

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

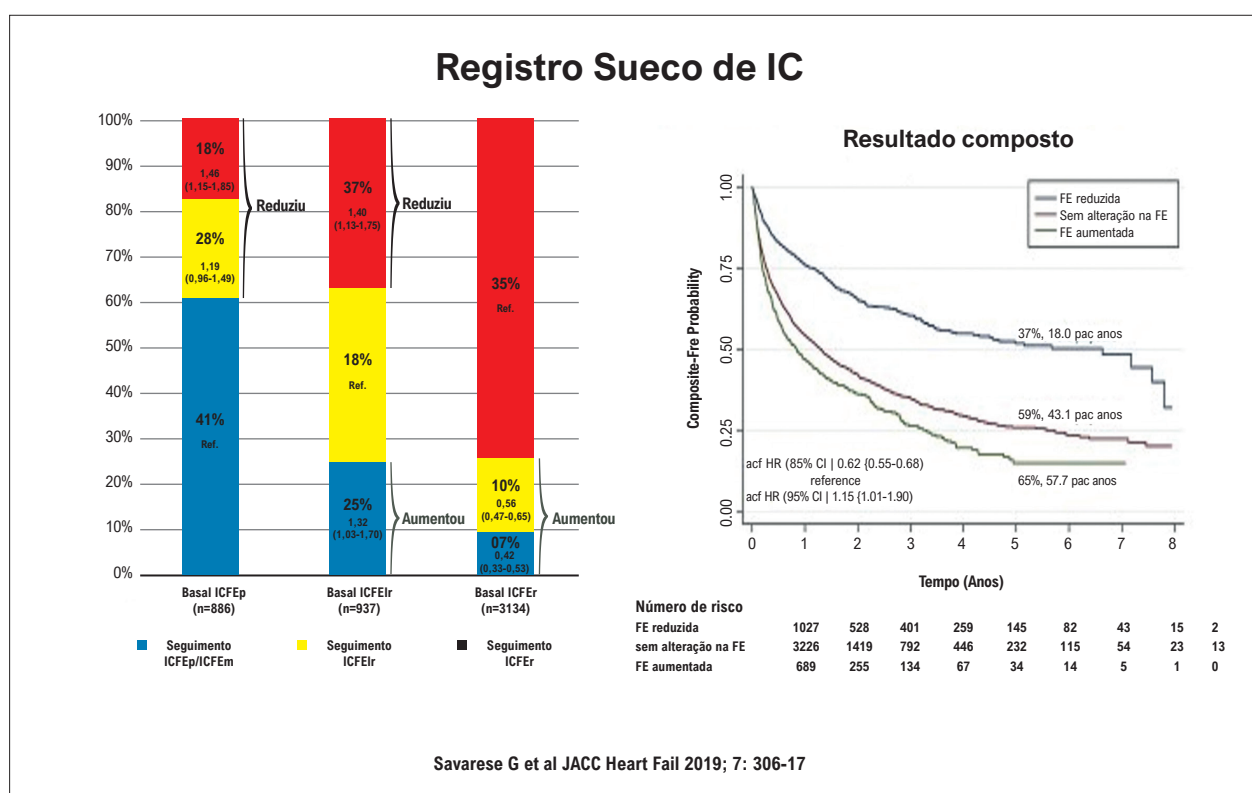


Figura 1 – A reversão do remodelamento cardíaco com aumento da fração de ejeção foi acompanhada de importante redução da mortalidade. ICFep: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFElr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFEr: insuficiência cardíaca com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

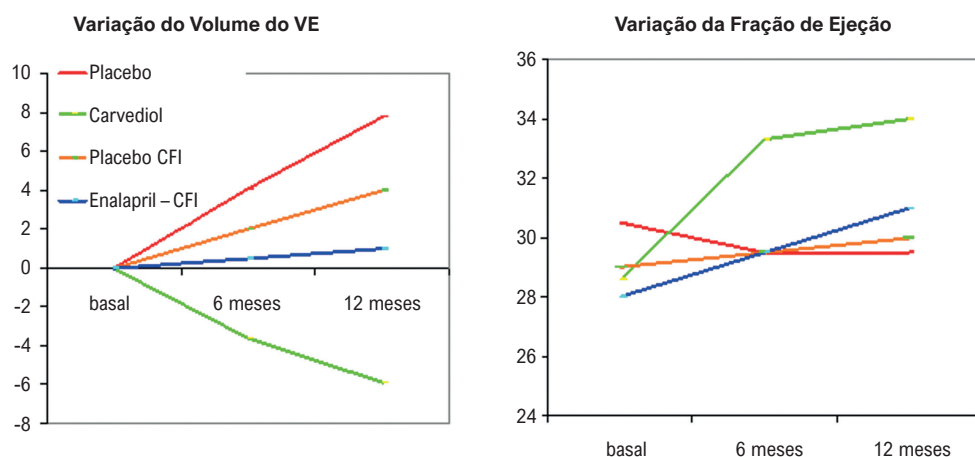
No seguimento dos pacientes do estudo de Cioffi et al., os que tiveram reversão do remodelamento apresentaram menor mortalidade (3%) do que aqueles que não apresentaram reversão (22%).²³ No estudo V-HeFT, a mortalidade no primeiro ano de seguimento foi de 29%, 16%, 6%, respectivamente para aqueles que 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 sobrevivência 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, $p = 0,001$])

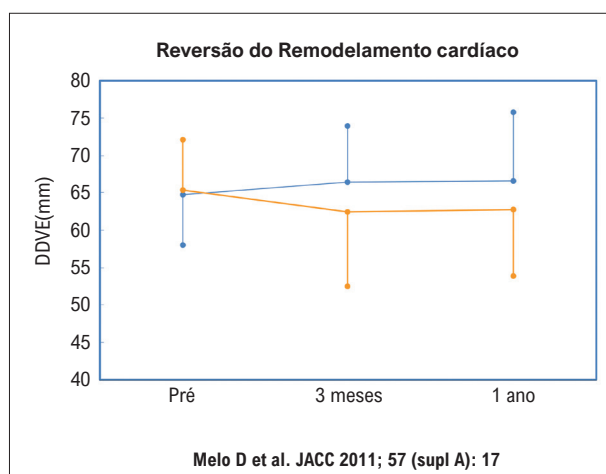


Figura 3 – A importância da dose do carvedilol na reversão do remodelamento ventricular. Pacientes recebendo dose de 3,125 mg ou 6,26 mg duas vezes ao dia não apresentaram redução do diâmetro ventricular (linha azul), mas a redução foi observada naqueles que receberam dose de 12,5 mg ou 25 mg duas vezes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