

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária - Estado da Arte

Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction – State of the Art

Evandro Tinoco Mesquita,^{1B} Letícia Mara dos Santos Barbeta,^{1B} Eduardo Thadeu de Oliveira Correia^{1B}

Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) reconheceu a insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 40% e 49% como um novo fenótipo de IC, a IC com fração de ejeção intermediária (ICFEI), tendo como principal intuito, incentivar estudos sobre essa nova categoria.

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Cardiologia aderiu a essa classificação e introduziu a ICFEI no Brasil. O presente trabalho traz uma revisão narrativa sobre o que a literatura descreve até o momento sobre ICFEI. A prevalência de pacientes com ICFEI variou de 13-24% dos pacientes com IC. Quando avaliadas as características clínicas, a ICFEI apresenta um caráter intermediário ou se assemelha algumas vezes com a IC de fração de ejeção preservada (ICFEP) e outras com a IC de fração reduzida (ICFER). Quanto ao prognóstico, a ICFEI apresenta mortalidade por todas as causas semelhante a ICFEP e menor que a ICFER. Os estudos que analisaram a mortalidade por causa cardíaca concluíram que não houve diferença significativa entre ICFEI e ICFER, sendo ambas menores que a ICFEP. Apesar do considerável aumento de publicações sobre a ICFEI, ainda existe uma grande carência de estudos prospectivos e ensaios clínicos que possibilitem delinear terapias específicas para esse novo fenótipo. O conhecimento das particularidades da ICFEI por cardiologistas e internistas é fundamental para o melhor manejo desses pacientes.

Introdução

A classificação e caracterização dos fenótipos de insuficiência cardíaca (IC) são de grande relevância na prática clínica, visto que esses fenótipos atualmente são baseados na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e possuem diferentes características entre si em relação ao prognóstico e tratamento.¹

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Fração de Ejeção Ventricular; Peptídeos Natriuréticos; Diagnóstico por Imagem; Eletrocardiografia; Ecocardiografia; Imagem por Ressonância Magnética.

Correspondência: Letícia Mara dos Santos Barbeta •

Hospital Universitário Antônio Pedro - Av. Marquês do Paraná, 303.

CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: leticiabarbeta@gmail.com

Artigo recebido em 20/08/2018, revisado em 26/12/2018, aceito em 13/02/2019

DOI: 10.5935/abc.20190079

Classicamente têm sido descritos 2 principais modelos de IC, a IC de fração reduzida (ICFER) com FEVE < 40% e a IC de fração de ejeção preservada (ICFEP) com FEVE ≥ 50%.²⁻⁴ Na atual década diferentes diretrizes têm proposto um novo fenótipo, a IC com fração de ejeção intermediária (ICFEI).

Em 2013 a *American College of Cardiology/American Heart Association* publicou uma nova diretriz de IC, na qual pacientes com FEVE entre 41% e 50% foram classificados como ICFEP “Borderline”.² Em 2016, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) reconheceu a IC com FEVE entre 40% e 49% como um fenótipo distinto, a ICFEI, principalmente com o intuito de estimular estudos que abordem a epidemiologia, etiologia, características, prognóstico e tratamento dessa nova categoria.³ Por fim, em 2018, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) em sua nova diretriz sobre IC aguda e crônica, introduziu a ICFEI como um novo fenótipo clínico.⁵

Com a introdução desse novo modelo, a ICFEI tem recebido grande atenção, sendo melhor estudada e caracterizada. A presente revisão narrativa tem como objetivo descrever o que é conhecido sobre a ICFEI atualmente e discutir perspectivas futuras que contribuirão para uma melhor abordagem desse grupo de pacientes.

Epidemiologia

Prevalência

Nos Estados Unidos é estimado que mais de 6,5 milhões de pessoas possuam IC,⁶ sendo a porcentagem de indivíduos com ICFEI entre 13 e 24% desses pacientes.^{7,8} A prevalência de ICFEI em estudos realizados com pacientes hospitalizados variou de 13% a 26%,^{7,9-12} enquanto a prevalência de ICFEI em pacientes ambulatoriais variou entre 9% a 21%.^{8,13-17}

No último censo do IBGE, no ano de 2010, observou-se crescimento da população idosa no Brasil e, com isso, um grande potencial de crescimento de pacientes em risco ou portadores de IC. No estudo DIGITALIS, realizado na cidade de Niterói, foi identificada uma prevalência de 9,3% de IC em pacientes do programa médico de família (59 indivíduos entre 633 voluntários),¹⁸ sendo que 64,2% desses pacientes foram caracterizados como portadores de ICFEP e 35,8% de ICFER.¹⁸ Recentemente, em dados ainda não publicados, baseados no banco de dados do estudo DIGITALIS, a prevalência de pacientes com ICFEI em Niterói foi de 22%, de ICFER 19% e ICFEP 59%.

