atrial, doença renal crônica, e outras patologias não cardiovasculares, as quais, às vezes, se sobrepõem ao quadro clínico do paciente.² Segundo dados mais recentes, 50% dos portadores de IC tem fração de ejeção preservada e sua prevalência em relação à IC de fração de ejeção reduzida (ICFER) continua em ascensão em uma taxa anual de cerca de 1%.³

O seu diagnóstico ainda é considerado desafiador, envolvendo a avaliação de vários fatores clínicos, ecocardiográficos e funcionais, sendo recomendado o uso de escores como o H2FPEF e o HFA-PEFF para melhorar a acurácia do processo, podendo, inclusive, serem necessárias avaliações hemodinâmicas em casos específicos.^{2,4}

Poucos estudos clínicos randomizados mostraram desfechos positivos, analisando desfechos combinados ou secundários, às custas principalmente da redução nas hospitalizações por IC ou da evidência dos benefícios em análises de subgrupo.⁵⁻⁸ Essa característica reforça o conceito atual da presença de diferentes fenótipos dentro

da síndrome, os quais poderiam então se beneficiar de abordagens e terapêuticas individualizadas.³

Consequentemente, nesse cenário, o tratamento não farmacológico torna-se uma abordagem essencial e de primeira linha para fortalecer a terapêutica, a fim de promover melhora de sobrevida e de qualidade de vida.

Evidências têm mostrado que a reabilitação cardiopulmonar na ICFEP, baseada no exercício aeróbico, promove proteção cardiovascular com benefícios multissistêmicos, como inibição da hipertrofia do cardiomiócito, redução de inflamação, fibrose e disfunção microvascular, assim como melhora no metabolismo mitocondrial e na função endotelial. Estudos controlados e randomizados encontraram resultados variáveis sobre os efeitos do exercício nessa população, enquanto outros estudos evidenciaram incremento na aptidão cardiorrespiratória, tolerância ao esforço, qualidade de vida, assim como melhora na função diastólica.⁹ O objetivo dessa revisão é de entender o racional para os mecanismos benéficos do exercício na ICFEP, revisar os principais dados científicos que suportam essa medida como parte do tratamento não farmacológico desta patologia e descrever como e porque devemos estimular nossos pacientes a adotar a prática de exercícios físicos no seu dia a dia.

Racional fisiopatológico para os benefícios do treinamento físico na ICFEP

Quando comparamos os pacientes com ICFEP com um grupo controle de pacientes com hipertensão ou com outras comorbidades, vemos que os primeiros têm um pico de consumo de oxigênio (VO₂) 30% a 70% menor que os outros grupos, como mostra a Figura 1.¹⁰

O VO₂ reduzido é um parâmetro de capacidade funcional aeróbica reduzida, o que atualmente é considerado como um novo sinal vital, além de ser um marcador de independência para as atividades diárias, o que aumenta a chance de dependência funcional.¹¹ Vários mecanismos parecem explicar este fato em pacientes com ICFEP. Um estudo inicial de Kitzman *et al.* levantou a hipótese de que 3 mecanismos estariam envolvidos nessa redução de capacidade funcional: a redução do débito cardíaco no esforço, um aumento rápido na pressão capilar pulmonar e uma menor diferença no gradiente artério-venoso de oxigênio,^{12,13} com vários estudos subsequentes divergindo

Palavras-chave

Treinamento Físico; Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Reabilitação Cardíaca

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Universidade de Pernambuco – Miocardiopatias/ Transplante cardíaco – Rua dos Palmares, S/N. CEP 50100-010, Recife, PE – Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/09/2022, revisado em 24/09/2022, aceito em 24/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220064>

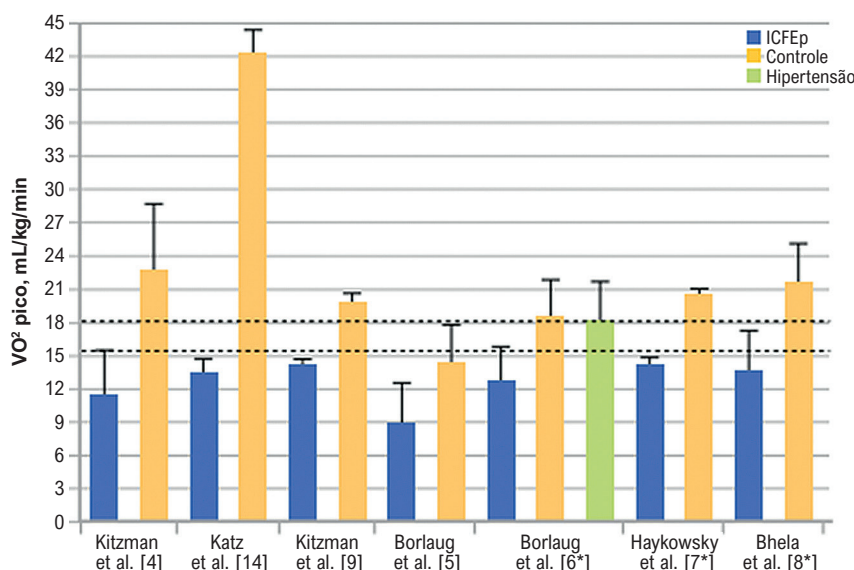


Figura 1 – Comparação da capacidade aeróbica entre pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, pacientes do grupo controle pareados por idade, sexo e outras comorbidades sem insuficiência cardíaca (controle) e pacientes com hipertensão sem insuficiência cardíaca. Adaptado de Haykowsky, M et al.¹⁰ ICfEp: insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; VO₂: consumo de oxigênio.

em qual mecanismo fisiopatológico seria predominante na ICfEp. O mais interessante é que a redução do gradiente artério-venoso de oxigênio possivelmente ocorre por hipoperfusão dos músculos esqueléticos periféricos¹⁴ ou por uma diminuição do metabolismo oxidativo da musculatura esquelética,¹⁵ ambos os mecanismos reforçando a hipótese dos “corações periféricos”, como abordaremos mais à frente. Outro mecanismo que parece explicar a intolerância aos esforços nesse grupo de pacientes é a incompetência cronotrópica,¹⁶ que é particularmente importante em pacientes com etiologias específicas de ICfEp, como, por exemplo, a amiloidose cardíaca.

Estudos clínicos envolvendo exercício ou reabilitação cardiovascular e ICfEp

Apesar da prevalência semelhante entre ICfEp e ICfEr, há consideravelmente menos dados sobre o papel do treinamento físico na ICfEp. No entanto, 7 ensaios controlados (5 randomizados, 1 multicêntrico) de treinamento físico em pacientes com ICfEp demonstraram que o treinamento físico é uma intervenção segura e eficaz para melhorar os sintomas, aumentar a capacidade e resistência aeróbica, e melhorar a qualidade de vida auto-relatada.¹⁷⁻²⁴ Descreveremos alguns desses estudos nos parágrafos a seguir.

Na ICfEr, é sabido que o treinamento físico melhora a capacidade de exercício e reduz a morbidade.²⁵ Como sugerido por metanálises prévias, o HF-ACTION (Insuficiência Cardíaca: um Ensaio Controlado Investigando Resultados do Treinamento de Exercícios) mostrou que um programa de treinamento de exercícios prescrito para pacientes com ICfEr sintomática crônica é seguro, com uma redução modesta de eventos clínicos, quando adicionado à terapia médica otimizada.^{26,27}

Em 2007, foi realizado um estudo multicêntrico e prospectivo em treinamento físico na ICfEp para investigar se o mesmo melhora o desempenho no exercício, a função diastólica e a qualidade de vida em pacientes com ICfEp ao longo de 3 meses. Os resultados mostraram que o aumento médio do VO₂ pico foi de 2,6 ml/min/kg no grupo do treinamento físico em comparação com uma leve diminuição de 0,7 ml/min/kg no grupo controle. O benefício líquido do treinamento foi de 3,3 ml/min/kg (intervalo de confiança de 95%: 1,8 a 4,8, $p = 0,001$), traduzindo em um número necessário para tratar de 3,5 (intervalo de confiança de 95%: 2,0 para 12,0, $p = 0,006$) para alcançar um aumento de pelo menos 3 ml/min/kg a nível individual. A função diastólica, no exercício, com o aumento do VO₂ pico foi correlacionada com a melhora da relação E/e' ($r = -0,37$, $p = 0,002$), melhorando assim a função diastólica e a qualidade de vida em pacientes com ICfEp.²¹

Outro estudo prospectivo randomizado 2:1, realizado em Israel, selecionou pacientes com IC com frações de ejeção preservada, levemente reduzida e reduzida para realizar atividade física orientada, sendo o grupo controle só de cuidados habituais sem orientações quanto a exercícios físicos. Obtiveram como resultado a melhora na fração de ejeção ($p = 0,02$) e houve melhora na tolerância ao exercício no grupo de pacientes com ICfEp.²²

Uma revisão sistemática sobre reabilitação baseada no exercício entre pacientes com IC independente da fração de ejeção avaliou desfechos como mortalidade por todas as causas, hospitalizações por qualquer causa e qualidade de vida. O estudo sugere que há redução de mortalidade somente a partir de doze meses de segmento (RR 0,88, intervalo de confiança de 95% 0,75 a 1,2), redução de hospitalizações por qualquer causa (RR 0,70, intervalo de confiança de 95% 0,60 a 0,83) e

de hospitalizações por IC em menos de doze meses (RR 0,59, intervalo de confiança de 95% 0,42 a 0,84), e sugere melhora da qualidade de vida de acordo com o Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (diferença média $-7,11$, intervalo de confiança de 95% $-10,49$ a $-3,73$), porém infelizmente essa publicação não analisou separadamente as populações de ICfEr e ICfEp.²⁸

Outra publicação de um estudo transversal, português, específico para a população portadora de ICfEp evidenciou a relação direta entre qualidade de vida e aptidão física, que foi avaliada de acordo com três parâmetros: aptidão cardiorrespiratória, equilíbrio dinâmico e mobilidade e aptidão muscular. O parâmetro de equilíbrio dinâmico e mobilidade se mostrou como único preditor com associação independente ao escore de qualidade de vida do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire nas dimensões física (beta 0,570, $p = 0,04$) e emocional (beta 0,611 $p = 0,002$), inferindo a importância da inclusão deste grupo de exercícios na reabilitação dos pacientes.²⁹

Apesar de comprovação de desfechos positivos em pacientes com IC, um estudo italiano mostrou que um programa de reabilitação com exercícios de moderada intensidade para pacientes com IC, independente da fração de ejeção, nos primeiros quatro meses não mostrou alteração significativa da fração de ejeção (ICfEp: $54,61\% \pm 3,31\%$ versus $54,21\% \pm 2,32\%$ e ICfEr: $36,56\% \pm 2,31\%$ versus $39,59\% \pm 2,95\%$; p grupo = 0,0001, p tempo = 0,57, p interação = 0,46), do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (ICfEp: $36,22 \pm 1,57$ versus $40,93 \pm 4,15$ e ICfEr: $51,67 \pm 2,84$ versus $51,90 \pm 3,19$ mm; p grupo = 0,004, p tempo = 0,19, p interação = 0,24), do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (ICfEp: $55,00 \pm 1,58$ versus $50,78 \pm 1,93$ e ICfEr: $65,33 \pm 2,80$ versus $65,49 \pm 3,44$ mm; p grupo = 0,002, p tempo = 0,12, p interação = 0,10) e na análise do global longitudinal strain (ICfEp: $-13,73\% \pm 1,23\%$ versus $-12,74\% \pm 0,95\%$ e ICfEr: $-9,59\% \pm 0,94\%$ versus $-9,77\% \pm 0,98\%$; p grupo = 0,0001, p tempo = 0,57, p interação = 0,46).³⁰

Uma subanálise muito interessante sobre atividade física em pacientes com ICfEp veio do TOPCAT trial. Alguns pontos interessantes são levantados nesse artigo. Em primeiro lugar, o fato de que apenas 11% dos 1.751 pacientes seguiram as recomendações sobre atividade física dadas pelas diretrizes à época, o que mostra a má adesão (por parte dos pacientes ou dos próprios médicos) à atividade física nesse grupo de pacientes. Segundo, quando se comparou os pacientes com pior grau de atividade física, com aqueles com níveis próximos do ideal, houve um aumento de hospitalização por IC e de mortalidade no primeiro grupo. E por último, houve uma relação de dose-resposta, onde apenas níveis de atividade física acima dos recomendados pelas diretrizes estiveram relacionados a menor risco de hospitalização e de mortalidade (Figura 2).³¹

Quando se avaliam os tipos de treinamento físico na ICfEp, há evidências que mostram que exercícios de alta intensidade intervalados parecem apresentar melhor VO2 pico e melhora do diâmetro ventricular diastólico em comparação com treinamentos de moderada intensidade,³⁰ inferindo que existe um perfil de exercícios com melhores resultados nesta população.

