

## Quando Pensar em Insuficiência Cardíaca Avançada no Paciente com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada?

*When to Suspect Advanced Heart Failure in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction?*

Miguel Morita Fernandes-Silva<sup>1,2</sup> e Fabiana G. Marcondes-Braga<sup>3</sup>

Universidade Federal do Paraná,<sup>1</sup> Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico por Imagem,<sup>2</sup> Curitiba, PR – Brasil

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) avançada corresponde a quase 15% dos pacientes com IC e tem sido definida como “a presença de sintomas graves progressivos e/ou persistentes apesar do manejo otimizado orientado por diretrizes, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)”.<sup>1,2</sup> Embora se pense que os pacientes com IC avançada geralmente apresentam FEVE gravemente reduzida, é necessário notar que a definição de IC avançada não requer FEVE baixa. De fato, mais da metade dos pacientes com IC avançada apresenta FEVE acima de 40%, com mortalidade por todas as causas semelhante à dos pacientes com FEVE abaixo de 40%.<sup>2</sup> A identificação de pacientes com IC avançada é importante para poder encaminhá-los ao manejo adequado, incluindo transplante cardíaco, suporte circulatório mecânico ou cuidados paliativos. Mas quando devemos suspeitar de IC avançada nos pacientes cuja FEVE está preservada?

Primeiro, vejamos os critérios atuais de definição para a IC avançada (Tabela 1). Além da FEVE abaixo de 30%, a disfunção cardíaca grave inclui doença valvar ou congênita grave ou cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. No entanto, estas condições têm sido excluídas das definições de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) nos ensaios clínicos e elas não têm sido geralmente consideradas ICFEp do ponto de vista mecanicista.<sup>3-5</sup> A ICFEp avançada requer a presença de disfunção diastólica grave ou anormalidades estruturais do ventrículo esquerdo (VE) acompanhadas de peptídeos natriuréticos elevados.

A disfunção diastólica é avaliada pelas velocidades de fluxo mitral; velocidade  $e'$  do anel mitral; relação  $E/e'$ ; velocidade de pico do jato regurgitante tricúspide e índice de volume do átrio esquerdo máximo. Embora as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular forneçam critérios de

gradação para a disfunção diastólica (graus I a III), não existe consenso sobre como a disfunção diastólica grave deve ser definida especificamente para preencher os critérios para a ICFEp avançada.<sup>6</sup> Em um estudo epidemiológico recente sobre IC avançada realizado no Condado de Olmsted, Estados Unidos, Dunlay et al. definiram a disfunção diastólica grave em pacientes com IC com fração de ejeção levemente reduzida ou ICFEp como disfunção diastólica grau 2 ou superior. O estudo também usou outros critérios que sugeriram pressões de enchimento elevadas, como a relação  $E/e'$  acima de 9, para indicar a disfunção diastólica grave, mas isso foi porque a impressão final sobre a gradação da disfunção diastólica estava faltando nos dados administrativos.

A definição da IC avançada também exige que a disfunção diastólica seja acompanhada de peptídeos natriuréticos elevados, mas é necessário ter em mente que os pacientes com ICFEp avançada apresentam níveis sanguíneos de peptídeo natriurético mais baixos em comparação com os pacientes com insuficiência cardíaca avançada com fração de ejeção reduzida (ICFER).<sup>2</sup> Além disso, as comorbidades são mais comuns nos pacientes com ICFEp e podem contribuir para seu comprometimento funcional e piorar a sua qualidade de vida, o que torna o diagnóstico de ICFEp avançada mais desafiador.<sup>2</sup>