Diagnóstico

De acordo com a última diretriz de IC aguda e crônica da SBC,⁵ o diagnóstico de IC está embasado na combinação de

achados da história clínica, exame físico, eletrocardiograma e raio X de tórax, conforme está detalhado na Figura 1. Caso ocorra suspeita clínica de IC deve-se realizar um ecocardiograma para confirmação diagnóstica. Em casos de baixa suspeita ou de dúvidas sobre diagnóstico, deve ser realizada, desde que disponível, a dosagem de peptídeos natriuréticos (BNP e/ou NT-proBNP), além do ecocardiograma. Um ecocardiograma normal e/ou concentrações plasmáticas de BNP < 35 pg/mL e/ou NT-proBNP < 125 pg/mL tornam o diagnóstico de IC improvável. Na presença de concentrações plasmáticas de BNP > 35 pg/mL e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL e/ou na presença de um ecocardiograma alterado, o diagnóstico de IC se torna provável. A avaliação da FEVE pela ecocardiografia contribui para discernimento do fenótipo clínico da IC, já que os sinais e sintomas clínicos de pacientes com ICFER, ICFEI e ICPEP são semelhantes.³

Um aspecto relevante em relação ao diagnóstico de ICFEI envolve aspectos metodológicos em relação às técnicas de cardioimagem. A avaliação da FEVE pela ecocardiografia, tem sido o método padrão utilizado para categorizar pacientes com IC. No entanto, é comum que os valores obtidos sejam diferentes em relação a outros métodos, como ressonância cardíaca, ventriculografia radioisotópica e angiocardiofrafia.^{19,20} Além disso, a avaliação da fração

de ejeção pelo ecocardiograma apresenta variabilidade considerável intra e inter-observador, ao longo do tempo e também sob o efeito das intervenções terapêuticas.^{19,20}

Características clínico-epidemiológicas

Estudos anteriores demonstraram que pacientes com ICFEI apresentaram características clínicas que, embora intermediárias entre os grupos ICFER e ICPEP, foram mais semelhantes a ICPEP.^{8,9,13,21} Contudo, em relação a presença de doença isquêmica, diferentes estudos encontraram que a ICFEI assemelha-se a ICFER, apresentando maior prevalência.^{7,22-24}

No estudo de Kapoor et al.,⁷ com base no registro GWTG-HF (*Get With The Guidelines - Heart Failure*), pacientes com ICFEI foram mais velhos (idade média de 77 anos) e com maior porcentagem feminina (49%) quando comparados com pacientes com ICFER, sendo mais similar à ICPEP. Além disso, a ICFEI apresentou alta prevalência de comorbidades como diabetes mellitus (DM) (50%), fibrilação atrial (FA) (42%), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (36%), anemia (27%) e insuficiência renal (26%), achados também mais semelhantes à ICPEP. Contudo, houve maior prevalência de doença isquêmica cardíaca em até dois terços dos pacientes, característica similar à ICFER.