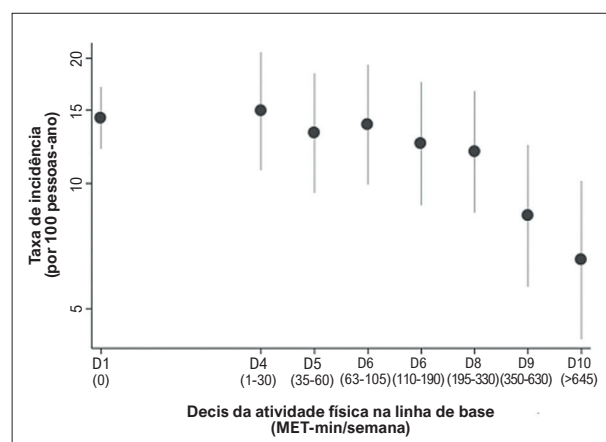


Figura 2 – Taxas de incidência do desfecho primário (morte cardiovascular, parada cardíaca ressuscitada ou hospitalização por insuficiência cardíaca) em pacientes do TOPCAT, de acordo com grau de atividade física na linha de base. Adaptado de Hegde et al.³¹

Como fazer ou prescrever exercício físico na ICfEp?

Em meados dos anos 80, Weber demonstrou a aplicabilidade clínica do teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) através da utilização do VO2 pico na classificação da IC.³² Em 1991, Mancini estratificou o risco de morte cardiovascular utilizando os valores do VO2 pico em pacientes com IC avançada.³³ Desde estes 2 estudos, mas principalmente depois dos anos 2000, com a descoberta e a utilização de novas variáveis, o método vem ganhando espaço na avaliação terapêutica, prognóstica e na prescrição de exercício de pacientes com ICfEr.³⁴ Nos últimos 10 anos, com o avanço do conhecimento fisiopatológico da ICfEp, o método também tem sido utilizado na avaliação da intolerância ao exercício e na prescrição da reabilitação física em pacientes com função sistólica preservada.¹⁶

O TCPE permite a avaliação objetiva e quantitativa da capacidade funcional através da medida do VO2 no pico do esforço. No contexto da prescrição de exercícios, a intensidade do treino aeróbico pode ser calculada, utilizando-se a frequência cardíaca (FC) de reserva, ou preferencialmente, a FC correspondente a determinados percentuais do VO2 pico.^{35,36} Em pacientes com ICfEp, os exercícios aeróbicos contínuos são recomendados por 45 a 60 minutos, 3 a 5 vezes por semana, em intensidade moderada ou alta. Nas primeiras semanas de exercício, a FC de treino deve corresponder de 40% a 50% do VO2 de pico. Já nas semanas seguintes, a FC de treino deve ser incrementada gradualmente de 70% até 80% do VO2 de pico. Alternativamente, pode-se utilizar como medida de intensidade do treino, um percentual da FC de reserva. A FC de reserva é o valor da diferença entre a FC de pico obtida no teste ergométrico convencional e a FC basal de repouso (FC de pico – FC de repouso), e corresponde ao acréscimo de FC obtido no máximo esforço alcançado. Para prescrição de exercício, a faixa de FC para início de treino é calculada: 40% a 70% (FC de pico – FC de repouso) + FC de repouso.³⁶ Exemplificando, se um paciente tem uma FC de repouso de 70 bpm e alcançou uma FC de pico de 160 bpm, tem uma FC de reserva de 90 bpm. Sendo assim:

Limite inferior de FC de treino:
 $0,4 \times 90 + 70 = 36 + 70 = 106 \text{ bpm}$
Limite superior da FC de treino:
 $0,7 \times 90 + 70 = 63 + 70 = 133 \text{ bpm}$
Faixa de treino (inicial): de 106 a 133 bpm

Progressivamente, a faixa de treino deve ser incrementada no decorrer do processo de reabilitação

Vários estudos têm demonstrado a eficácia e a segurança do treino HIIT (treino intervalado de alta intensidade) nos pacientes com ICfEp. Este tipo de treino parece melhorar a função autonômica cardíaca, através de modulação do barorreflexo, da redução da rigidez arterial e da mediação do controle vagal secundária à redução de angiotensina II circulante. O HIIT baseia-se na repetição de atividades curtas a longas, de exercícios de alta intensidade intercaladas com períodos de recuperação ativa ou passiva (15 a 60 segundos de exercício em FC de 80% a 100% do VO₂ pico, seguidos de 15 a 60 segundos de exercícios em FC de 40% a 60% do VO₂ pico, por exemplo). Os pacientes com ICfEp devem iniciar o treino com intervalos de curta duração e, gradualmente, incrementar o tempo de exercício.³⁷ A escala de Borg de percepção do esforço também pode ser utilizada na orientação da progressão do treino, independente da modalidade, contínua ou intervalada. Um breve período (3 a 5 minutos) de aquecimento e de resfriamento deve ser recomendado antes e depois de cada sessão de treino.¹⁶

Os programas de treinamento físico devem envolver não apenas exercícios aeróbicos, mas também alongamentos, exercícios de força e respiratórios. Em 1984, Rigatto et al., em estudo sobre a fisiologia cardiovascular, defendeu a ideia dos “corações periféricos” quando afirmou que a função de bomba circulatória não era exclusiva do coração e que outros órgãos também atuavam como fontes para o transporte de sangue e captação de oxigênio pelo corpo. O fortalecimento do “coração pulmonar” através do treinamento da musculatura intercostal e diafragmática melhora a mecânica respiratória, aumenta o fluxo sanguíneo e alivia a sensação de dispneia.³⁸ Os exercícios de força devem ser prescritos 2 a 3 vezes por semana com carga definida por percentuais da “resistência máxima” (RM). A RM corresponde ao maior peso absoluto que um paciente pode suportar exercitando determinado grupo muscular. Esses treinos devem ser prescritos com baixa intensidade e maior número de repetições (30% a 40% da RM, 10 a 15 repetições) ou com maior intensidade e menor número de repetições (40% a 60% da RM, 8 a 12 repetições). Por exemplo, um paciente que apresente RM de 3 kg para flexão de bíceps, deve iniciar seu treino de força com carga de 1,2 kg (40% de 3 kg). Progressivamente, a carga e o número de repetições devem ser elevados de acordo com a supervisão de profissional de Fisioterapia ou de Educação Física. Com o incremento da massa muscular, há aumento da captação periférica de oxigênio (com aumento também do gradiente arterio-venoso de oxigênio) e consequente elevação do valor do VO₂ de pico, refletindo na melhora da capacidade funcional.¹⁶

Conclusões

A ICfEp é uma síndrome clínica, que assim como a ICfEr, leva a uma limitação acentuada ao exercício. As abordagens terapêuticas ainda são limitadas e permanecem insatisfatórias, na medida em que não modificam a evolução natural da doença. Como uma intervenção não farmacológica, o treinamento físico surge como uma estratégia potencial a ser incluída no arsenal terapêutico da ICfEp.

A reabilitação cardíaca faz com que a capacidade de exercício aumente e os sintomas clínicos melhorem.³⁹ O treinamento físico é o componente fundamental desses programas, caminhando junto às orientações dietéticas, ao incentivo à aderência às medicações, a medidas preventivas como vacinação, abstinência ao álcool e tabagismo e às consultas médicas. As prescrições idealmente devem ser individualizadas, levando-se em consideração a combinação de treinamentos aeróbicos de moderada e/ou alta intensidade, exercícios de resistência muscular localizada e treinamento da musculatura respiratória (treinamento ventilatório).

Infelizmente, os dados em relação a desfechos duros, como mortalidade, ainda são inconclusivos para que possamos afirmar que a reabilitação cardiovascular tenha algum impacto nos mesmos, mas a melhora do pico de VO₂, da capacidade funcional e da independência desses pacientes para as atividades de vida diária, além do fato de ajudar no controle das múltiplas comorbidades que normalmente acompanham esses pacientes com ICfEp, nos leva a concluir que o treinamento físico seja parte importante no tratamento desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montenegro CEL; Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Análise e interpretação dos dados: Aguiar MIR, Tavares DCF, Nogueira FF, Lyra ACAS, Gomes TQM, Montenegro CEL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Jun;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
- Guo Y, Xiao C, Zhao K, He Z, Liu S, Wu X, et al. Physical Exercise Modalities for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(5):698-710. doi: 10.1097/FJC.0000000000001254.
- Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of Physical Training in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(2):101-6. doi: 10.1007/s11897-012-0087-7.
- Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e699. doi: 10.1161/CIR.0000000000000461.
- Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Systolic Function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(5):1065-72. doi: 10.1016/0735-1097(91)90832-t.
- Maeder MT, Thompson BR, Rocca HPB, Kaye DM. Hemodynamic Basis of Exercise Limitation in Patients with Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):855-63. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.040.
- Katz SD, Maskin C, Jondeau G, Cocke T, Berkowitz R, LeJemtel T. Near-Maximal Fractional Oxygen Extraction by Active Skeletal Muscle in Patients with Chronic Heart Failure. *J Appl Physiol*. 2000;88(6):2138-42. doi: 10.1152/jappl.2000.88.6.2138.
- Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, et al. Abnormal Haemodynamic Response to Exercise in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1296-304. doi: 10.1093/eurjhf/hfr133.
- Tucker WJ, Angadi SS, Haykowsky MJ, Nelson MD, Sarma S, Tomczak CR. Pathophysiology of Exercise Intolerance and Its Treatment with Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(1):9-16. doi: 10.1097/HCR.0000000000000481.
- Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise Training in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):659-67. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958785.
- Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, 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):1780-91. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
- Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, Rivlin Y, Rosenschein U, Viana JL, et al. Exercise Training Improves Diastolic Function in Heart Failure Patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(5):776-85. doi: 10.1249/MSS.0b013e31823cd16a.
- Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of Endurance Exercise Training on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Randomized, Controlled, Single-Blind Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):584-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.033.
- Smart NA, Haluska B, Jeffries L, Leung D. Exercise Training in Heart Failure with Preserved Systolic Function: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Cardiac Function and Functional Capacity. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):295-301. doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00295.x.
- Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, et al. Cardiovascular Effects of 1 Year of Progressive Endurance Exercise Training in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am Heart J*. 2012;164(6):869-77. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.028.
- Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, Davis R, Doherty P, Cooper C, et al. Effects of Exercise Training for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Int J Cardiol*. 2012;162(1):6-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.070.
- van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of Exercise Training on Cardiac Performance, Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(8):841-50. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.02.013.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in Patients with Chronic Heart Failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE.
- O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50. doi: 10.1001/jama.2009.454.
- Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Adults with Heart Failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub5.
- Schmidt C, Santos M, Bohn L, Delgado BM, Moreira-Gonçalves D, Leite-Moreira A, et al. Dynamic Balance and Mobility Explain Quality of Life in HFpEF, Outperforming All the Other Physical Fitness Components. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):701-7. doi: 10.36660/abc.20190080.
- Correa LMA, Assis I, Silva LM, Paim LR, Ribeiro VC, Souza JRM, et al. Efeito do Treinamento Aeróbico na Estrutura e Função Cardíaca de Pacientes Com Insuficiência Cardíaca Com Fração de Ejeção Reduzida e Preservada. In: Proceedings of the 39th Congresso de Iniciação Científica UNICAMP; 2021. São Paulo: Galoá; 2021.
- Leggio M, Fusco A, Loreti C, Limongelli G, Bendini MG, Mazza A, et al. Effects of Exercise Training in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An