Para o diagnóstico de ICFEp avançada, devem persistir sintomas graves, hospitalizações repetidas por IC e/ou comprometimento grave da capacidade funcional, apesar do tratamento médico otimizado. Diferentemente da ICFER, as opções terapêuticas para a ICFEp são limitadas. As recomendações baseadas nas diretrizes para o tratamento da ICFEp incluem o tratamento das comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares, tais como tratamento da isquemia miocárdica, redução da pressão arterial na hipertensão e controle da frequência cardíaca na fibrilação atrial.<sup>7</sup> As diretrizes também preconizam o uso de diuréticos para aliviar a congestão, bem como triagem e tratamento de etiologias específicas, como a amiloidose cardíaca. Um inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina/sacubitril-valsartana, um antagonista do receptor mineralocorticóide e um betabloqueador não são requeridos para ICFEp, mas podem ser considerados se tolerados por pacientes com FEVE abaixo do normal (ou seja, ICFER) após resultados da subanálise de ensaios.<sup>8-12</sup> Além disso, após os resultados do primeiro ensaio orientado por desfechos positivos na ICFEp, a empagliflozina deve ser considerada como parte do tratamento otimizado na ICFEp.<sup>5</sup> Os pacientes com ICFEp avançada são aqueles que permanecem gravemente sintomáticos apesar do tratamento clínico otimizado e devem ser considerados para terapias avançadas.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção; Insuficiência Cardíaca Avançada.

**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 01/04/2022, revisado em 12/04/2022, aceito em 28/04/2022

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20220037>

**Tabela 1 – Critérios atualizados para definição da insuficiência cardíaca avançada da Associação de Insuficiência Cardíaca-Sociedade Europeia de Cardiologia**

Todos os critérios a seguir, apesar do tratamento otimizado orientado por diretrizes:

1. Sintomas graves e persistentes de IC (NYHA III [avançada] ou IV)
2. Disfunção cardíaca grave definida por:
  - FEVE  $\leq$  30%
  - Falha isolada do VD (por exemplo, CAVD)
  - Abnormalidades valvares ou abnormalidades congênitas graves e não operáveis
  - Valores de BNP ou NT-proBNP persistentemente elevados e dados de disfunção diastólica grave ou anomalias estruturais do VE, de acordo com a definição de ICFEP ou ICFElr da Sociedade Europeia de Cardiologia.
3. Episódios de congestão pulmonar ou sistêmica que requerem altas doses de diurético intravenoso (ou combinação de diuréticos) ou episódios de baixo débito que requerem uso de inotrópicos ou fármacos vasoativos ou arritmias malignas que causem > 1 visita não planejada ou hospitalização nos últimos 12 meses.
4. Comprometimento grave da capacidade de exercício, com incapacidade para o exercício ou baixa DTC6M (< 300 m) ou  $VO_2$  de pico (< 12 a 14 mL/kg/min), estimado de origem cardíaca.

Além dos critérios acima, a disfunção de órgãos extracardíacos devido à IC (por exemplo, caquexia cardíaca, disfunção hepática ou renal) ou hipertensão pulmonar tipo 2 podem estar presentes, mas não são necessárias.

Os critérios 1 e 4 podem ser preenchidos em pacientes com disfunção cardíaca (conforme descrito no critério número 2), mas que também apresentem limitação substancial devido a outras condições (por exemplo, doença pulmonar grave, cirrose não cardíaca ou doença renal com etiologia mista). Esses pacientes ainda têm qualidade de vida e sobrevida limitadas devido à doença avançada e merecem a mesma intensidade de avaliação dos pacientes cuja única doença é cardíaca, mas as opções terapêuticas para esses pacientes geralmente são mais limitadas.

*BNP: peptídeo natriurético do tipo B; CAVD: cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito; DTC6M: distância do teste de caminhada de 6 minutos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFElr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; NYHA: New York Heart Association; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo;  $VO_2$ : consumo de oxigênio no exercício. Fonte: Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.<sup>1</sup>*

O racional das terapias avançadas na ICFEP depende do nosso conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento dos sintomas. A ICFEP é caracterizada pelo aumento da rigidez do VE e do átrio esquerdo (AE), o que resulta em alta pressão do AE e alta pressão capilar pulmonar em cunha, principalmente durante o exercício. Pacientes com ICFEP tendem a apresentar intolerância ao exercício em estágios iniciais e a desenvolver sinais/sintomas congestivos com a progressão da doença.<sup>13</sup>