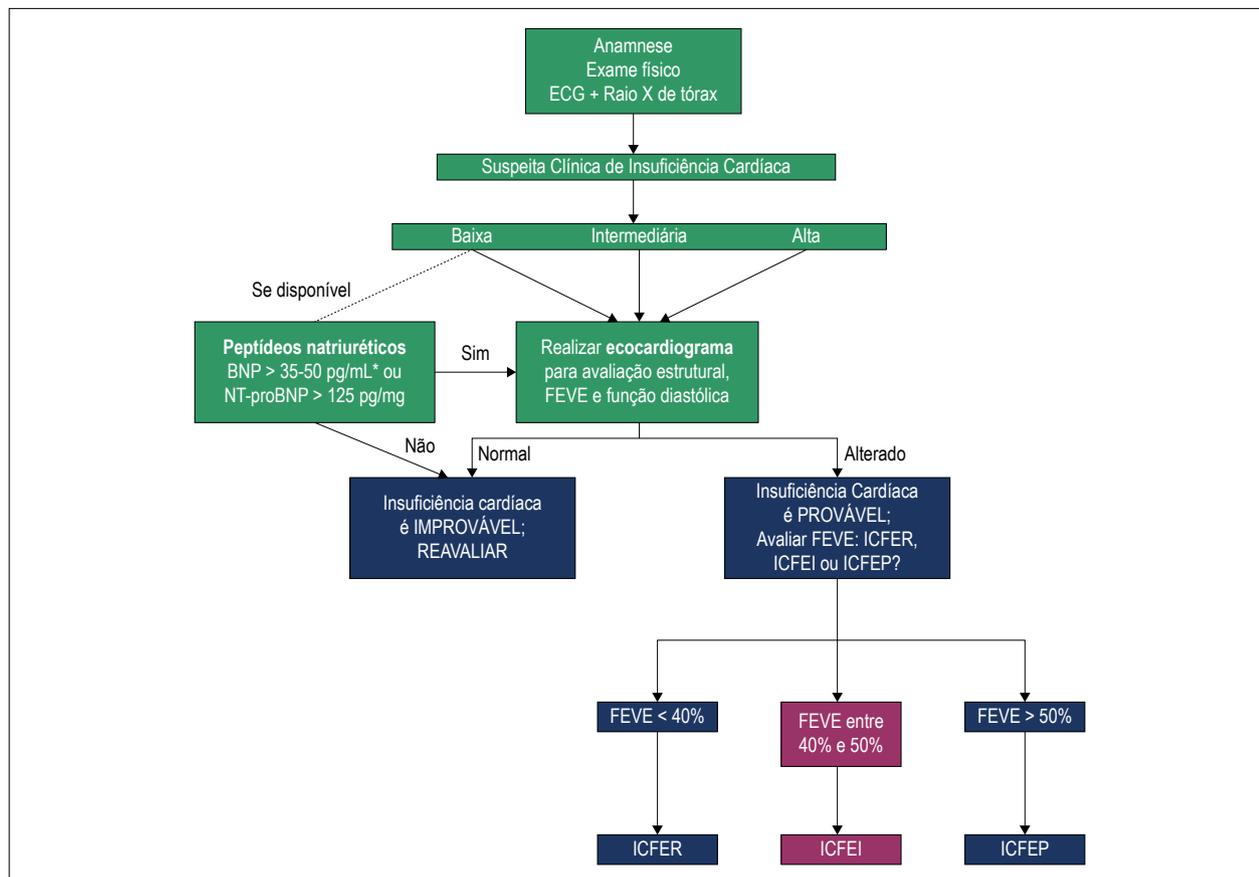


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Adaptado de: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018;⁵ ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEI: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICPEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ECG: eletrocardiograma; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Já na metanálise publicada por Lauritsen et al.,²⁵ pacientes com ICFEI apresentaram características totalmente intermediárias, existindo diferenças significativas entre pacientes com ICFEI e ICFER, e entre pacientes com ICFEI e ICFEP. Pacientes com ICFEI eram mais velhos que aqueles com ICFER ($p < 0,001$), mas eram mais jovens que aqueles com ICFEP ($p < 0,001$). A proporção de homens e prevalência de doença isquêmica do coração em pacientes com ICFEI foram menores que aqueles com ICFER ($p < 0,001$ e $p < 0,034$ respectivamente), mas maior que aqueles com ICFEP ($p < 0,001$ e $p < 0,001$ respectivamente). A hipertensão foi mais frequente em pacientes com ICFEI que naqueles com ICFER ($p < 0,001$), mas menos frequente que nos pacientes com ICFEP ($p < 0,001$). O DM foi significativamente menos frequente na ICFEI e ICFER ($p = 0,17$) que na ICFEP ($p = 0,021$). A FA foi mais frequente entre os pacientes com ICFEI que entre aqueles com ICFER ($p < 0,001$), mas menos frequente que em pacientes com ICFEP ($p < 0,001$). A prevalência de DPOC foi menor em indivíduos com ICFEI em relação a ICFEP ($p < 0,001$), mas maior quando comparados a pacientes com ICFER ($p = 0,001$). Os pacientes com ICFEI tiveram função renal significativamente melhor que os pacientes com ICFEP ($p < 0,001$), mas pior em relação a pacientes com ICFER ($p = 0,001$).

A partir do registro RICA²⁶ observou-se que pacientes com ICFEI apresentaram características mistas em relação aos outros grupos. Pacientes com ICFEI foram semelhantes aos pacientes com ICFER em termos de taxas de hipertensão e história de doença renal crônica (DRC). Entretanto, em outros aspectos foram similares a pacientes com ICFEP, como em relação a presença de maior pressão sistólica, maior pressão arterial, menor frequência das classes III-IV da *New York Heart Association* (NYHA), maior prevalência de FA e IC prévia.