- Updated Systematic Literature Review. *Heart Fail Rev.* 2020;25(5):703-11. doi: 10.1007/s10741-019-09841-x.
31. Hegde SM, Claggett B, Shah AM, Lewis EF, Anand I, Shah SJ, et al. Physical Activity and Prognosis in the TOPCAT Trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist). *Circulation.* 2017;136(11):982-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028002.
 32. Weber KT, Janicki JS. *Cardiopulmonary Exercise Testing: Physiologic Principles and clinical applications.* Philadelphia (PA): WB Saunders; 1986.
 33. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients with Heart Failure. *Circulation.* 1991;83(3):778-86. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778.
 34. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, Guazzi MD; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise Oscillatory Breathing and Increased Ventilation to Carbon Dioxide Production Slope in Heart Failure: An Unfavorable Combination with High Prognostic Value. *Am Heart J.* 2007;153(5):859-67. doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.034.
 35. Nadruz W Jr, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006000. doi: 10.1161/JAHA.117.006000.
 36. Haykowsky MJ, Daniel KM, Bhella PS, Sarma S, Kitzman DW. Heart Failure: Exercise-Based Cardiac Rehabilitation: Who, When, and How Intense? *Can J Cardiol.* 2016;32(10 Suppl 2):S382-S387. doi: 10.1016/j.cjca.2016.06.001.
 37. Karlsen T, Aamot IL, Haykowsky M, Rognmo Ø. High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):67-77. doi: 10.1016/j.pcad.2017.03.006.
 38. Rigatto M. The 6 Hearts of Man: An Essay. *Arq Bras Cardiol.* 1984;43(3):149-60.
 39. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, Houston-Miller N, Kitzman DW, Mancini D, Met al. Cardiac Rehabilitation Exercise and Self-Care for Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(6):540-7. doi: 10.1016/j.jchf.2013.09.002.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Diagnóstico de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada no Consultório: Como Montar este Quebra-cabeça?

Diagnosis of Heart Failure with Preserved Heart Failure in the Office Setting: How to Assemble this Puzzle?

Andreia Biolo^{1,2,4}  e Marciane Maria Rover^{3,4} 

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,² Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Cardiologia de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Serviço de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a forma mais comum de IC em pacientes com mais de 65 anos e representa mais de 50% dos casos.¹ Entretanto, apesar dos mais de 30 anos de pesquisas relacionadas a essa intrigante e desafiadora doença cardíaca, há uma falta de consenso na abordagem diagnóstica e uma enorme variação nos critérios nas diretrizes/guidelines.^{2,3} A falta de uniformidade na definição e o desafio no diagnóstico decorrem em parte da compreensão incompleta da complexidade da doença: fisiopatologia, heterogeneidade fenotípica e história natural. A diretriz da AHA/ACC de 2022 enfatiza a demonstração de pressões de enchimento elevadas em repouso ou esforço para diagnóstico de ICFEP.³

Desta forma, o diagnóstico de ICFEP é ainda um desafio na prática clínica. Diante de um paciente com sinais ou sintomas clínicos de IC e que apresente a FE preservada, a avaliação deve considerar várias “peças”, conforme aspectos detalhados na Tabela 1. É fundamental que se conheça o paciente, suas comorbidades e fatores de risco para desenvolver ICFEP, e que se desenhe uma abordagem precisa, não necessariamente invasiva e complexa, para estabelecer o diagnóstico correto e a melhor abordagem terapêutica.

Um cenário comum no consultório é o de pacientes com queixas de dispneia e/ou intolerância ao exercício, cuja avaliação clínica com peptídeos natriuréticos não é definitiva, restando dúvidas quanto ao diagnóstico. O passo mais importante aqui é a aplicação dos escores diagnósticos (H2FPEF e o HFA-PEFF).⁵⁻⁷ O H2FPEF é o escore diagnóstico mais simples e de fácil uso no consultório. A pontuação desse escore foi criada a partir da identificação de variáveis clínicas e de imagem, independentemente associadas com o diagnóstico invasivo de ICFEP em uma coorte populacional (Tabela 2).⁶ A chance de ICFEP dobra a cada aumento de um

Tabela 1 – Ferramentas diagnósticas na avaliação de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada⁴

Ferramentas diagnósticas ICFEP	Crítérios	Observações
História	Dispneia / Fadiga/ Ortopneia Intolerância aos esforços Fatores de risco e comorbidades	Sintomas cardinais Destaque ⁵ para: Dispneia aos esforços em mais de 90% dos pacientes Fadiga em quase 60%
Exame Físico	- Turgência jugular - Crepitações - Edema - Terceira bulha	Sensibilidade baixa para sinais clínicos ⁵ Edema em cerca de 40% Demais sinais presentes em menos de 20%
Peptídeos natriuréticos (NT-proBNP ou BNP)	ESC critério maior: NTproBNP >220 ou BNP > 80 (ritmo sinusal) NTproBNP >660 ou BNP > 240 (FA); ESC critério menor: NTproBNP >125 ou BNP > 35 (sinusal); e NTproBNP > 365 ou BNP > 105 (FA)	Cerca de 20% dos pacientes com ICFEP por métodos invasivos tem NT-proBnp normal (<125) Sensibilidade: 77% Especificidade: 53%
Ecocardiograma	Disfunção diastólica Doppler tecidual do anel mitral, septal e lateral; e' e relação E/e' Aumento do volume atrial esquerdo (ml/m ²)	ESC critérios: Septal e' <7 ou lateral e' <10 (<75 anos); Septal e' <5 ou lateral e' <7 (≥75 anos); E/e' ratio: ≥15 (maior), 9–14 (menor) ESC critérios: Maior: Volume do AE indexado >34 (sinusal), >40 (FA); Menor: Volume do AE indexado = 29–34 (sinusal), 34–40 (FA)
Teste cardiopulmonar	Marcadores de limitação funcional: VO ₂ pico e inclinação Ve/VCO ₂	Útil para diferenciar ICFEP de dispneia não cardíaca. Sensibilidade: 91% e Especificidade: 51%

ICFEP: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; ESC: European Society of Cardiology; FA: fibrilação atrial; AE: átrio esquerdo. Adaptada⁴

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Diagnóstico.

Correspondência: Marciane Maria Rover •

Hospital Moinhos de Vento – Cardiologia – Rua Ramiro Barcelos, 910. CEP 90035-001, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: rovermm@gmail.com

Artigo recebido em 26/09/2022, revisado em 30/09/2022, aceito em 30/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220068>

Tabela 2 – Escore diagnóstico H2FPEF

Variável clínica	Característica	Pontos
H2 - Obesidade (heavy) - Hipertensão	IMC > 30Kg/m ² 2 ou + anti-hipertensivos	2 pontos 1 ponto
F - Fibrilação atrial	Paroxística ou permanente	3 pontos
P - Hipertensão Pulmonar	PSAP>35mmHg (ecocardiograma)	1 ponto
E - Idade avançada (elderly)	Idade > 60 anos	1 ponto
F - Pressões de enchimento (filling pressures)	E/e' > 9	1 ponto

IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Adaptada⁶

ponto do escore, com estatística c de 0,841.³ Ao se estabelecer a probabilidade de doença, o escore H2FPEF pode ser usado para descartar efetivamente a doença entre pacientes com escores baixos (escores 0 ou 1), ou para estabelecer o diagnóstico com confiança razoavelmente alta em escores mais altos (escores 6 a 9). Entretanto, ainda restam pacientes com pontuações intermediárias em qualquer desses escores, para os quais são necessários testes adicionais.⁶

É importante ressaltar que a abordagem de consultório evoluiu muito com a incorporação dos escores e de diversas ferramentas disponíveis. Entretanto, a avaliação clínica –

sintomas, comorbidades, fatores de risco e sinais cardinais de IC – avaliação de peptídeos natriuréticos, ecocardiograma e escores diagnósticos podem não ser o bastante para confirmar ou excluir a hipótese diagnóstica de ICPEP. Quando a abordagem básica não for suficiente, é preciso ir além. O fluxograma apresentado na diretriz brasileira de insuficiência cardíaca (Figura 1) sinaliza os caminhos neste cenário de probabilidade intermediária.^{8,9} Aqui, mais uma peça se torna necessária nesse quebra-cabeça. O encaminhamento para centros de referência para realização de ecocardiograma com estresse físico, ou ainda, avaliação hemodinâmica invasiva em repouso e estresse são o passo que não pode faltar. Vale ainda ressaltar a importância da avaliação etiológica nos casos específicos de ICPEP secundária, atentando-se, por exemplo, para os “red flags” onde serão necessários exames diagnósticos adicionais e tratamentos específicos para cardiopatias infiltrativas, como na suspeita de amiloidose cardíaca.¹⁰

Conclusão

Nos últimos anos, evoluímos sobremaneira no entendimento de que a ICPEP é uma síndrome complexa, com fenótipos diversos, e onde o coração definitivamente não está sozinho. Reconhecer as limitações na avaliação desses pacientes foi um passo fundamental. A abordagem diagnóstica atual, juntando as várias peças necessárias, certamente incrementou nossa capacidade de diagnóstico dessa doença cuja prevalência cresce constantemente.