O manejo da congestão pode ser desafiador em pacientes com ICFEP avançada. As opções de tratamento são semelhantes às da ICFeR, ou seja, altas doses de diuréticos de alça, uso concomitante de tiazidas, infusão intravenosa contínua de diuréticos, ultrafiltração e diálise peritoneal. No entanto, recomenda-se cautela, pois pacientes com ICFEP são sensíveis a alterações volêmicas devido à alta rigidez arterial e ventricular. Além disso, são mais suscetíveis à depleção de volume intravascular e podem não tolerar terapias descongestivas “agressivas”, tais como altas doses intermitentes de diuréticos de alça e diálise com altas taxas de ultrafiltração. Alternativamente, pode ser melhor tolerada uma combinação de diuréticos, infusão intravenosa contínua e baixas taxas de ultrafiltração.<sup>1</sup>

O transplante cardíaco (TC) é a terapia padrão-ouro para o tratamento da IC avançada, mas a maioria dos pacientes com ICFEP pode não ser elegível para o TC devido à idade avançada e às comorbidades. Muitos pacientes com ICFEP avançada encaminhados para TC apresentam etiologia específica para IC, como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva ou cardiomiopatia infiltrativa.<sup>12</sup> Esses pacientes têm enfrentado mais dificuldades para receber TC em comparação com aqueles com ICFeR. Devido

à FEVE preservada e à cavidade estreita do VE, os pacientes com ICFEP geralmente não são tratados com inotrópicos ou dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE). Eles geralmente ficam mais tempo na lista de espera para TC, pois não são categorizados em status prioritário para TC, que é a condição em que a maioria dos pacientes são submetidos ao TC no Brasil. Recentemente, mudanças nas regras de priorização ajudaram a mitigar esse problema em algumas regiões. Por exemplo, a atualização de 2020 dos critérios de alocação do Sistema de Transplantes no estado de São Paulo, onde a dependência de diuréticos intravenosos para pacientes com cardiomiopatia hipertrófica ou cardiomiopatia restritiva foi incluída como uma condição nº 3 nos critérios de prioridade, equivalente à dependência de inotrópicos.<sup>14</sup>

Embora os DAVE tenham demonstrado melhorar a morbimortalidade em pacientes com ICFeR, seu uso permanece limitado em pacientes com ICFEP. Devido à pequena cavidade do VE e à disfunção diastólica grave, problemas técnicos têm ocorrido com DAVE na ICFEP.<sup>13</sup> O uso de Heartmate II, um DAVE axial de fluxo contínuo, foi descrito em 8 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia restritiva avançadas, mas mostrou a ocorrência de eventos de “sucção para baixo” do AE.<sup>15</sup> Estudos de simulação têm sido realizados com DAVE em pacientes com ICFEP e parecem resultar em efeitos hemodinâmicos benéficos, mas esses estudos recomendam evitar uma estratégia com velocidade constante. Em vez disso, preconizam o uso de baixa velocidade em repouso para evitar eventos de sucção, com alta velocidade da bomba durante o exercício para evitar descargas ineficazes.<sup>16</sup> Por conta dessas questões técnicas, que são relacionadas às características anatômicas e fisiopatológicas dos pacientes com ICFEP, o uso de DAVE ainda é limitado nessa população.

Também foram propostos os dispositivos de assistência atrial esquerda (DAAE). Os DAAE podem ser implantados em posição mitral, bombeando sangue do AE para o VE. Outro DAAE (o PulseVAD) bombeia do AE para a aorta descendente.<sup>13</sup> Embora sejam mecanicamente interessantes, são necessários ensaios clínicos para avaliar seus papéis na ICFEP.