No estudo de Bhambhani et al.,²² que analisou 28.820 participantes livres de IC por uma média de 12 anos, foi encontrado que 48% dos pacientes que desenvolveram ICFEI eram do sexo feminino. Além disso, participantes com ICFEI

compartilharam algumas semelhanças com o grupo de ICFER, incluindo menor índice de massa corporal (IMC) em relação a ICFEP, com menor prevalência de obesidade, maior prevalência de doença arterial coronariana (DAC) e menores níveis de HDL. Demais características clínicas dos participantes com ICFEI foram intermediárias entre aqueles com ICFEP e ICFER.

O estudo CHARM²⁷ observou que pacientes com ICFEI foram similares a ICFEP em relação à maioria das características, incluindo idade, pressão arterial sistólica, porcentagem de mulheres, infarto do miocárdio prévio e FA. A ICFEI foi intermediária entre ICFER e ICFEP em relação à história de hipertensão, distribuição da classe NYHA e IMC. Algumas características, como DM foram similarmente prevalentes em todas as três categorias.^{27,28}

Já no estudo de Wang et al.,²³ não houve diferenças significativas no sexo entre ICFEI, ICFEP e ICFER. O grupo com ICFEI foi intermediário aos demais grupos em características como idade, histórico de tabagismo, DM e DRC. Em contraste, o grupo ICFEI foi semelhante ao ICFER na história da doença cardíaca isquêmica, com ambos os grupos apresentando taxas significativamente mais altas que a ICFEP.

No registro *Swedish Heart Failure*,²⁴ a ICFEI foi intermediária em relação à idade, sexo, hipertensão, FA, doença valvar e renal. Entretanto, a presença de doença isquêmica foi mais comum na ICFER e ICFEI quando comparadas com a ICFEP, e a prevalência de DM não diferiu entre os três grupos. O IMC foi menor e menos pacientes apresentaram anemia na ICFEI.

Um resumo das características clínico-epidemiológicas da ICFEI está retratado na Figura 2.

Biomarcadores

Em relação a biomarcadores, a ICFEI apresenta um perfil intermediário, sendo os biomarcadores de inflamação mais presentes na ICFEP e os biomarcadores de distensão cardíaca na ICFER.¹³ No estudo de Bhambhani et al.,²² foi encontrada uma sobreposição clínica e bioquímica de preditores de

	CARACTERÍSTICAS*						PROGNÓSTICO			
	Idade	Sexo M	DAC	DM	HAS	FA	INTERN †	INTERN - IC ‡	MORTE †	MORTE CV ‡
ICFEP	+++	+	++	+++	+++	+++	?	+++	++	+++
ICFEI	++	++	+++	+++	++	++	?	+++	++	++
ICFER	+	+++	+++	++	+	+	?	+++	+++	++

Figura 2 – Comparações das características clínicas entre os diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca (IC). ?: presença de conflito entre estudos; Sexo M: sexo masculino; DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FA: fibrilação atrial; INTERN: internação; INTERN-IC: internação por IC; MORTE: morte por todas as causas; MORTE CV: morte por causa cardiovascular. * Os dados para a construção das características.^{27,22,27,32} † Dados retirados das referências.^{27,32} ‡ Dados retirados da referência.³²

incidência de ICFEI com outros subtipos de IC. Entretanto, um maior IMC foi um preditor de ICFEP, mas não de ICFEI, e peptídeos natriuréticos foram preditores mais robustos de ICFER do que de ICFEI.

O registro *Swedish Heart Failure*²⁴ concluiu que o valor mediano do NT-proBNP na ICFEI foi de 1.540 pg/ml com variação interquartil de 652 - 3.317. Esse valor foi minimamente e não significativamente maior que na ICFEP, mas foi significativamente menor que na ICFER ($p < 0,001$). O estudo de Moliner et al.,²⁹ também concluiu que os níveis de NT-proBNP na ICFEI foram significativamente menores que na ICFER ($p = 0,02$), mas semelhantes aos níveis na ICFEP ($p = 0,88$). Todos os demais biomarcadores foram semelhantes entre ICFER e ICFEI. Cistatina-C e ST2 foram significativamente menores na ICFEI que na ICFEP ($p = 0,01$ e $p = 0,02$, respectivamente). Galectina-3 e receptor solúvel de transferrina foram relativamente menores na ICFEI que na ICFEP, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Fisiopatologia