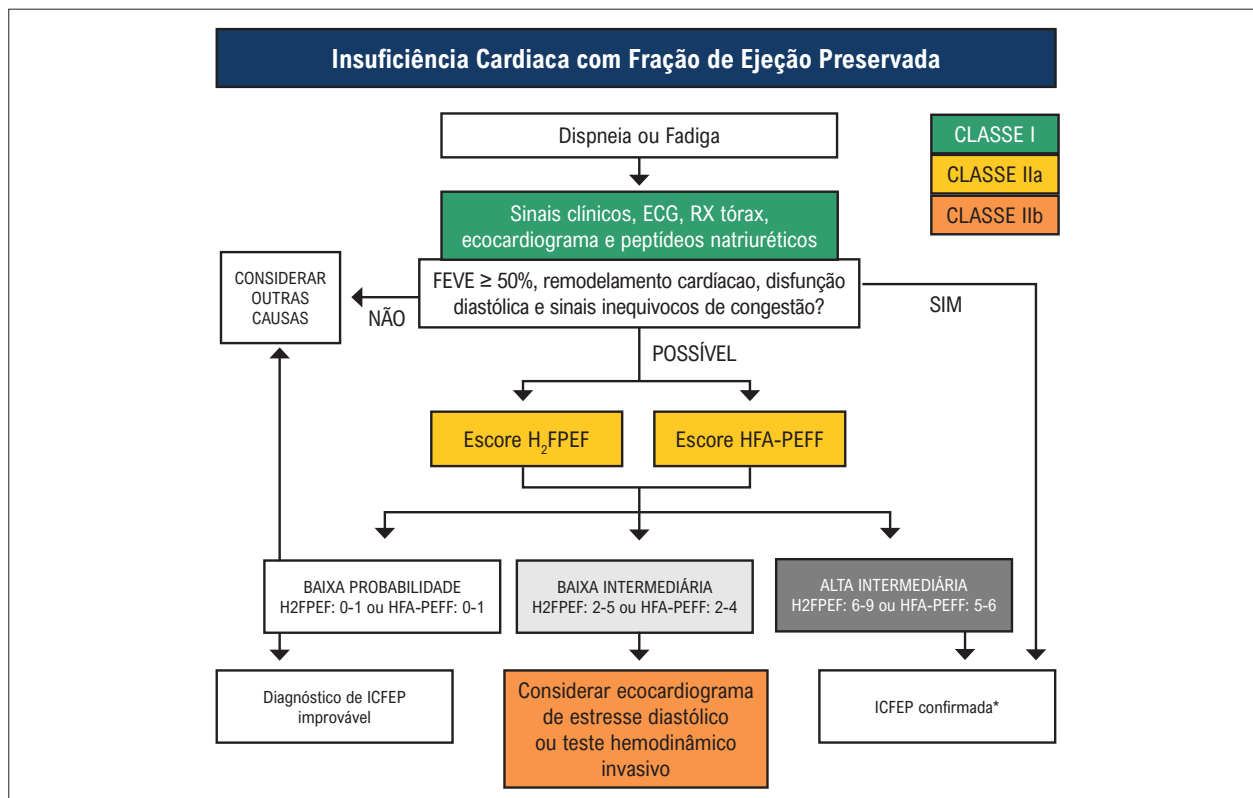


Figura 1 – Fluxograma SBC diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.⁹

Porém, ainda não conhecemos todas as peças deste incrível quebra-cabeça (Figura 2) que é a ICPEP, e nem sempre chegamos a um diagnóstico definitivo no consultório, mas ainda assim temos um caminho. Nos cenários em que a incerteza permanece após a aplicação criteriosa das ferramentas disponíveis, devemos prosseguir, seja com os testes complementares de esforço e/ou estresse diastólico, seja com o encaminhamento para centros especializados, sem nos contentarmos até que todas as peças estejam devidamente encaixadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Biolo A e Rover MM

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

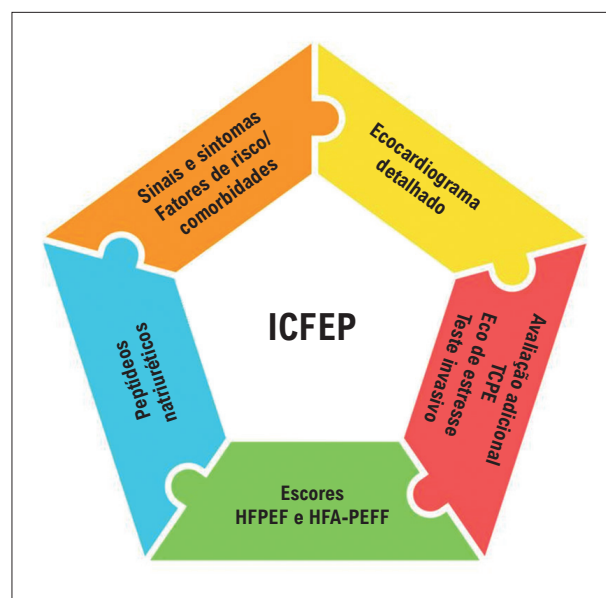


Figura 2 – Diagnóstico simplificado da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPEP) no consultório - montagem do quebra cabeça; TCPE: teste cardiopulmonar de exercício.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of Heart Failure with Preserved Systolic Function in Patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol. 2001;87(4):413-9. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01393-x.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
4. Ho JE, Redfield MM, Lewis GD, Paulus WJ, Lam CSP. Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2020;142(18):1770-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041818.
5. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, Shi VC, Gong J, Anavekar N, et al. Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. Circ Heart Fail. 2018;11(7):e004962. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.
6. Paulus WJ. H2FPEF Score: At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):871-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711.
7. Egashira K, Sueta D, Komorita T, Yamamoto E, Usuku H, Tokitsu T, et al. HFA-PEFF Scores: Prognostic Value in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Korean J Intern Med. 2022;37(1):96-108. doi: 10.3904/kjim.2021.272.
8. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
9. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
10. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(3):561-598. doi: 10.36660/abc.20210718.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Quando Suspeitar de Miocardiopatia Infiltrativa ou de Depósito em Pacientes com ICfEP?

When to Suspect Infiltrative or Storage Cardiomyopathy in Patients with HFpEF?

Marcelo Imbroinise Bittencourt^{1,2} e Ricardo Mourilhe-Rocha^{1,3} 

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

DASA genômica,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco - Unidade Cardiointensiva,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEP) é uma síndrome clínica frequente, responsável por 40% a 50% das internações por insuficiência cardíaca nos diversos registros publicados na literatura.^{1,2} Trata-se de uma síndrome marcadamente heterogênea, e nesta diversidade de cenários, vem sendo cada vez mais identificados pacientes com fenótipo de miocardiopatia restritiva, especialmente idosos com amiloidose cardíaca.

As miocardiopatias restritivas são doenças do músculo cardíaco que podem surgir de várias etiologias, incluindo anormalidades genéticas, infiltrativas e doenças de depósito. Do ponto de vista fisiopatológico, elas têm em comum o fato de acarretarem o aumento da rigidez ventricular. Sua real prevalência é desconhecida, mas é considerada a forma menos comum das miocardiopatias.³ Entre as doenças infiltrativas e de depósito que podem causar ICfEP encontram-se doenças de características e evolução bastante diferentes como a amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, distúrbios lisossômicos e de armazenamento de glicogênio.⁴

Chegar a um diagnóstico etiológico é um desafio, mas algumas pistas devem ser seguidas em uma avaliação inicial:⁵ (1) Idade – As formas restritivas em adultos jovens (< 30 anos de idade) se dão em grande parte a anormalidades genéticas que levam ao aumento da fibrose, deposição anormal de ferro, proteínas ou glicogênio. Já quando ocorre em idosos (> 65 anos) predominam a amiloidose cardíaca; (2) História familiar – O padrão de herança autossômica dominante sugere amiloidose hereditária por transtirretina ou mutações sarcoméricas enquanto que a herança ligada ao X aponta para doença de Fabry; (3) Avaliação clínica – pode revelar neuropatia o que sugere amiloidose, enquanto que a presença de linfadenomegalias podem acompanhar um quadro de sarcoidose. Já a doença de Fabry pode levar a manifestações cutâneas, neurológicas e renais; (4) Eletrocardiograma – baixa voltagem, padrão de pseudoinfarto, bloqueios de ramo e bloqueio atrioventricular sugerem amiloidose ou sarcoidose.

Palavras-chave

Cardiomiopatias; Diagnóstico; Insuficiência Cardíaca Diastólica

Correspondência: Marcelo Imbroinise Bittencourt •

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia – Brasil

E-mail: mib@cardiol.br

Artigo recebido em 23/08/2022, revisado em 30/08/2022, aceito em 30/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220069>

A avaliação da miocardiopatia com métodos não invasivos vem melhorando com o tempo e contribuindo também para o diagnóstico destas doenças.⁶ A Figura 1 apresenta uma proposta de fluxograma a ser seguido em paciente com ICfEP e doença restritiva no intuito de facilitar a identificação de pacientes com miocardiopatia infiltrativa e de depósito neste fenótipo.

A ecocardiografia transtorácica representa o passo inicial no diagnóstico de ICfEP. Nos cenários clínicos onde a ICfEP se apresenta com padrão restritivo e aumento da espessura do ventrículo esquerdo, a cardiopatia hipertensiva e a cardiomiopatia hipertrófica devem ser excluídas. Neste cenário, as doenças infiltrativas crescem em importância. Outros achados que encontramos nestes doentes são: pressões de enchimento elevadas, ventrículo esquerdo de diâmetro normal e átrios muito dilatados. O aumento atrial progressivo pode levar a arritmias atriais e ao desenvolvimento de regurgitação ventrículo-atrial secundária. Complementando o ecocardiograma, destaca-se a ressonância magnética do coração, que agrega bastante valor nestas doenças. Sua resolução de imagem define de forma mais fidedigna o fenótipo. O realce tardio obtido através do contraste à base do gadolínio pode trazer alterações mais sugestivas de determinadas etiologias restritivas e diferencia da pericardite constritiva. Sequências especiais ainda podem indicar a presença de edema miocárdico e sobrecarga de ferro.^{5,7} Mais recentemente o mapa T1 possibilitou a quantificação da fibrose intersticial difusa, de uma forma que diferencia etiologias de miocardiopatia infiltrativa e de depósito (amiloidose e doença de Fabry, por exemplo).^{8,9}

Os dados obtidos nos métodos de imagem orientam exames mais específicos: (1) cintilografia com pirofosfato e/ou estudos de biópsia para amiloidose, (2) testes genéticos para as doenças de depósito, (3) tomografia com emissão de pósitrons e biópsias para sarcoidose e (4) dosagem de ferritina e teste genético para hemocromatose.