A fisiopatologia da ICFEP avançada também inclui a miopatia do AE e foram desenvolvidos dispositivos de *shunt* interatrial especificamente para aliviar os sintomas reduzindo a pressão do AE. Um dispositivo auto-expansível de metal simples que cria um *shunt* de 8 mm, comprovadamente o tamanho ótimo para reduzir a pressão do AE sem sobrecarregar o coração direito, foi testado em um pequeno ensaio clínico randomizado, o Reduced Elevated Left Atrial Pressure in Patients with HF (REDUCED-LAP-HF I).<sup>17</sup> O ensaio REDUCED-LAP-HF I, incluindo 43 pacientes com FEVE > 40% e classe funcional III/IV da New York Heart Association, mostrou uma redução significativa na pressão capilar pulmonar em cunha durante o exercício com dispositivo de *shunt* interatrial em comparação com o grupo controle simulado. Essa estratégia está sendo testada atualmente em um estudo randomizado multicêntrico maior, o REDUCED-LAP-HF II. Dois outros dispositivos de *shunt* interatrial promissores, a saber, o V-WAVE<sup>18</sup> e o Atrial Flow Regulator,<sup>19</sup> também estão sendo avaliados em grandes ensaios clínicos randomizados.

O tratamento da ICFEP avançada está evoluindo e o primeiro passo no seu manejo é o reconhecimento dessa

condição. Do ponto de vista prático, o acrônimo proposto “I NEED HELP” continua sendo útil para a identificação de potenciais pacientes com ICFEP avançada, mas sugerimos algumas modificações e observações, conforme detalhadas na Tabela 2.<sup>12</sup>

### Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes-Silva MM, Marcondes-Braga FG.

### 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.

Tabela 2 – Sinais de alerta da ICFEP

Acrônimo	Sinal de alerta da IC avançada	Comentário para ICFEP
I	Dependência de inotrópicos intravenosos	Pouco comum na ICFEP
N	Classe funcional III/IV da NYHA persistente; elevação persistente dos peptídeos natriuréticos	Peptídeos natriuréticos são menos elevados na ICFEP
E	Disfunção de órgão-alvo	Particularmente disfunção renal
E	Pressões de enchimento elevadas; disfunção diastólica grave	Substitui o que era originalmente FEVE abaixo de 20%
D	Choques do desfibrilador (choque apropriado recorrente)	Menos comum, a menos que haja uma etiologia específica (por exemplo, CMH)
H	Internações recorrentes e visitas à sala de emergência por IC nos últimos 12 meses	
E	Edema persistente, refratário a diuréticos crescentes	O manejo diurético pode ser difícil
L	Pressão arterial sistólica baixa, persistentemente abaixo de 90 mmHg	O aumento da sensibilidade da pressão arterial a alterações volêmicas
P	Intolerância progressiva à terapia médica otimizada	Menos opções de medicamentos, mas a maioria pode ser considerada se a FEVE estiver abaixo do normal

CMH: cardiomiopatia hipertrófica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NYHA: New York Heart Association.

### Referências

1. Crespo-Leiro MC, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced Heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ejhf.1236.
2. Dunlay SM, Roger VL, Killian JM, Weston SA, Schulte PJ, Subramaniam AV, et al. Advanced Heart Failure Epidemiology and Outcomes: A Population-Based Study. *JACC Heart Fail.* 2021;9(10):722-32. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.009.

3. 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.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for Heart Failure with reduced, Mid-range, and Preserved Ejection Fraction: An Individual Patient-level Analysis of Double-blind Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
11. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ejhf.1149.
12. 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.
13. Miyagi C, Miyamoto T, Karimov JH, Starling RC, Fukamachi K. Device-based Treatment Options for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):749-62. doi: 10.1007/s10741-020-10067-5.
14. São Paulo. Secretaria do Estado. Notas Técnicas [Internet]. São Paulo: Secretária de Estado da Saúde; c2022 [cited 2022 Mar 28]. Available from: <http://saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas>.
15. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959288.
16. Moscato F, Wirrmann C, Granegger M, Eskandary F, Zimpfer D, Schima H. Use of Continuous Flow Ventricular Assist Devices in Patients with Heart Failure and a Normal Ejection Fraction: A Computer-simulation Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(5):1352-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.057.
17. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):364-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094.
18. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, Gal TB, Nombela-Franco L, Del Blanco BG, et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results from the First-in-Human Experience with the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(22):2300-10. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.001.
19. Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, Vettukattil JJ. Atrial Septostomy with a Predefined Diameter Using a Novel Occlutech Atrial Flow Regulator Improves Symptoms and Cardiac Index in Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(7):1145-53. doi: 10.1002/ccd.27233.