Na diretriz de 2016, a ESC sugeriu que a ICFEI pode ter tanto uma contribuição leve da disfunção sistólica, quanto uma contribuição da disfunção diastólica.³ Um estudo recente publicado por Rastogi et al.,³⁰ observou que a ICFEI é composta por um grupo heterogêneo de pacientes, sendo constituído por pelo menos 3 subgrupos baseados na FEVE, sendo eles: pacientes com uma FEVE anterior $< 40\%$ (ICFEI recuperada), pacientes com FEVE anterior $> 50\%$ (ICFEI deteriorada) e pacientes com FEVE anterior entre 40–50% (ICFEI inalterada).³⁰ A maioria dos pacientes deste estudo foram classificados como ICFEI recuperada (73%), enquanto 17% dos pacientes foram classificados como ICFEI deteriorada e apenas 10% foram categorizados como ICFEI inalterada.³⁰

Ainda nesse estudo, o subgrupo com ICFEI recuperada teve maior prevalência de pacientes do sexo masculino e maior prevalência de pacientes com DAC, compatível com as características de pacientes com ICFER. Em contraste, o subgrupo com ICFEI deteriorada era composto mais por mulheres com história de hipertensão e fibrilação ou flutter atrial, assim como pacientes com ICFEP. Outra observação importante foi que no subgrupo com ICFEI deteriorada, os pacientes apresentavam uma disfunção diastólica significativamente mais avançada pelo ecocardiograma quando comparado com pacientes com ICFEI recuperada.³⁰ Um achado comum em diferentes coortes^{13,14,31} foi que a ICFEI se assemelhou a ICFER em relação a alta prevalência de DAC e a um maior risco de novos eventos de DAC. No registro *Swedish Heart Failure* não foi observada diferença entre as prevalências de DAC entre ICFEI (61%) e ICFER (60%), enquanto a ICFEP foi associada a uma menor prevalência (52%).¹⁴ Chioncel et al.,³¹ com base no registro de longa duração para IC da ESC, constataram que a etiologia isquêmica foi presente em 48,6% dos pacientes com ICFER, 41,8% dos pacientes com ICFEI, mas apenas em 23,7% dos pacientes com ICFEP. Na análise *post-hoc* do estudo TIME-CHF,²⁴ a etiologia isquêmica foi de 58,2%, 56,5% e 31,3% para ICFER, ICFEI e ICFEP, respectivamente. Portanto, em termos de etiologia, os pacientes com ICFEI são mais semelhantes aos de ICFER que aos de ICFEP.

Prognóstico

Tanto o estudo CHARM, quanto a metanálise de prognóstico realizada por Altaie et al.,³² concluíram que a mortalidade por todas as causas em pacientes com ICFEI é significativamente menor que nos pacientes com ICFER ($p < 0,001$ e RR 0,9; 95% IC 0,85–0,94; $p < 0,001$, respectivamente) e estatisticamente semelhante aos pacientes com ICFEP (HR 0,98; IC 95% 0,82–1,19; $p = 0,88$ e RR 0,98; 95% IC 0,86–1,12; $p = 0,82$, respectivamente).^{27,32}

Quanto a mortalidade por causa cardíaca, a metanálise de Altaie et al.,³² concluiu que não houve diferença significativa entre a ICFER e ICFEI (RR 0,89; 95% IC; 0,69–1,15; $p = 0,38$), enquanto a ICFEP apresentou mortalidade por causa cardíaca significativamente maior (RR 1,09; 95% IC 1,02–1,16; $p = 0,001$).

Na análise do prognóstico separando os subgrupos de ICFEI, no estudo de Rastogi et al.,³⁰ a coorte de pacientes com ICFEI recuperada mostrou desfechos clínicos significativamente melhores em relação a pacientes com ICFER, ajustando para idade e gênero. Em contraste, os desfechos clínicos do subgrupo com ICFEI deteriorada não foram significativamente diferentes em relação a pacientes com ICFEP, quando ajustados para os mesmos fatores.³⁰ Ao observar o tempo até a morte/transplante/hospitalização cardíaca entre os subgrupos, a ICFEI recuperada teve significativamente um melhor prognóstico em comparação com a ICFEI deteriorada ($p = 0,011$), enquanto não houve uma diferença significativa entre os dois grupos e a ICFEI inalterada.³⁰