De todas estas doenças que podem levar à restrição miocárdica, e conseqüentemente à ICfEP, a amiloidose cardíaca é a que mais se destaca e merece uma menção especial. Em 95% dos casos está associada à deposição de transtirretina (ATTR) ou cadeias leves (AL). Atualmente, a forma ATTR é reconhecida como sendo a responsável por cerca de 13% dos casos de ICfEP.¹⁰ Prevalência semelhante foi encontrada em pacientes com estenose aórtica grave.¹¹ Acredita-se que a presença de amiloidose, frequentemente não diagnosticada, seja um dos responsáveis para as seguidas falhas em estudos de tratamento na ICfEP.¹² O diagnóstico de amiloidose cardíaca, assim como das outras doenças citadas aqui, requer um alto índice de suspeição. Espessura da

parede do ventrículo esquerdo ≥ 14 mm em conjunto com fadiga, dispneia ou edema, especialmente no contexto de discordância entre a espessura ventricular esquerda no método de imagem e a voltagem do QRS no eletrocardiograma, além de comprometimento do strain longitudinal do ventrículo esquerdo com preservação apical na ecocardiografia são achados que sugerem fortemente a presença da doença.¹³ A ressonância magnética permitiu aumentar a capacidade de

diagnóstico ao detectar a expansão do interstício miocárdico gerando o clássico realce tardio difuso do gadolínio.⁵

Uma abordagem para o diagnóstico definitivo com capacidade de diferenciação entre os dois principais tipos de amiloidose cardíaca (AL e ATTR) foi publicado recentemente no posicionamento proposto pelo Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Figura 2).¹⁴

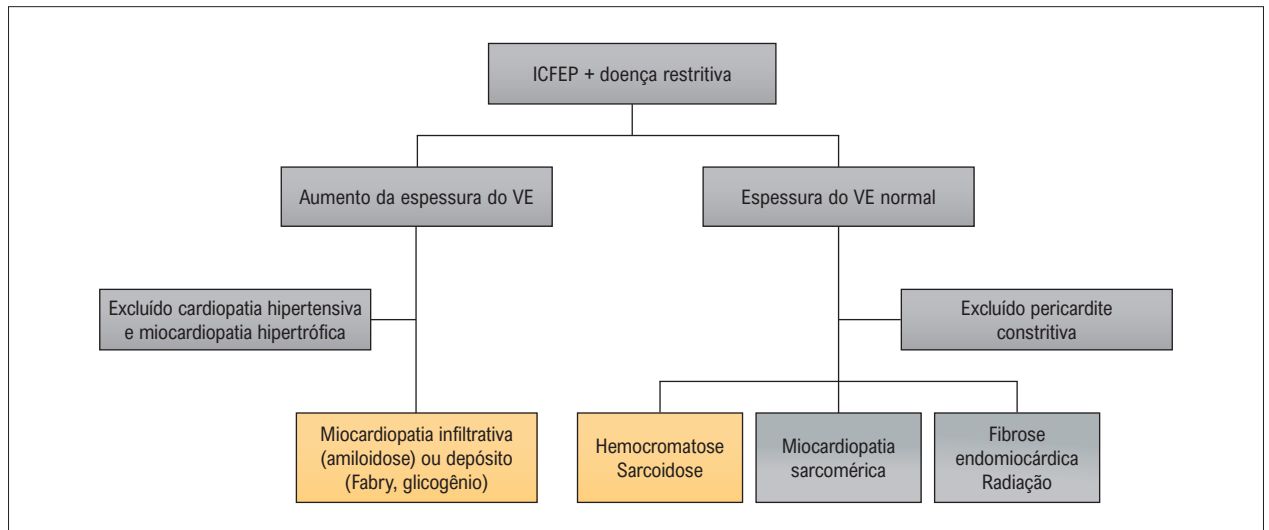


Figura 1 – Fluxograma de investigação de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e doença restritiva. ICfEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; VE: ventrículo esquerdo. Adaptado da referência.⁶

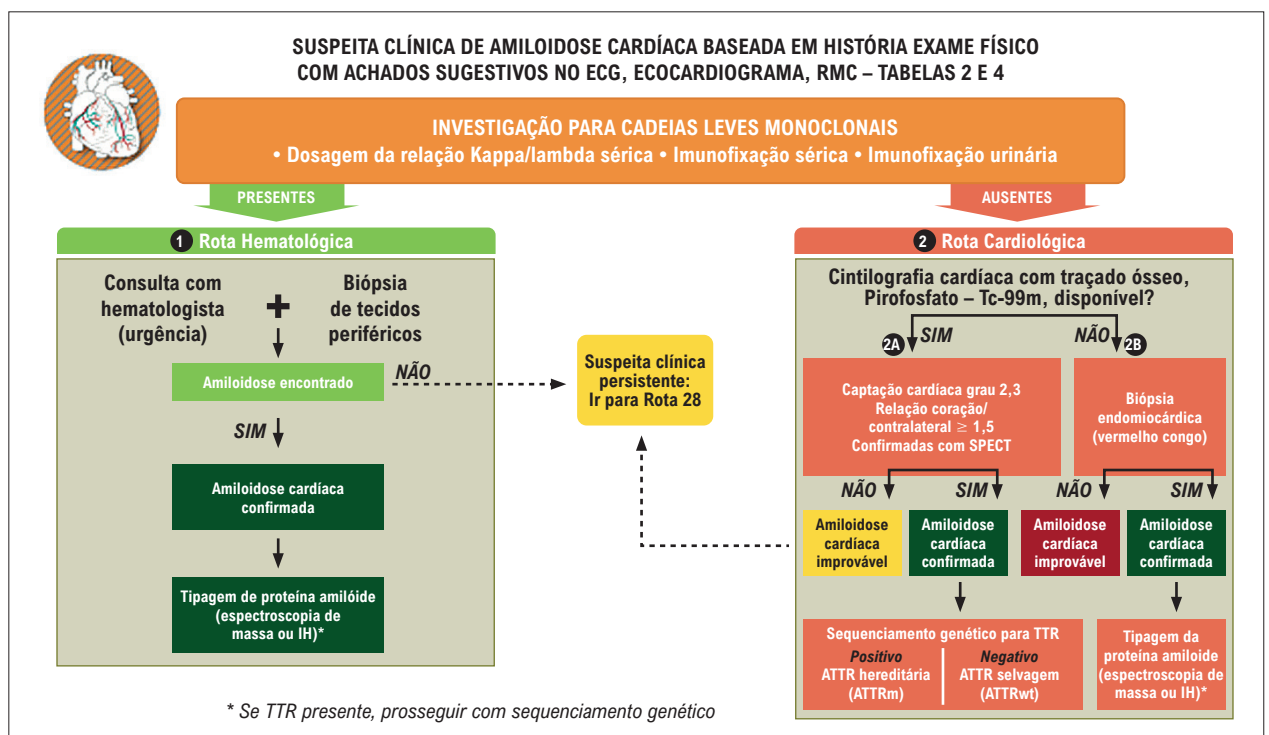


Figura 2 – Fluxograma de investigação da amiloidose cardíaca.¹²

Concluindo, é importante enfatizar a pesquisa de fenótipos específicos em ICfEP, entre eles as doenças infiltrativas e de depósito. Apesar de algumas destas doenças serem raras (Fabry, por exemplo), outras têm relevância epidemiológica já consolidada (como a amiloidose), e é fundamental ressaltar que o tratamento específico muda a história natural destes pacientes.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Bittencourt MI; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bittencourt MI, Mourilhe-Rocha R.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Referências

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in the United States: Rationale, Design, and Preliminary Observations from the First 100,000 Cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
2. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
5. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic Work-up in Cardiomyopathies: Bridging the Gap between Clinical Phenotypes and Final Diagnosis. A Position Statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.
6. Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1130-48. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.016.
7. Cheng H, Zhao S, Jiang S, Lu M, Yan C, Ling J, et al. The Relative Atrial Volume Ratio and Late Gadolinium Enhancement Provide Additive Information to

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- Differentiate Constrictive Pericarditis from Restrictive Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):15. doi: 10.1186/1532-429X-13-15.
8. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Cardiac Magnetic Resonance Contrast-enhanced T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1574-80. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.049.
 9. Muehlberg F, Toepper A, Fritsch S, Prothmann M, Schulz-Menger J. Magnetic Resonance Imaging Applications on Infiltrative Cardiomyopathies. *J Thorac Imaging*. 2016;31(6):336-47. doi: 10.1097/RTI.0000000000000199.
 10. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type Transthyretin Amyloidosis as a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
 11. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling Transthyretin Cardiac Amyloidosis and its Predictors Among Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx350.
 12. Oghina S, Bouguin W, Bézard M, Kharoubi M, Komajda M, Cohen-Solal A, et al. The Impact of Patients With Cardiac Amyloidosis in HFpEF Trials. *JACC Heart Fail*. 2021;9(3):169-78. doi: 10.1016/j.jchf.2020.12.005.
 13. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, et al. Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-related Versus Light-chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006242.
 14. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

A Importância do Controle das Comorbidades na ICfEP e como Elas Influenciam a Evolução da Doença

The Importance of Controlling Comorbidities in Hfpef and How They Influence Disease Evolution

Conrado Roberto Hoffmann Filho,¹ André R. Duraes,² Gilmar Sidnei Erzinger³

Hospital Regional Hans Dieter Schmidt – Cardiologia,¹ Joinville, SC – Brasil

Universidade Federal da Bahia,² Salvador, BA – Brasil

Universidade da Região de Joinville (Univille),³ Joinville, SC – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença com alta morbimortalidade no Brasil e no mundo, sendo que a IC com fração de ejeção preservada (ICfEP) corresponde a mais da metade dos casos dessa doença. As opções de tratamentos farmacológicos eficazes para ICfEP são escassas, com desfechos ruins e mortalidade anual de 10 a 30%. A mortalidade por causas não cardiovasculares é alta, fato esperado em virtude do elevado número de comorbidades¹ (Figura 1). O diagnóstico sindrômico é composto por diversas etiologias e doenças, cada uma com um tratamento específico, mas com pontos em comum no que tange à maneira da apresentação clínica.

Foi proposta uma abordagem baseada nos diferentes fenótipos da doença, que compõe múltiplas situações representadas pelo grupo de pacientes da ICfEP. Cada fenótipo é dependente da presença em diferentes apresentações de gravidade das comorbidades, o que torna o diagnóstico clínico definitivo de ICfEP um desafio para o cardiologista clínico. Escores diagnósticos com modelos probabilísticos foram desenvolvidos para facilitar o diagnóstico dessa patologia, utilizando-se variáveis clínicas, ecocardiográficas e de biomarcadores, como o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e a porção N-terminal do BNP (NT-proBNP). Um detalhamento maior do diagnóstico foge do escopo deste artigo.

As principais comorbidades presentes na ICfEP são hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes melito (DM), fibrilação atrial (FA), doença renal crônica (DRC), anemia, doença arterial coronariana (DAC) macro e microvascular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e apneia obstrutiva do sono (AOS), entre outras. Essa população ainda é composta de pacientes idosos e com maior índice de fragilidade. Apesar de as comorbidades serem semelhantes entre estes indivíduos com e sem ICfEP, aqueles com a doença apresentam mais sintomas, como aptidão cardiorrespiratória reduzida e maior índice de obesidade. Um dos sintomas mais comuns da ICfEP é a dispneia ao esforço.

Todavia, sintomas de baixa tolerância ao esforço são comuns em idosos e podem refletir alterações fisiológicas normais relacionadas ao envelhecimento ou estarem correlacionados a etiologias não cardíacas. Pacientes com ICfEP comumente apresentam baixa qualidade de vida, aumento na frequência de internações e aumento da mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares. Em relação ao tratamento medicamentoso, a prioridade é tentar tratar as comorbidades presentes com terapias efetivas, que incluem inibidores do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da aldosterona, diuréticos para reduzir a congestão e, mais recentemente, os antagonistas do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Apesar dos tratamentos, as taxas de reinternação hospitalar podem chegar a 20% em 30 dias e até 50% em 1 ano.

No tratamento das comorbidades específicas, devemos lembrar da interação delas com a ICfEP e seu tratamento. A mais frequente dessas comorbidades é a HAS, que está intimamente envolvida com o desenvolvimento e a progressão da ICfEP. Ocorrem alterações na parede ventricular, na rigidez passiva, no acoplamento ventricular arterial, na resposta cronotrópica e na reserva sistólica.² O tratamento da HAS é uma pedra angular do tratamento dessa patologia, estando relacionada a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoria da função diastólica. Infelizmente, nenhuma das terapias utilizadas para a redução da pressão arterial resultou em redução de mortalidade na ICfEP.

