

## Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Intermediária

*Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure With Preserved and Mid-Range Ejection Fraction*

Miguel Morita Fernandes-Silva,<sup>1,2</sup> Ricardo Mourilhe-Rocha,<sup>3,4</sup> Flávio de Souza Brito,<sup>5,6</sup> Antonio José Lagoeiro Jorge,<sup>7</sup> Victor Sarli Issa,<sup>8</sup> Luiz Cláudio Danzmann<sup>9,10</sup>

Universidade Federal do Paraná (UFPR),<sup>1</sup> Curitiba, PR - Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),<sup>2</sup> Curitiba, PR - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),<sup>3</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,<sup>4</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp),<sup>5</sup> Botucatu, SP - Brasil

Centro de Pesquisa Clínica - INDACOR,<sup>6</sup> Indaiatuba, SP - Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),<sup>7</sup> Niterói, RJ - Brasil

Universidade da Antuérpia,<sup>8</sup> Antuérpia - Bélgica

Universidade Luterana do Brasil (Ulbra),<sup>9</sup> Canoas, RS - Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,<sup>10</sup> Porto Alegre, RS - Brasil

Carta Científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

### Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP)

As recomendações diagnósticas atuais requerem evidências de congestão ou de baixo débito cardíaco, considerando uma combinação de informações clínicas, eletrocardiograma, exames de imagem, biomarcadores e o teste de exercício hemodinâmico em casos selecionados.<sup>1</sup>

Recomenda-se uma abordagem clínica pré-teste (Etapa 1), seguida de um escore confirmatório (Etapa 2), com a finalidade de confirmar ou descartar o diagnóstico de ICFEP. O teste de exercício hemodinâmico (Etapa 3) é indicado em pacientes com pontuação intermediária<sup>2</sup> (Figura 1).

### Abordagem Clínica Inicial – Etapa 1

A dispnéia e a fadiga demandam anamnese e exame físico minuciosos. Eletrocardiograma, radiografia de tórax, ecocardiograma, peptídeos natriuréticos e teste cardiopulmonar são sugeridos para elaborar probabilidade clínica pré-teste concreta de ICFEP ou para descartá-la.

### Pontuações Confirmatórias – Etapa 2

Dois sistemas de pontuação, o escore H<sub>2</sub>FPEF e o escore HFA-PEFF, foram recentemente desenvolvidos para estabelecer a probabilidade de diagnóstico.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Fração de Ejeção Intermediária.

#### Correspondência: Miguel Morita Fernandes-Silva •

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

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 14/10/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201105>

A pontuação H<sub>2</sub>FPEF foi derivada a partir da identificação de variáveis clínicas e de imagem, independentemente associadas com o diagnóstico invasivo de ICFEP em uma coorte populacional (Tabela 1).

O escore HFA-PEFF é composto por índices ecocardiográficos morfológicos, funcionais e biomarcadores séricos. São critérios menores e maiores, que somam 1 ou 2 pontos cada, respectivamente (Tabela 2).

Nessa estratégia, ICFEP pode ser praticamente afastada em pacientes com escores baixos (0 ou 1). Por outro lado, o diagnóstico de ICFEP pode ser estabelecido em pacientes com escores elevados (H<sub>2</sub>FPEF ≥ 6 ou HFA-PEFF ≥ 5).<sup>3</sup> Nos pacientes com pontuações intermediárias (H<sub>2</sub>FPEF 2 a 5 ou HFA-PEFF 2 a 4) pode ser necessária a realização do teste de exercício hemodinâmico<sup>4</sup> (Figura 1).