Hospitalização

Quanto a hospitalização os estudos diferiram. A metanálise de Altaie et al.,³² demonstrou que não houve diferença significativa na hospitalização por todas as causas tanto entre ICFER e ICFEI, quanto entre ICFEP e ICFEI (RR 0,91; IC 95% 0,18–4,59; $p = 0,9$; e RR 0,95; IC 95% 0,84–1,07; $p = 0,38$, respectivamente). Quanto à hospitalização por IC, a metanálise também não demonstrou diferenças significativas entre ICFER e ICFEI ou entre ICFEP e ICFEI (RR 0,92; IC 95% 0,84–1,01; $p = 0,08$; e RR 1,05; 95% IC 0,83–1,33; $p = 0,69$, respectivamente). Entretanto, no estudo CHARM a hospitalização por todas as causas foi significativamente menor em pacientes com ICFEI quando comparado ao fenótipo de ICFEP (HR 0,89; IC 95% 0,81–0,98; $p = 0,02$).²⁷ Ao comparar os diferentes subgrupos de ICFEI da coorte de Rastogi et al.,³⁰ a ICFEI recuperada apresentou um melhor prognóstico em comparação com a ICFEI deteriorada ($p = 0,029$) ao observar o tempo até a primeira hospitalização por evento cardíaco. Entretanto, não houve diferença significativa em relação ao subgrupo de ICFEI inalterada em relação aos outros dois.

Tratamento farmacológico e manejo de comorbidades

No estudo TOPCAT a espironolactona não apresentou efeito no desfecho primário (composto por morte cardiovascular, parada cardíaca ou hospitalização por IC), contudo, houve redução nas hospitalizações por IC no grupo de tratamento com maior benefício observado em pacientes com FEVE de 45% a 50%.³³

Já o estudo de Yan-guo Xin et al.,³⁴ que avaliou o uso da espironolactona em 229 pacientes com diagnóstico ICFEI,

mostrou que o uso do medicamento reduziu a incidência dos desfechos primários de morte por todas as causas (21,3% vs. 34,5%, $p = 0,014$), além de apresentar melhoria na qualidade de vida. No entanto, não houve diferença entre os grupos que receberam diferentes doses de medicamento (21,8% vs. 20,7%, $p = 0,861$, 50 mg vs. 25mg, respectivamente).

O estudo OPTIMIZE-HF ao avaliar o uso de *inibidor da enzima conversora de angiotensina* (IECA) e bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) mostrou que em pacientes com ICFEI não houve nenhum benefício associado.²¹ Pacientes com FEVE < 40% foram comparados com aqueles com FEVE \geq 40% para desfechos em longo prazo em relação ao uso de betabloqueadores.²¹ Em pacientes com FEVE de 40 - 50%, assim como em todos com FEVE \geq 40%, não foi encontrada influência significativa do uso dos medicamentos nos desfechos.³⁵

Contudo, o estudo CHARM, mostrou que o uso de candesartana melhorou os desfechos para a ICFEI com um grau comparável a melhora para ICFER. Para o grupo de ICFEI as taxas de incidência para o desfecho primário (morte cardiovascular ou hospitalização por IC) do candesartana vs. placebo foram de 7,4 vs. 9,7 por 100 pacientes-ano (HR 0,76, IC 95% 0,61-0,96; $p = 0,02$), e a taxa de incidência de hospitalização recorrente por IC foi de 0,48 (IC 95% 0,33-0,70; $p < 0,001$).^{27,36}

O estudo de Cleland et al.,³⁷ que incluiu 18.637 pacientes, observou que para pacientes com IC com ritmo sinusal e FEVE entre 40% e 49% os betabloqueadores apresentaram redução da morte cardiovascular quando comparados a placebo (HR 0,048; IC 95% 0,24-0,97; $p = 0,04$) e melhora da função sistólica do VE.³⁷

No estudo de Gwag et al.,³⁸ foi visto que a terapia de manutenção com β -bloqueador estava associada à melhora da FEVE em pacientes com ICFEI (HR 2.021; IC 95% 1.033–3.959; $p = 0,04$). Além disso, a terapia de manutenção com bloqueadores do sistema renina-angiotensina ou antagonistas da aldosterona foram significativamente associados a uma melhor sobrevida (HR 0,309; IC 95% 0,162 – 0,588; $p < 0,001$; e HR 0,240; IC 95% 0,085 – 0,673; $p = 0,01$, respectivamente).

O uso de digoxina foi avaliado no estudo de Abdul-Rahim AH et al.,³⁹ que incluiu 7.788 pacientes, sendo 1.195 pacientes com ICFEI. A digoxina reduziu a morte cardiovascular ou hospitalização por IC (HR: 0,83; IC 95% 0,66–1,05).³⁹

O estudo de Chang et al.⁹ mostrou que as comorbidades observadas em pacientes com ICFEI se assemelham mais com as comorbidades presentes em pacientes com ICFEP, sendo a DAC associada a maiores declínios na FEVE em pacientes com ICFEP.⁴⁰ Dessa forma, o manejo da DAC pode ajudar a prevenir a progressão da disfunção sistólica do VE em indivíduos com ICFEI.²¹