A DPOC está presente 4,5 vezes mais na ICfEP do que em controles pareados para idade. Pacientes com DPOC apresentam sintomas piores e um número maior de desfechos fatais e não fatais de forma independente.³ A proporção de DPOC em pacientes com IC é de aproximadamente 20%, e o reverso é idêntico. Vale ressaltar que o tratamento adequado de uma patologia reduz a morbimortalidade da outra.

A isquemia miocárdica causa disfunção sistólica e diastólica, participando da fisiopatologia de ICfEP. Em um estudo de pacientes com ICfEP, a maioria apresentava doença coronariana crônica epicárdica e, entre os restantes, mais de 80% apresentavam doença de microcirculação, ressaltando a alta carga de DAC não reconhecida na ICfEP. Resultados do estudo *Prevalence of Microvascular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection* (PROMIS-HFPEF) evidenciaram alta prevalência de disfunção microvascular em pacientes com ICfEP.⁴ A isquemia miocárdica sem doença arterial coronariana obstrutiva em mulheres aumenta o risco de eventos cardiovasculares maiores.⁵ Estudos observacionais em indivíduos com disfunção microvascular demonstraram

Palavras-chave

Comorbidade; Insuficiência Cardíaca; Hipertensão.

Correspondência: Conrado Roberto Hoffmann Filho •

Hospital Regional Hans Dieter Schmidt – Cardiologia - Rua Blumenau, 294. CEP 89204-250, Joinville, SC - Brasil

E-mail: conrado@corsanus.com.br

Artigo recebido em 30/08/2022, revisado em 13/09/2022, aceito 13/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220070>

Ponto de Vista

que, em acompanhamento longo, os desfechos são marcados por internações por ICFEF.

Nos idosos, a principal manifestação clínica da ICFEF é a intolerância ao exercício, habitualmente de causa multifatorial, em que diversas comorbidades agem conjuntamente para o desencadeamento do quadro clínico.⁶

A hipertensão pulmonar é uma condição muito prevalente na ICFEF, ainda sem um tratamento adequado. Percebeu-se que o remodelamento vascular pulmonar na ICFEF de grau avançado é muito semelhante ao da hipertensão arterial pulmonar.⁷ As duas doenças parecem iniciar em nível periférico nos territórios vasculares sistêmicos e pulmonares. No território sistêmico, por redução da disponibilidade de óxido nítrico (NO); na vasculatura pulmonar, o aumento de pressão resulta em vasoconstrição e redução de complacência mediada pela redução do monofosfato de guanosina cíclico.⁸

A anemia ocorre em cerca de 50% dos pacientes com IC, e os níveis mais baixos de hemoglobina estão associados de forma independente com a diminuição de capacidade física, com consequente piora de qualidade de vida e aumento de desfechos adversos. No estudo *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure* (RELAX), pacientes com anemia e ICFEF apresentaram valores elevados de biomarcadores (NT-proBNP), aumento do estresse oxidativo e elevação de marcadores de necrose. Deficiência de ferro e valores baixos de ferritina foram associados com disfunção sistólica mais grave do ventrículo esquerdo.⁹

A AOS induzida por hipoxia causa estimulação do sistema nervoso simpático e do SRAA, resultante de alteração e estresse oxidativo, com manutenção de um estado inflamatório sistêmico.¹⁰ A via final do processo consiste na alteração do colágeno e da titina miocárdica, com desenvolvimento de fibrose e enrijecimento miocárdicos, levando à progressão da ICFEF. O tratamento da AOS obteve melhora em alguns desfechos substitutos, porém sem melhora em desfechos duros.¹¹

Cerca de 65% de pacientes com ICFEF apresentam FA, sendo que ambas as condições compartilham fatores de risco semelhantes. A piora da disfunção ventricular esquerda é seguida por remodelamento e fibrose do átrio esquerdo, aumentando o substrato arritmogênico.¹² De maneira peculiar, os fatores de risco para ICFEF são idênticos aos desencadeadores do substrato para arritmias. A fibrilação atrial aumenta o risco de reinternação por ICFEF.¹³

A obesidade é uma entidade muito prevalente na população com ICFEF. No estudo *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (I-PRESERVE), cerca de 83% dos pacientes tinham sobrepeso ou obesidade. Os mecanismos propostos nos pacientes obesos incluem inflamação sistêmica, retenção de sódio, alterações neuro-hormonais e hipertensão pulmonar. O diagnóstico adequado de ICFEF em obesos euvolêmicos com dispneia inexplicada é difícil, principalmente porque, nesse grupo, os valores de peptídeos natriuréticos podem estar baixos e a janela ecocardiográfica pode ser de má qualidade técnica.

O paradoxo de a obesidade levar à redução do risco de eventos adversos é discutível¹⁴ e poderia ser mais bem

avaliado se fosse utilizada a circunferência abdominal, que é um marcador mais direto de adiposidade central, no lugar do índice de massa corporal na ICFEF com obesidade.

O DM apresenta-se como uma comorbidade de alta prevalência, acometendo 45% dos pacientes com ICFEF. Habitualmente, esse grupo de pacientes apresenta mais congestão e pior função renal, com resposta inadequada aos diuréticos, elevação de marcadores inflamatórios e aumento de taxa de readmissão em 30 dias. Novos estudos em DM e ICFEF têm mostrado resultados importante em desfechos duros, principalmente com a utilização dos antagonistas de SGLT2.¹⁵

A disfunção renal pode desencadear ICFEF. Cerca de 50% dos pacientes com ICFEF tem DRC. Em uma população com DRC, o nível de função diastólica está prejudicado em comparação aos pacientes sem DRC. Foi realizada uma metanálise com mais de 1 milhão de pacientes com IC estabelecida, na qual a mortalidade foi maior entre os pacientes com ICFEF e DRC do que entre os pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e DRC. O reverso também é verdadeiro: o aumento de pressões de enchimento e a redução do débito cardíaco aumentam a pressão venosa central, levando à redução do fluxo renal e consequente piora da função renal.¹⁶ Com os bons resultados dos estudos de SGLT2, com melhora de função renal e IC, surge no horizonte a possibilidade de um tratamento conjunto dessas patologias tão deletérias para as populações em questão.

A falta de diagnóstico da ICFEF está relacionada à falta de conhecimento, a dúvidas quanto à sua fisiopatologia e ao seu tratamento e a critérios diagnósticos mais específicos. O entendimento das reais bases fisiopatológicas da doença, com foco na otimização do tratamento das comorbidades, deve melhorar significativamente o desfecho da doença.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hoffmann Filho CR, Duraes AR, Erzinger GS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Conrado Roberto Hoffmann Filho pela Universidade da Região de Joinville.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

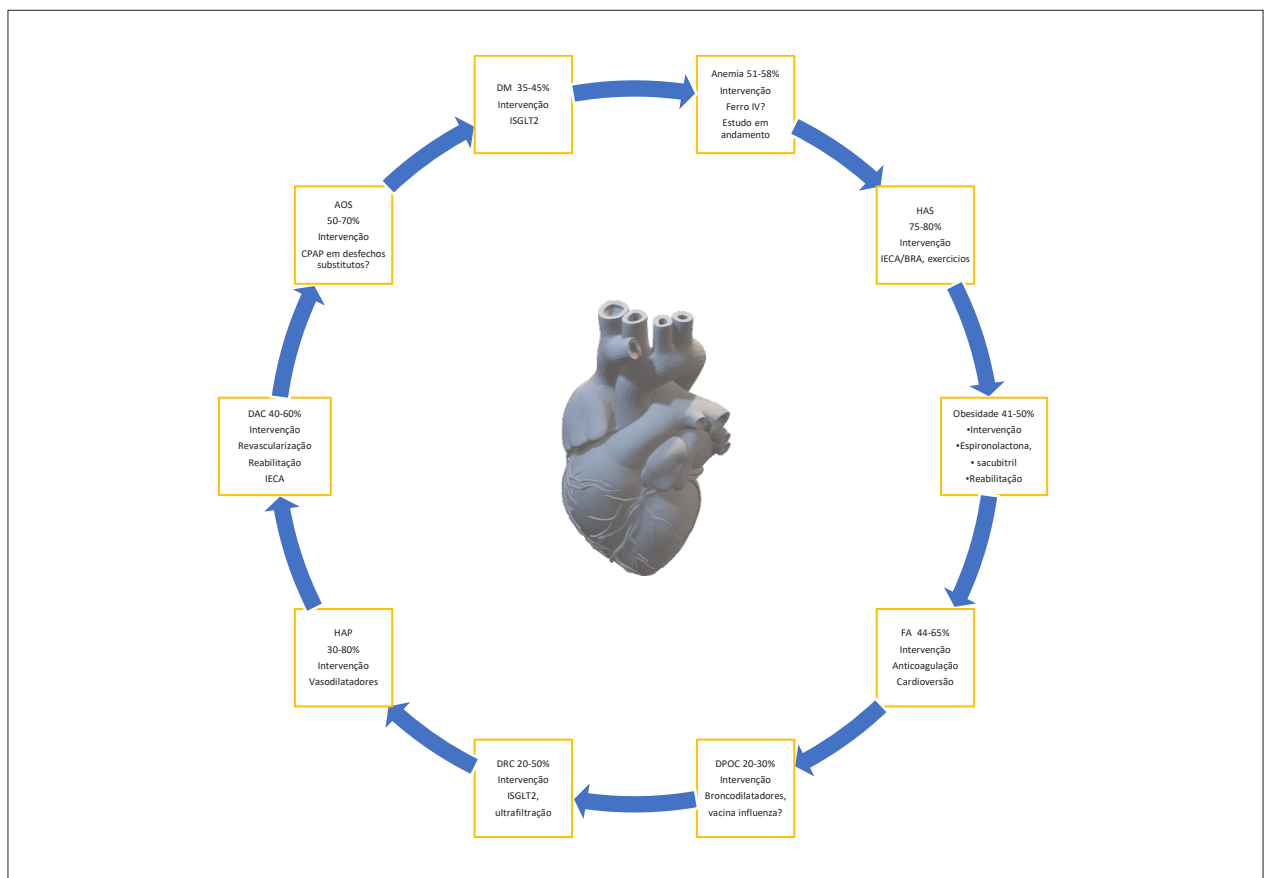


Figura 1 - Relação de comorbidades com ICPEP, percentuais e principais intervenções. AOS: apneia obstrutiva do sono; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes melito; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; HAP: hipertensão arterial pulmonar; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ISGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2.