### Teste Hemodinâmico de Exercício – Etapa 3

Nesta etapa, o paciente é submetido a um teste de esforço diastólico inicialmente não invasivo. Os índices selecionados são: E/e' – estimativa da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e velocidade de regurgitação da valva tricúspide (VRT); e estimativa não invasiva da pressão sistólica da artéria pulmonar. Ao atingir o ponto de corte, acrescenta-se pontuação adicional à pontuação obtida na Etapa 2 (2 pontos se E/e' ≥ 15; 3 pontos se E/e' ≥ 15 e VRT > 3,4 m/s). Se a soma for 5, ele atende ao critério de diagnóstico. Em casos selecionados, o teste de estresse diastólico invasivo também pode ser realizado.<sup>4</sup>

### Etiologia da ICFEP

Ao rotularmos todos os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca (IC) e FEVE ≥ 50% como ICFEP, estamos admitindo que existe um denominador fisiopatológico comum entre eles, o que não é uma verdade. Esses pacientes apresentam fisiopatologia complexa, que inclui aumento da resistência vascular sistêmica e da rigidez arterial, acoplamento

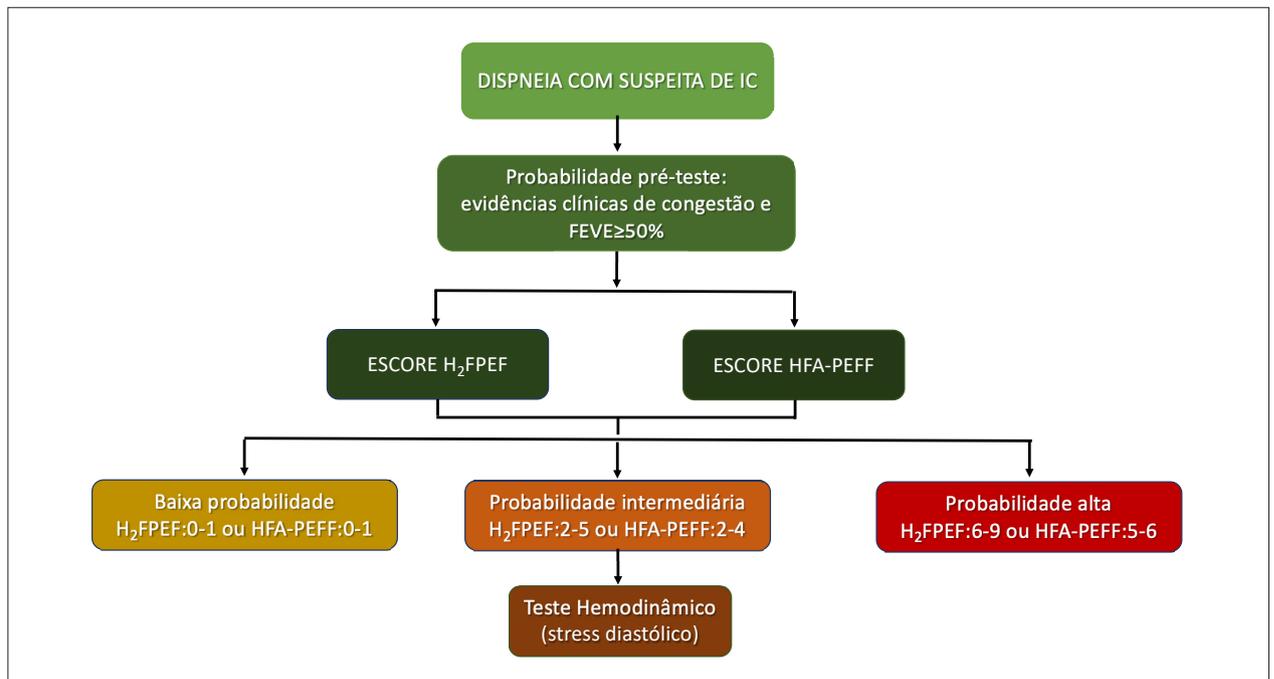


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).

Tabela 1 – Escore H<sub>2</sub>FPEF.

	Variável Clínica	Característica	Pontos
H2	Obesidade ( <i>heavy</i> )	IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup>	2
	Hipertensão	2 ou mais anti-hipertensivos	1
F	Fibrilação atrial	Paroxística ou persistente	3
P	Hipertensão Pulmonar	PSAP > 35 mmHg (ecocardiograma)	1
E	Idade avançada ( <i>Elderly</i> )	Idade > 60 anos	1
F	Pressões de Enchimento ( <i>Filling pressures</i> )	E/e' > 9	1

IMC: Índice de massa corpórea; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

ventricular-arterial anormal, redução da função sistólica no longo eixo do VE, diminuição do relaxamento ventricular, redução da complacência do VE, alteração da função contrátil do ventrículo direito (VD) e incompetência cronotrópica.<sup>4</sup>

A ICFEP também apresenta uma grande heterogeneidade fenotípica, que envolve uma combinação de fatores de risco e comorbidades, que pode influenciar o prognóstico e o tratamento.<sup>5</sup>

Podemos dividir a etiologia da ICFEP em forma primária, causada por fatores metabólicos e hemodinâmicos comuns com estratégias terapêuticas mais uniformes, e em forma secundária, envolvendo os casos menos comuns com uma etiologia específica, como as cardiomiopatias hereditárias, infiltrativas, restritivas, inflamatórias ou genéticas e que tenha os critérios diagnósticos de ICFEP (Tabela 3).<sup>4,6</sup>

### Recomendações para o Tratamento da IC com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEI)

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) em ICFEP avaliaram o uso de IECA, BRA e antagonista mineralocorticoide e não mostraram superioridade ao placebo na redução de desfechos relacionados à IC.<sup>1,7,8,11,12</sup> De maneira semelhante, o sacubitril-valsartan não foi superior ao valsartan na redução do desfecho composto de hospitalizações por IC ou por morte cardiovascular.<sup>13-15</sup>

No entanto, análises *post-hoc* desses ECRs demonstraram que terapias correntemente indicadas para o tratamento da ICFER (FEVE < 40%) podem ser extrapoladas a pacientes com ICFEI (FEVE 40-49%).

Nesse sentido, a subanálise do TOPCAT sugeriu benefício da espironolactona em pacientes com FEVE entre 44-50%;<sup>7</sup> e a subanálise do CHARM revelou benefício com candesartan nos pacientes com FEVE de 40% a 49%.<sup>8</sup> Em uma metanálise de 11 ECRs, os betabloqueadores estiveram associados à menor mortalidade em pacientes com ICFEI e ritmo sinusal.<sup>9</sup> Recentemente, uma análise combinada do PARAGON-HF e PARADIGM-HF sugeriu que o sacubitril-valsartana associou-se à redução do desfecho primário em níveis intermediários de FEVE, sendo esse efeito observado em níveis mais elevados de FEVE em mulheres do que em homens. Esses dados sugerem que o sacubitril-valsartana possa ser benéfico para pacientes com ICFEI, especialmente do gênero feminino.<sup>10</sup>

### Perspectivas para o Tratamento da ICFEP

As mesmas subanálises dos ECRs citadas acima indicaram, de forma consistente, a ausência de benefício dessas medicações em

Tabela 2 – Escore HFA-PEFF.

CRITÉRIOS	MAIOR (2 pontos)	MENOR (1 ponto)
FUNCIONAL	e' septal < 7 ou e' lateral < 10 ou E/e' ≥ 15 ou Velocidade RT > 2,8 m/s (PSAP > 35 mmHg)	E/e' 9-14 ou  GLS < 16%
MORFOLÓGICO	VAEI > 34 mL/m <sup>2</sup> ou Massa VE ≥ 149/122 g/m <sup>2</sup> (H/M) e RWT > 0,42	VAE 29 - 34 mL/m <sup>2</sup> ou Massa VE > 115/95 g/m <sup>2</sup> (H/M) ou RWT > 0,42 ou Septo 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

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B; VAEI: índice de volume atrial esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; H: homens / M: mulheres; GLS: **strain global** longitudinal; velocidade RT: velocidade do fluxo de regurgitação da valva tricúspide.

Tabela 3 – Etiologias da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Etiologias	Características	Causas
ICFEP primária	Mulheres e idosos com fatores metabólicos e hemodinâmicos comuns.	Hipertensão arterial, diabetes, obesidade.
ICFEP secundária	Etiologia específica	
Cardiomiopatias infiltrativas	Relacionadas ou não à malignidade.	Metástases, doença de Fabry, doença de Danon, doença de Pompe.
Cardiomiopatias restritivas		Amiloidose, sarcoidose, radiação, esclerodermia.
Cardiomiopatias inflamatórias e autoimunes	Relacionadas ou não à infecção.	Vírus cardioprotópicos, doenças autoimunes, miocardite linfocítica.
Cardiomiopatias hereditárias e genéticas		Cardiomiopatia hipertrófica, distrofia muscular (Duchenne).
Isquêmicas		Disfunção endotelial e microvascular, pós-infarto do miocárdio.
Tóxica	Abuso de substâncias, metais pesados, medicamentos.	Álcool, cocaína, ferro, cloroquina, antracilinas.
Outras	Estados de alto débito, sobrecarga de volume, desordens do ritmo cardíaco.	Tireotoxicose, fistula arteriovenosa, arritmias ventriculares e atriais, anemia severa, doença de Paget.

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

pacientes com IC e FEVE mais elevada (> = 50%).<sup>8-10,16</sup> É possível que a ausência de benefício resulte da heterogeneidade de fenótipos, da presença de múltiplas comorbidades e da diversidade de mecanismos envolvidos na progressão da doença. Assim, o tratamento das comorbidades, como isquemia miocárdica, fibrilação atrial e hipertensão, é fundamental para aliviar sintomas e potencialmente reduzir a progressão da ICFEP.<sup>16</sup>

Atualmente, os ECRs avaliam os desfechos de dois inibidores da SGLT2 – dapagliflozina e empagliflozina – e dois antagonistas mineralocorticoides – espironolactona e finerenona – em pacientes com ICFEP.<sup>17</sup>

#### Lista de Participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aguinaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Edval Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de

Figueiredo Neto, Lídia Ana Zytynski Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marcelly Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Victor Sarli Issa.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes-Silva MM, Danzmann LC; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes-Silva MM, Mourilhe-Rocha R, Brito FS, Jorge AJL, Issa VS, Danzmann LC.

### Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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: 2129–2200.
2. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17:559-573.
3. 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; 138:861-870.
4. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, 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 J Heart Fail*. 2020; 22:391-412.
5. Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med (Lond)*. 2018;18: s24-s29.
6. Del Buono MG, Buckley L, Abbate A. Primary and Secondary Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018; 122:1578-1587.
7. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37:455-62.
8. 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; 20:1230-1239.
9. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, 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; 39:26–35.
10. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020; 141:352-361.
11. Cleland JGF, 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; 27:2338–45.
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; 370:1383–92.
13. 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; 380:1387–95.
14. Hot Line PARALLAX - ESC Congress 2020 - The Digital Experience [Internet]. [cited 2020 Sep 5]. Available from: [https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31198?\\_ga=2.85974873.159899231.1599329854-377782199.1598393644](https://esc2020.escardio.org/detail/video/ref:S31198?_ga=2.85974873.159899231.1599329854-377782199.1598393644).
15. 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; 381:1609-1620.
16. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539
17. Home - ClinicalTrials.gov. [cited 2020 Sep 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

### Potencial conflito de interesses

Miguel Morita Fernandes-Silva recebe honorários para palestras - Novartis.

Ricardo Mourilhe-Rocha recebe honorários para palestras – AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Novartis, Servier, Takeda.

Flávio de Souza Brito recebe honorários para palestras - Novartis, Servier, AstraZeneca, Merck.

Antônio José Lagoeiro Jorge recebe honorários para palestras – Novartis.

Luiz Cláudio Danzmann recebe honorários para palestras – Novartis.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