Comorbidades não-cardíacas, como por exemplo, hipertensão, DM e DPOC, são altamente prevalentes na população com IC e contribuem para a morbidade geral desses pacientes.⁴¹ Em pacientes com ICFEI, a hipertensão não controlada foi o principal fator precipitante da hospitalização

por IC em comparação com os outros grupos com IC.⁷ Em pacientes com ICFEP e hipertensos, a terapia com BRA ou antagonistas de aldosterona apresentou redução nas hospitalizações, o que nos faz pensar que tais medicamentos podem ser utilizados para controlar a hipertensão e reduzir o risco de declínio da FEVE em pacientes com ICFEI.⁷ Já em relação ao tratamento da DM em pacientes com IC, o uso de inibidores do co-transportador de sódio 2 em pacientes de alto risco cardiovascular apresentou melhoras no desfecho primário, composto por morte por causas cardiovasculares, infarto e acidente vascular encefálico não fatal (HR 0,86; IC 95% 0,74 – 0,99; $p < 0,001$ para não inferioridade e $p = 0,04$ para superioridade). Além disso, o empagliflozin apresentou redução da morte cardiovascular e morte por todas as causas (HR 0,62; 95% IC 0,49 – 0,77; $p < 0,001$; e HR 0,68; IC 95% 0,57 – 0,82; $p < 0,001$, respectivamente), além da redução da hospitalização por IC (HR 0,65; IC 95% 0,50 - 0,85; $p = 0,002$).⁴²

A atual diretriz de IC da SBC⁵ propõe que inicialmente, deve-se abordar o tratamento específico da etiologia e comorbidades, quando possível. Pacientes com histórico de ICFER em que houve melhora da FEVE, os reclassificando como portadores de ICFEI, devem ser tratados com manutenção da otimização terapêutica para ICFER. Pacientes com ICFEP prévia em que houve piora da FEVE e também para aqueles com ICFEI persistente, é recomendado o uso de betabloqueador e IECA ou BRA (se IECA não for tolerado). O esquema de tratamento proposto pela SBC está representado na Figura 3.

Perspectivas futuras

O emprego da medicina de precisão na área cardiovascular tem avançado, sendo a identificação dos fenótipos de IC importante para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que ofereçam um melhor prognóstico para o portador de IC. Apesar de alguns estudos terem demonstrado a eficácia de certas terapias nos pacientes com ICFEI, a maioria das publicações são estudos retrospectivos que promovem uma nova análise de grandes bancos de estudos. Dessa forma, a realização de estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados que incluam os pacientes com ICFEI é imprescindível para construirmos terapias com sólidas recomendações baseadas em evidências.

Conclusão

Após o estabelecimento da ICFEI como uma nova categoria de IC pelas diretrizes nacional e internacionais, houve um considerável aumento de publicações sobre essa categoria de pacientes, o que possibilitou uma melhor compreensão sobre o seu perfil clínico, fisiopatologia e desfecho clínico. No entanto, ainda existe uma grande escassez de estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados duplo-cego que possibilitem delinear terapias específicas para essa nova categoria de IC. O conhecimento das particularidades da ICFEI por cardiologistas e internistas é fundamental para o melhor diagnóstico e manejo desses pacientes, além da identificação de áreas de incerteza para desenvolvimento de pesquisas básicas e clínicas.

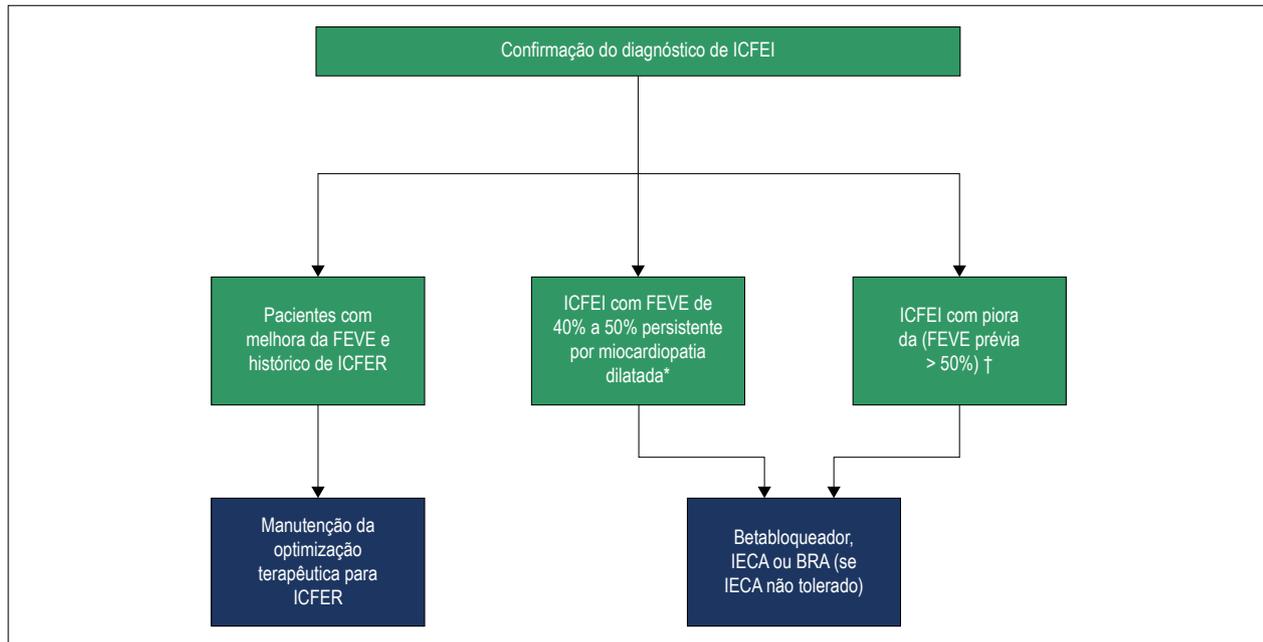


Figura 3 – Algoritmo para tratamento da ICFEI de acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018;⁵ * Na ausência de miocardiopatias de depósito, doença hipertrófica, inflamatória ou infecciosa; † Particularmente por doença coronariana e ou infarto agudo do miocárdio. ICFEI: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita ET, Barbeta LMS, Correia ETO; Obtenção de dados: Barbeta LMS, Correia ETO.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

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. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural History of Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Community. *Circulation*. 2003;108(8):977–82.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147–239.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–200.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
5. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics - 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–603.
7. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72.
8. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with midrange left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(10):1258–69.

9. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*. 2014; 168(5):721–30.
10. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Darling CE, et al. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):e002303.
11. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, et al. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(5):338–46.
12. Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, Triposkiadis F, Ikonomidis I, Katsanos S, et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(5):359–68.
13. 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.
14. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017 Jun;10(6):e003875.
15. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, Vazquez R, Delgado-Jimenez J, Alvarez-Garcia J, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Aug;240:265–70.
16. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):873–9.
17. Allen LA, Magid DJ, Gurwitz JH, Smith DH, Goldberg RJ, Saczynski J, et al. Risk factors for adverse outcomes by left ventricular ejection fraction in a contemporary heart failure population. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):635–46.
18. Jorge AJ, Rosa ML, Correia DM, Martins WA, Ceron DM, Coelho LC, et al. Evaluation of Quality of Life in Patients with and without Heart Failure in Primary Care. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):248–52.
19. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):720–6.
20. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, Barón AE, Peterson PN, Brand DW, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(6):680–6.
21. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiane M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768–77.
22. Bhamhani V, Kizer JR, Lima JA, van der Harst P, Bahrami H, Nayor M, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):651–9.
23. Wang N, Hales S, Barin E, Tofler G. Characteristics and outcome for heart failure patients with mid-range ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*;19(6):297–303.
24. Savarese G, Orsini N, Hage C, Dahlström U, Vedin O, Rosano GM, et al. Associations with and prognostic and discriminatory role of n-terminal pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved versus mid-range versus reduced ejection fraction. *J Card Fail*. 2018;24(6):365–74.
25. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):685–94.
26. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, Conde-Martel A, Arias-Jiménez JL, Llàcer-Iborra P, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*. 2018 Mar;255:124–8.
27. 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.
28. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):494–503.
29. Moliner P, Lupón J, Barallat J, de Antonio M, Domingo M, Núñez J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018 Apr;257:188–92.
30. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1597–605.
31. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574–85.
32. Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1008–16.
33. 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.
34. Xin Y-G, Chen X, Zhao Y-N, Hu J, Sun Y, Hu WY. Outcomes of spironolactone treatment in patients in Northeast China suffering from heart failure with mid-range ejection fraction. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):561–8.
35. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(2):184–92.
36. Konstam MA. Seeking therapeutic precision in heart failure: is ejection fraction really the way? Deconstructing the CHARM of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1240–2.
37. Cleland JG, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJ, 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.
38. Gwag HB, Lee CY, Choi JO, Lee HY, Kim JJ, Hwang KK, et al. Fate of Acute Heart Failure Patients With Mid-Range Ejection Fraction. *Circ J*. 2018;82(8):2071–8.
39. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1139–45.
40. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):720–6.
41. 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.
42. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2011;373(22):2117–28.