Referências

- Deichl A, Wachter R, Edelmann F. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. Herz. Epub 2022 Aug 8.
- Tam MC, Lee R, Cascino TM, Konerman MC, Hummel SL. Current Perspectives on Systemic Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Vol. 19, Current Hypertension Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
- Mooney L, Hawkins NM, Jhund PS, Redfield MM, Vaduganathan M, Desai AS, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Insights from paragon-hf. J Am Diet Assoc. 2021 Dec;10(23):
- Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. Eur Heart J 2018 1;39:3439-50.
- Aldiwani H, Nelson MD, Sharif B, Wei J, Samuel TJ, Suppogu N, et al. Reduced myocardial perfusion is common among subjects with ischemia and no obstructive coronary artery disease and heart failure with preserved ejection fraction: a report from the WISE-CVD continuation study. Vessel Plus. 2022; 6:16 AM.
- Duque ER, Briassoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. Vol. 16, Journal of Geriatric Cardiology. Science, 193 (2019), pp. 421-8.
- Inampudi C, Silverman D, Simon MA, Leary PJ, Sharma K, Houston BA, et al. Pulmonary Hypertension in the Context of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Vol. 160, No. Elsevier & Saunders; 2021. p. 2232-46.
- Ruocco G, Gavazzi A, Gonnelli S, Palazzuoli A. Pulmonary arterial hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: Are they so discordant? Vol. 10, Cardiovascular Diagnosis and Therapy. AME Publishing Company; 2020. p. 534-45.
- Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. Trends Cardiovasc Med. 2021 May; 13(8):
- Sanderson JE, Fang F, Lu M, Ma CY, Wei YX. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. Heart. CABI Publishing; 2020.
- Gupta N, Agrawal S, Goel AD, Ish P, Chakrabarti S, Suri JC. Profile of sleep disordered breathing in heart failure with preserved ejection fraction. Monaldi Archives for Chest Disease. 2020; 9:904.
- Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. Vol. 7, No. Heart Failure Elsevier & Saunders; 2019. p. 447-56.
- Yang E, Vaishnav J, Song E, Lee J, Schulman S, Calkins H, et al. Atrial fibrillation is an independent risk factor for heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2022 Jun; 42(16):

Ponto de Vista

14. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a paradox or something else? Vol. 24, Heart Failure Reviews. Springer New York LLC; 2019. p. 379–85.
15. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-PRESERVED (NCT03057951) Circulation. 2021 Oct 19;144(16):1284-94.
16. Ananthram MG, Gottlieb SS. as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 17, Heart Failure Clinics. Elsevier & Saunders; 2021. p. 357-67.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

ICFEp: Evidências de Ensaios Clínicos Recentes e Novas Perspectivas

HFpEF: Evidence from Recent Clinical Trials and New Perspectives

José Francisco Kerr Saraiva¹  e Nathalia dos Reis de Moraes²

Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas,¹ Campinas, SP – Brasil

Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário da PUC-Campinas,² Campinas, SP – Brasil

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de grande prevalência que atinge mais de 10% da população acima de 70 anos e apresenta grande impacto na morbimortalidade.^{1,2} A IC é classicamente dividida em três categorias baseadas no cálculo da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo: FE reduzida (FE < 40%; ICFeR), FE intermediária entre 40 e 49% (ICFEi) e FE preservada (FE > 50%; ICFEp).³

A ICFEp representa cerca de metade dos casos de IC nos países desenvolvidos e sua fisiopatologia é complexa e ainda pouco compreendida.⁴ Devido à grande variedade de fenótipos da doença, seu diagnóstico e tratamento tornam-se um desafio. Diferentemente da ICFeR, até a chegada dos inibidores da SGLT-2 (ISGLT-2), nenhum tratamento na ICFEp mostrou-se eficaz na redução de desfechos duros.⁵ Ainda, a grande variabilidade de critérios diagnósticos de ICFEp utilizada nos diferentes ensaios clínicos podem ter contribuído para a dificuldade em comprovação de benefício em redução de mortalidade.

A ICFEp constitui mais de 50% de todos os casos de IC e está associada a considerável morbimortalidade.⁶ O prognóstico desses pacientes é reservado, com mortalidade em 1 ano entre 10% e 30%.⁷ O seu diagnóstico é mais difícil comparado ao da ICFeR, visto que há vários mecanismos implicados em sua fisiopatologia. Comparados aos pacientes com ICFeR, pacientes com ICFEp costumam ser mais idosos, do sexo feminino e portadores de comorbidades como hipertensão arterial, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, hipertensão pulmonar, diabetes mellitus, doença renal crônica, entre outras. A Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomenda, para o diagnóstico de ICFEp, a existência de três critérios: sinais e sintomas de IC, FEVE $\geq$ 50%, níveis elevados de peptídeos natriuréticos e doença cardíaca estrutural relevante e/ou evidência de disfunção diastólica.³ Apesar das recomendações, considerando a inexistência de critérios patognomônicos, existem muitas incertezas na confirmação diagnóstica da ICFEp.⁸

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Mortalidade

Correspondência: José Francisco Kerr Saraiva •

Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Av. John Boyd Dunlop, s/n. CEP 13101-536, Campinas, SP – Brasil

E-mail: jfsaraiva@uol.com.br

Artigo recebido em 20/09/2022, revisado em 30/09/2022, aceito em 30/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220071>

Vários ensaios clínicos testaram o uso de fármacos comprovadamente eficazes na ICFeR; no entanto, até chegarem os primeiros resultados com os estudos envolvendo os ISGLT-2 todos falharam em demonstrar benefícios em redução de morbimortalidade. O estudo CHARM-Preserved mostrou que o candesartan, apesar de reduzir as admissões hospitalares por IC crônica, não mostrou impacto na redução de mortalidade cardiovascular em relação ao placebo.⁹ Da mesma maneira, o PEP-CHF avaliou o efeito do perindopril em pacientes com ICFEp, não mostrando diferença significativa na mortalidade ou hospitalização.¹⁰ O estudo sugeriu, no entanto, melhora de sintomas e na capacidade de exercício, e menos hospitalização por IC com o uso de perindopril. No I-PRESERVE, a irbesartana não mostrou vantagens em relação a mortalidade, hospitalizações ou qualidade de vida.¹¹ Já o estudo TOPCAT demonstrou que o uso de espironolactona reduziu significativamente hospitalizações por IC. Entretanto, uma análise post hoc mostrou que para países do continente americano que participaram do estudo (EUA, Canada, Brasil e Argentina), o benefício foi mais claro, enquanto na Rússia e na Geórgia não se observaram diferenças significativas.¹² Devido à essa divergência de resultados entre populações, questionou-se a equiparidade dos doentes e uma possível randomização de pacientes menos graves pelos países do Leste Europeu. Resultados do PARAGON HF¹³ mostraram que o uso de inibidor da neprilisina e angiotensina (INRA) mostrou uma tendência, porém não significativa, na redução significativa na taxa de hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular. No entanto, análise de subgrupo sugeriu possível benefício em mulheres e pacientes com FEVE entre 45 – 57%.¹³ Uma interessante sub-análise dessa população mostrou a presença de sinais e sintomas de IC, particularmente ortopneia e estertores, relacionou-se a um risco maior de eventos cardiovasculares adversos e mortalidade em pacientes com ICFEp.¹⁴ Outro resultado importante foi um melhor controle da pressão arterial nos indivíduos com ICFEp e hipertensão arterial resistente que receberam sacubitril-valsartana.¹⁵ Esse é achado torna-se relevante quando consideramos a alta prevalência de hipertensão na ICFEp e a íntima relação que guarda com sua fisiopatologia.

Uma metanálise que incluiu 14 estudos com 19573 pacientes mostrou que nenhuma droga reduziu significativamente mortalidade. Porém, INRA e inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) foram associados a menor risco de hospitalizações em portadores de ICFEp [hazard ratio (HR) 0,73, IC95% 0,60-0,87 e HR 0,64, IC95% 0,43-0,96, respectivamente] e INRA foi superior ao bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) em redução

Ponto de Vista

de hospitalizações por IC (HR 0,80, IC95% 0,71–0,91).¹⁶ Outra metanálise que incluiu cinco estudos corroborou esta hipótese. Ao avaliar efeito dos diferentes antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), não foi identificada diferença estatística na mortalidade cardiovascular entre os medicamentos. Ainda, INRA mostrou-se melhor que os demais inibidores do SRAA em relação à hospitalização.¹⁷

Apesar da ICFEP ser definida como pacientes com FEVE $\geq 50\%$, frequentemente observamos em todos esses estudos a inclusão de pacientes com FEVE entre 40–49%, o que leva a uma limitação metodológica. Várias classificações foram propostas e diversos critérios de inclusão foram estabelecidos nos ensaios clínicos nos últimos anos, contribuindo para a elevada heterogeneidade de indivíduos estudados.^{1,5}

Os resultados discrepantes dos diversos ensaios clínicos poderiam ser explicados por diferenças tanto na padronização da FEVE dos pacientes randomizados quanto no valor de corte de peptídeo natriurético atrial (BNP) utilizado. Os resultados frustrantes desses estudos destacam que os conhecidos efeitos do bloqueio do SRAA e bloqueadores beta adrenérgicos na redução da morbimortalidade na ICFEP não foram demonstrados na ICFEP.

Entretanto, a heterogeneidade de dados clínicos, morfométricos e laboratoriais desses estudos bem como a falta de critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de ICFEP reforça a necessidade de se estabelecerem critérios de inclusão mais rigorosos em estudos com ICFEP contemplando não apenas critérios clínicos, mas também aspectos morfológicos e neuro-humoral.

Nessa longa jornada na busca de intervenções farmacológicas, estudos mais recentes que testaram os inibidores da proteína co-transportadora de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) trouxeram grande entusiasmo no tratamento da IC, visto que esses medicamentos reduziram morte cardiovascular e hospitalizações por IC tanto na ICFEP como na ICFEr. O primeiro ensaio clínico publicado com essa classe de medicação foi o estudo EMPEROR Preserved que incluiu pacientes com FE $> 40\%$ e NT-proBNP ≥ 300 pg (≥ 900 pg em portadores de fibrilação atrial) e mostrou que o uso de empaglifozina foi superior ao placebo. O desfecho primário (morte cardiovascular ou hospitalização por IC) ocorreu em 415 (13,8%) pacientes do grupo empaglifozina vs 511 (17,1%) pacientes do grupo placebo, ou seja, 6,9 vs 8,7 eventos por 100 pacientes-ano (RR 0,79; 0,69 – 0,90 com $p < 0,001$). O desfecho secundário, hospitalização por IC, foi 8,6% grupo empaglifozina vs 11,8% grupo placebo ($p < 0,001$).¹⁸ A análise de subgrupos mostrou que idosos com idade acima de 70 anos e classe funcional NYHA II pareceram ser melhor respondedores ao tratamento. Recentemente, foram publicados os resultados do estudo DELIVER; o estudo avaliou os efeitos da dapagliflozina em 6.263 pacientes com IC e FE levemente reduzida (40–49%) e indivíduos com IC pregressa e FE abaixo de 40% (IC recuperada) com NT-proBNP mediano de 1011 pg/mL. Os pacientes foram randomizados para dapagliflozina 10 mg versus placebo. O desfecho primário do estudo foi morte cardiovascular ou piora da IC (hospitalização por IC ou visitas às unidades de urgência/emergência). Após um seguimento mediano de 2,3 anos, a dapagliflozina reduziu

em 18% o desfecho primário, que ocorreu em 16,4% no grupo dapagliflozina e em 19,5% no grupo placebo; HR 0,82; IC 95% 0,73–0,92; $p < 0,001$). Quando analisados os componentes individualmente do desfecho primário, verificou-se que o benefício se deu às custas de redução de piora da IC (HR 0,79; IC 95% 0,69–0,91), e uma redução da mortalidade cardiovascular não significativa de 12% (HR 0,88; IC 95% 0,74–1,05). Observou-se também que os indivíduos que receberam a dapagliflozina tiveram uma melhora na qualidade de vida avaliada pelo KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Não se observou aumento na incidência de eventos adversos (insuficiência renal aguda, hipoglicemia ou depleção de volume) com a dapagliflozina. Os resultados do desfecho primário foram consistentes em diversos subgrupos, incluindo pacientes com ou sem diabetes, pacientes com FE maior ou menor que 60%, ou mesmo naqueles indivíduos com FE recuperada.¹⁹

Uma metanálise recentemente publicada pré-especificada dos estudos DELIVER e EMPEROR-Preserved reunindo os dados dos 12251 participantes desses estudos mostraram que os inibidores de SGLT2 reduziram o desfecho composto de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC em 20% (HR 0,80 [IC 95% 0,73–0,87]) com reduções em ambos os componentes: morte cardiovascular (0,88 [0,77–1,00]) e primeira hospitalização por insuficiência cardíaca (0,74 [0,67–0,83]). Esses dados refletem uma mudança de paradigmas no tratamento da ICFEP onde pela primeira vez foi possível observar reduções significativas de mortalidade ou hospitalização por IC na ICFEP.

Por fim, a reunião dos estudos envolvendo a utilização de ISGLT-2 na IC, em um espectro contínuo da FE, sugere que esses medicamentos reduziram o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC em uma ampla gama de pacientes. Esse benefício no continuum da FE traz mais um passo na compreensão de mecanismos fisiopatológicos comuns dos vários perfis fenotípicos.

Em conclusão, os ISGLT-2 trouxeram uma nova opção terapêutica na IC à conhecida terapia tríptica “padrão-ouro”. Além de reduzir desfechos duros, esses agentes propiciaram uma melhora na qualidade de vida de pacientes com IC, transformando-se em terapêutica obrigatória nessa população.²⁰

Com os avanços na compreensão da fisiopatologia da IC, e buscando atuar em vários pontos da cadeia neuro-humoral e inflamatória, várias moléculas vêm sendo testadas em estudos clínicos robustos. Entre elas, podemos citar o uso de novos antagonistas de mineralocorticoides, a utilização de agonistas simples e com efeito duplo de *Glucagon-like Peptide -1* (GLP-1), além de bloqueadores de marcadores inflamatórios. Dessa forma, espera-se que avanços sejam feitos no bloqueio de complexos mecanismos envolvidos na ICFEP, reduzindo sua morbimortalidade e crescente prevalência.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Saraiva JFK, Moraes NR.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):201-30. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
2. Riet EE, Hoes AW, Wagenarr KP, Limburg A, Landman MA. Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca: Prevalência da Insuficiência Cardíaca e da Disfunção Ventricular nos Idosos ao Longo do Tempo. Uma Revisão sistemática. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(5):405-7. doi: 10.1016/j.repc.2017.03.002.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(12):1167. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.005.
4. Altay H, Pehlivanoglu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: Kirali K, editors. *Cardiomyopathies - Types and Treatments*. IntechOpen; 2017. p.39-53. doi: 10.5772/66758.
5. Fernandes SL, Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, et al. Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):120-9. doi: 10.36660/abc.20190111.
6. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2017;376(9):897. doi: 10.1056/NEJMc1615918.
7. Dhingra A, Garg A, Kaur S, Chopra S, Batra JS, Pandey A, et al. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):354-65. doi: 10.1007/s11897-014-0223-7.
8. Borlaug BA. The Pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507-15. doi: 10.1038/nrcardio.2014.83.
9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
10. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
11. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
14. Jering K, Claggett B, Redfield MM, Shah SJ, Anand IS, Martinez F, et al. Burden of Heart Failure Signs and Symptoms, Prognosis, and Response to Therapy: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2021;9(5):386-97. doi: 10.1016/j.jchf.2021.01.011.
15. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-Valsartan as a Treatment for Apparent Resistant Hypertension in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3741-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehab499.
16. Lin Y, Wu M, Liao B, Pang X, Chen Q, Yuan J, et al. Comparison of Pharmacological Treatment Effects on Long-Time Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:707777. doi: 10.3389/fphar.2021.707777.
17. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, Briassoulis A, Takagi H, Briassoulis A. Meta-Analysis Evaluating the Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2020;125(8):1187-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.009.
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
19. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
20. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-Analysis of five Randomised Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Lições do EMPEROR Preserved

Lessons from the EMPEROR Preserved

Ivna Girard Cunha Vieira Lima¹ e Edimar Alcides Bocchi¹

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (UNTCI – InCor – HC-FMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Em ensaios clínicos randomizados, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2) se mostraram eficazes em reduzir o risco de morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca crônica (ICC), além de desfechos renais, independente da presença de diabetes. Apesar desses achados em pacientes com fração de ejeção (FE) reduzida (ICFEr), subanálises realizadas retrospectivamente em pacientes com diabetes tipo 2 sugerem que muitos dos eventos prevenidos aconteceram em pacientes com FE ventricular esquerda (FEVE) maior que 40%.¹ Nesse sentido, foi publicado o EMPEROR-Preserved que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da empagliflozina na população com ICFEp. Um total de 5988 pacientes com FEVE > 40% foram randomizados (empagliflozina ou placebo) e acompanhados por 26,2 meses; 45% dos participantes eram mulheres, sintomáticas com classe funcional de NYHA II a IV, uma hospitalização no último ano e com N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-PRO-BNP) acima de 300 pg/mL se em ritmo sinusal ou acima de 900 pg/mL se em FA. Os resultados encontrados para o desfecho combinado de morte CV ou internação por IC, para empagliflozina vs. placebo, foi de 13,8% vs. 17,1% com um hazard-ratio (HR) de 0,79 e intervalo de confiança de 95% (IC) de 0,69-0,90, $p < 0,001$. Não houve diferença significativa em morte CV, com HR de 0,91 (IC 95% 0,76-1,09), mas se observou significativa diferença em internação por IC com HR 0,71 (IC 95% 0,60-0,83), independente da presença de diabetes. Porém, esse efeito benéfico da empagliflozina não foi detectado nos pacientes com FE > 60% com HR de 0,87 (IC 95% 0,69-1,1), em análise de subgrupos com suas limitações.²

Quando estratificamos os desfechos por FE, vemos que 33% dos pacientes tinham FE entre 41 e 49% e o restante tinha FE > 50%. Não houve modificação do efeito da medicação quando comparamos pacientes com fração de ejeção maior que 50% e menor que 60% ou entre 41 e 49%, conforme mostrado na tabela 1. A empagliflozina foi superior ao placebo na melhoria do desfecho combinado independentemente da presença de diabetes em pacientes com ICFEp. O benefício foi

impulsionado principalmente pela redução na hospitalização por ICC e não pela mortalidade CV, o que parece ser independente da FE de base, inclusive entre pacientes com FE entre 50% e 60%.² Com esses resultados, a empagliflozina foi aprovada para o tratamento de pacientes com esse perfil e gerou entusiasmo na comunidade científica. Medicamentos usados previamente, como candesartana, espironolactona e sacubitril-valsartana, quando tiveram algum benefício, esse foi modesto e predominante em populações com FE menores.³

Apesar de o mecanismo de ação da droga não ser bem entendido, uma redução importante em hospitalização devido a uma causa com incidência crescente no mundo e que gera altos custos aos serviços de saúde públicos e privados parece ser relevante. Outro ponto a ser discutido é o da classificação histórica da ICC conforme cortes de FEVE. A comparação de trabalhos com as medicações utilizadas para o seu tratamento sugere que em diferentes espectros de FE temos diferentes tipos de resposta às drogas usadas. Nos estratos mais baixos (ICFEr), observa-se um benefício em relação à mortalidade e nos estratos mais altos (ICFEp), melhorias na redução de hospitalização.

Colocando esses resultados em perspectiva, a despeito das potenciais diferenças entre as populações e desfechos analisados, temos três principais *trials* que testaram as classes de remédios para o tratamento de ICFEp: o PARAGON-HF⁴ (inibidores de neprilisina), o EMPEROR-Preserved² (iSGLT2) e o TOPCAT⁵ (antagonistas dos receptores de mineralocorticoides). No estudo PARAGON-HF⁴ (pacientes com FE > 45%) não houve benefício nem para desfecho combinado, nem para hospitalização ou morte CV. Realizando uma análise de subgrupos, gerou-se a hipótese a ser confirmada de que o desfecho combinado de hospitalização e morte CV seria reduzido com sacubitril-valsartana para o estrato de FE < 57% e em mulheres. Uma análise exploratória do “pool” de pacientes dos estudos PARAGON-HF e PARADIGM-HF também sugerem esta hipótese. No estudo TOPCAT (pacientes com FE > 45%) a espironolactona mostrou ter efeito modesto nas hospitalizações por IC, que era um componente do desfecho primário juntamente com morte CV e parada cardíaca abortada. Houve maior incidência de hiperpotassemia e aumento dos níveis de creatinina. Uma análise de subgrupo sem interação, sugeriu que pacientes com FE menor que a mediana (mas não menor que 50%) poderiam se beneficiar mais da medicação.

Apesar das diferenças para o desfecho de hospitalização por IC, análises exploratórias/subgrupos a serem comprovadas sugerem a hipótese que pacientes com FE entre 40% e 60% poderiam se beneficiar com sacubitril-valsartana, ou espironolactona. Entretanto, a empagliflozina foi a única medicação que até o momento mostrou benefício na hospitalização por IC tanto em pacientes com FE ≤ 40%

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Doenças Cardiovasculares

Correspondência: Ivna Girard Cunha Vieira Lima •

HC-FMUSP – UNTCI – Av. Dr. Enéas de Carvalho, 44. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: ivna_cunha@hotmail.com

Artigo recebido em 06/07/2022, revisado em 26/08/2022, aceito em 26/08/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220072>

Tabela 1 – Resultados da empagliflozina para diferentes estratos de fração de ejeção

Desfecho	% de eventos empagliflozina FE $\geq$ 50%	% de eventos placebo FE $\geq$ 50%	p	% de eventos empagliflozina FE 41 e 49%	% de eventos placebo FE 41 e 49%	p	p da interação
Combinado	6,7%	8,0%	0,02	7,2%	10%	0,002	0,27
Morte por todas as causas	6,1%	6,1%	0,84	7,7%	8,0%	0,72	> 0,05
Internação total	4,5%	5,7%	0,013	3,8%	6,5%	<0,001	0,06
Qualidade de vida (KCCQ)	4,24	2,78	0,006	4,86	3,3	0,043	0,92

FE: fração de ejeção; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; dados retirados do estudo Emperor-Preserved.²

ou FE >40% conforme os estudos EMPEROR-REDUCED e EMPEROR-PRESERVED respectivamente. Esses resultados colocam em discussão o uso de pontos de corte para FE na classificação dos pacientes e abrem um gap na evidência sobre o que acontece na população com FE maior que 60%, onde os benefícios conseguidos e avaliados por análises de subgrupo não se mantêm.^{6,7}

Em conclusão, apesar de o mecanismo de ação dos iSGLT2 não ser totalmente esclarecido, essas medicações têm efeito em reduzir hospitalização por ICC, independente da presença de diabetes e aparentemente a despeito da FE. Dentre as possibilidades terapêuticas disponíveis, essa classe de drogas parece ter o maior benefício encontrado até então. Entretanto, ainda existem questionamentos não solucionados, como o de como e quando efetivamente conseguiremos medicações que atuam na mortalidade CV ou de qualquer causa em pacientes com ICfEp e por que nenhuma das drogas parece ser efetiva na população com FE maior que 60%.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima IGC

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-184. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
- Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation*. 2021;144(15):1193-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons