



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Evolução do Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Evolution of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Pharmacological Treatment

Thiago Carvalho Pereira^{1*}, Michele Carvalho de Carvalho¹, Marina Chetto Coutinho Bispo¹, Gilson Soares Feitosa Filho¹, Isabela Pilar Moraes Alves de Souza¹, Marcus Vinicius Santos Andrade¹, Gilson Soares Feitosa¹

¹Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Thiago Carvalho Pereira
tiagoo@uol.com.br

Received: June 7, 2024

Revised: July 31, 2024

Accepted: August 15, 2024

Published: September 30, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é definida pela presença de sinais e sintomas característicos em coração com função ventricular sistólica acima de 50%, e evidências de disfunção diastólica esquerda. Sua prevalência aumenta com a idade, sendo maior no sexo feminino, e sua incidência dobra a cada década de vida. O diagnóstico é feito através de adequada anamnese e exame físico, e exames complementares como radiografia de tórax e eletrocardiograma que visam pesquisar sinais de congestão pulmonar, hipertensão pulmonar, aumento da área cardíaca, sobrecarga de câmaras e fibrilação atrial. Já o ecocardiograma, além de definir a função ventricular, pode indicar hipertrofia ventricular esquerda e sinais de disfunção diastólica. Outros exames, como a dosagem de peptídeo atrial natriurético, podem ser definidores em casos suspeitos. Devido à complexidade diagnóstica, escores como HF2pEF e HFA-PEFF são utilizados para aumentar a acurácia. Durante muito tempo, o tratamento foi baseado no arsenal disponível para a insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, porém os estudos falharam em demonstrar benefícios com o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores, bloqueador de receptor da angiotensina com inibidor da neprililina, e antagonistas esteroidais da aldosterona na ICFEP. No entanto, novos trabalhos têm apontado redução de desfechos cardiovasculares nessa população com o uso de inibidores do SGLT2, antagonistas não esteroidais da aldosterona e o agonista do GLP1 semaglutida.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Diagnóstico; Tratamento.

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is defined by the presence of characteristic signs and symptoms in a heart with systolic ventricular function greater than 50%, along with evidence of left diastolic dysfunction. Its prevalence increases with age, is more common in females, and its incidence doubles with each decade of life. Diagnosis is based on a thorough medical history, physical examination, and complementary tests, such as chest X-rays and electrocardiograms, which help identify signs of pulmonary congestion, pulmonary hypertension, cardiac enlargement, chamber overload, and atrial fibrillation. Echocardiography, in addition to assessing ventricular function, can reveal left ventricular hypertrophy and signs of diastolic dysfunction. Other diagnostic tools, such as measurements of atrial natriuretic peptides,

can be pivotal in suspected cases. Given the diagnostic complexity, scoring systems like HF2pEF and HFA-PEFF are employed to enhance diagnostic accuracy. For many years, treatment strategies for HFpEF relied on therapies designed for heart failure with reduced ejection fraction. However, studies did not demonstrate significant benefits from using renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, beta-blockers, angiotensin receptor blockers combined with neprilysin inhibitors, or steroidal aldosterone antagonists in this population. Recently, emerging evidence has highlighted improved cardiovascular outcomes in HFpEF patients treated with SGLT2 inhibitors, non-steroidal aldosterone antagonists, and the GLP-1 receptor agonist semaglutide.

Keywords: Heart Failure; Preserved Ejection Fraction; Diagnosis; Treatment.

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) se caracteriza por sinais e sintomas típicos (dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, edema de membros inferiores, crepitações pulmonares, dentre outros) associados a uma fração de ejeção superior a 50%, além de evidências de comprometimento da função diastólica ventricular esquerda por meio de métodos como ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia de tórax ou medida do peptídeo atrial natriurético (BNP).¹

Epidemiologia

Estima-se que cerca de 40-60% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentem fração de ejeção preservada. A prevalência aumenta com a idade, sendo maior no sexo feminino. Além disso, o estudo Frahmington demonstrou que a incidência dobra a cada década de vida. Fatores de risco classicamente associados incluem obesidade, hipertensão, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, diabetes e doença renal crônica.^{2,3} A fibrilação atrial está altamente relacionada a ICFEP, com incidência variando entre 25-39% na literatura disponível, estando sua presença relacionada a maior mortalidade.⁴

Diagnóstico

Em pacientes que apresentam sintomas típicos de insuficiência cardíaca, além de um cuidadoso exame físico, sugere-se a realização de exames complementares como radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma. Os primeiros visam avaliar sinais de congestão pulmonar, hipertensão pulmonar, aumento da

área cardíaca, sobrecarga de câmaras e fibrilação atrial. O ecocardiograma tem papel fundamental na propedêutica, devendo demonstrar uma fração de ejeção preservada (acima de 50%) e podendo encontrar alterações como hipertrofia ventricular esquerda e sinais de disfunção diastólica: aumento atrial, elevação da pressão sistólica arterial pulmonar e aumento da relação E/e' para além de 9. Esta medida é razão entre a velocidade diastólica do fluxo mitral e a velocidade diastólica do anel mitral, e seu aumento indica a elevação aguda da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo – um índice não invasivo que demonstra alterações encontradas na ICFEP. Em situações de dúvida diagnóstica, a medida do peptídeo atrial natriurético (BNP) pode ser realizado como método complementar. Escores podem ser utilizados para um diagnóstico mais acurado, sendo dois os principais:

HF2pEF – Escore baseado em estudo retrospectivo que analisou dados de estudo hemodinâmico associado ao estresse com cicloergômetro de 2006 a 2016 da clínica Mayo. Análise multivariada foi realizada chegando-se a fatores de risco: obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ - pontua 2), hipertensão em uso de no mínimo duas medicações (pontua 1), fibrilação atrial (pontua 3), hipertensão pulmonar com pressão sistólica arterial pulmonar (PSAP) $> 35 \text{ mmHg}$ (pontua 1), idade > 60 anos (pontua 1), aumento de pressões de enchimento no ecocardiograma, com relação E/e' > 9 (pontua 1). Os pontos são somados estimando-se a probabilidade: 0-1 (baixa probabilidade, diagnóstico alternativo deve ser buscado), 2-5 (probabilidade intermediária, exames adicionais podem ser necessários), > 6 (probabilidade alta,

iniciar terapêutica). Os fatores de risco em questão geraram na análise multivariada uma área abaixo da curva de 0,8.⁵

HFA-PEFF – Escore proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia, utiliza múltiplas variáveis clínicas e ecocardiográficas. Apresenta complexidade maior do que o escore anterior na sua realização. Foi validado em duas coortes independentes, sendo uma entre 2015 a 2018, com 270 pacientes do centro médico da Universidade de Maastricht, e a outra, entre 2008 a 2011, com 396 pacientes do programa de insuficiência cardíaca da Northwestern University. Na primeira coorte, o escore apresentou especificidade de 93%, valor preditivo positivo de 98%. Escores baixos (0-1 pontos) excluíram a possibilidade de IC/FEP com uma sensibilidade de 99%. A área abaixo da curva ROC foi de 0,9. Na segunda coorte, os pacientes eram mais jovens, maior índice de massa corpórea, menos hipertensos, menos fibrilação atrial, mais doença arterial coronariana e doença pulmonar obstrutiva crônica. A distribuição total do escore foi similar entre as coortes, com > 60% dos pacientes apresentando escore elevado. A mortalidade apresentou relação direta com o escore, ficando mais elevada quanto maior o mesmo.⁶

Portanto, uma história clínica detalhada com sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca aliada a exames complementares e aplicação de escores permitem a realização de um diagnóstico mais preciso. Raramente, em casos selecionados, em que a probabilidade permanece intermediária a despeito de todo arsenal não invasivo, pode ser necessária a realização de cateterismo para a mensuração direta das pressões de enchimento, ou mesmo do cateterismo associado ao cicloergômetro, visando flagrar elevações de pressões em câmaras esquerdas que ocorrem apenas ao esforço.^{1,5}

Tratamento

Durante muitos anos, o tratamento da IC/FEP foi realizado baseando-se na terapêutica da

insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), utilizando-se de diurético de alça, como a furosemida, em caso de congestão, além de inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, antagonista da aldosterona mineralocorticoides e betabloqueadores.⁷ Porém, múltiplos estudos realizados evidenciaram resultados negativos, levando a um período em que praticamente nenhuma terapêutica levava a mudança de desfechos. Em 2003, o estudo CHARM-Preserved, publicado na New England Journal of Medicine, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, randomizou 3025 pacientes, 1054 para o grupo candesartana e 1059 para o grupo placebo, todos os pacientes com fração de ejeção > 40%. O desfecho primário combinado consistia em mortalidade cardiovascular e internamento por insuficiência cardíaca. O estudo teve resultado negativo, sem diferença entre os grupos, com intervalo de confiança 0,77-1,03, p=0,051.⁸

Em 2006, o estudo PEP-CHF, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, randomizou 852 pacientes portadores de IC com fração de ejeção > 40 %, 424 para o uso do perindopril e 426 para o placebo. O desfecho primário combinado consistia em mortalidade por todas as causas e hospitalização não planejada por insuficiência cardíaca. O estudo foi negativo, não havendo diferença com significância estatística entre os grupos – intervalo de confiança 0,7-1,21, p = 0,545.⁹

Em 2008, o estudo I-PRESERVE randomizou 4563 pacientes com fração de ejeção > 45 % 2067 para o grupo ibesartan e 2061 para o grupo placebo. O desfecho primário combinado consistia em mortalidade por qualquer causa e hospitalização por causas cardiológicas. Não houve diferença significativa do desfecho entre os grupos, o intervalo de confiança foi de 0,86 – 1,05, p = 0,35.¹⁰

Em 2014, o estudo TOPCAT randomizou 3445 pacientes sintomáticos com fração de ejeção > 45%: 1722 para o grupo espironolactona

e 1723 para o grupo placebo. O desfecho primário combinado consistia em mortalidade por causa cardiovascular, morte súbita abortada e hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada. Não houve diferença significativa do desfecho entre os grupos, o intervalo de confiança 0,77 – 1.04, $p = 0,14$.¹¹

Em 2019, o estudo PARAGON-HF randomizou 4822 pacientes com fração de ejeção $> 45\%$, sintomáticos (NYHA II a IV), com elevação de BNP e doença cardíaca estrutural: 2419 foram para o grupo sacubitril-valsartana e 2403, para o grupo valsartana isolado. O desfecho primário combinado consistia em mortalidade por causas cardiológicas hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada. Não houve diferença significativa do desfecho entre os grupos, com intervalo de confiança de 0,75 – 0,01.¹²

A identificação de terapêuticas que promovem mudança de desfechos na ICFEP começou com a ascensão dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) no arsenal terapêutico para tratamento da diabetes tipo 2, oferecendo benefícios cardiovasculares e renais adicionais além do controle glicêmico.¹³ Em 2021, o estudo EMPEROR-Preserved randomizou 5988 pacientes sintomáticos (NYHA II a IV), com fração de ejeção $> 40\%$, sendo 2997 para o grupo empagliflozina e 2991 para o grupo placebo. A empagliflozina reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, independentemente da presença ou ausência de diabetes (intervalo de confiança 0.79 – 0.69–0.90, $p < 0.001$).¹⁴

Na sequência, em 2022 foi publicado o estudo DELIVER que randomizou 6263 pacientes com fração de ejeção $> 40\%$, 3131 para o grupo dapagliflozina e 3132 para o grupo placebo. A dapagliflozina reduziu o risco combinado de agravamento da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (intervalo de confiança de 0,73 – 0.92, $p < 0,001$).¹⁵

Outra terapêutica com impacto na ICFEP foi a finerenona (antagonista não esteroideal do receptor mineralocorticoide) demonstrada em 2024 através do estudo FINEARTS-HF, que randomizou 6016 pacientes sintomáticos com fração de ejeção $> 40\%$, elevação de BNP e doença cardíaca estrutural. Alocados 3003 para o grupo finerenona e 2998 para o grupo placebo. A finerenona resultou em uma taxa significativamente menor de um composto de eventos totais de piora de insuficiência cardíaca e morte por causas cardiovasculares do que o placebo (intervalo de confiança 0.74–0.95, $p = 0.007$).¹⁶

Em pacientes com obesidade, agonistas dos receptores do GLP-1 surgem com impacto na terapêutica da ICFEP. Em 2022 o estudo STEP-HFpEF randomizou 529 pacientes com fração de ejeção $> 45\%$ e índice de massa corporal (IMC) > 30 , sendo 310 para o grupo semaglutida e 306 para o grupo placebo. O tratamento com semaglutida (2,4 mg) levou a maiores reduções nos sintomas e limitações físicas, melhorias na função do exercício (intervalo de confiança 4.8 – 10.9, $p < 0,001$) e maior perda de peso do que o placebo (intervalo de confiança –11.9 – -9.4, $p < 0.001$).¹⁷ No que condiz a pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, em 2024, foi publicado o estudo STEP-HFpEF DM que randomizou 616 pacientes com fração de ejeção $> 45\%$, IMC > 30 e DM2, sendo alocados 3131 para o grupo dapagliflozina e 3132 para o grupo placebo. A semaglutida promoveu maiores reduções nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e limitações físicas (intervalo de confiança 4,1 – 10,4, $p < 0.001$) e maior perda de peso do que o placebo (intervalo de confiança -7.6 – -5.2, $p < 0.001$).¹⁸

Conclusão

Conforme exposto, o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada evoluiu ao longo dos anos. Diversas classes testadas não demonstraram benefício – como os betabloqueadores, IECA/

BRA, antagonistas esteroidais da aldosterona (espironolactona) e receptor da angiotensina com inibidor da neprilisina (sacubitril/valsartana). Com relevância estatística em redução de desfechos, consolidou-se o uso de iSGLT2 (empagliflozina e dapagliflozina), antagonistas não esteroidais da aldosterona (finerenona) e, em pacientes obesos com ou sem diabetes, a semaglutida (agonista do GLP1).

Referências

1. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine* 2016;375(19).
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *Journal of American College of Cardiology* 1995;Dez 26.
3. Redfield MM, Mahoney D, Bauley RK, Rodeheffer RJ. The burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003.
4. Zakari R, Chamberlain AM, Roger LV, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Circulation* 2013;128(10).
5. Reddy Y, Carter ER, Obokata M, Redfield MM, Bourlart BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138(9).
6. Aizpurua AB et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2019;22.
7. Niklas AA-J, Pitt B, Tamis G et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 1991;325(5).
8. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet* 2003;326.
9. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal* 2006.
10. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Ibesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(23).
11. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. On behalf of the TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92.
12. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
13. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5(6):632-644.
14. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
15. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B et al. On behalf of the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024. doi:10.1056/NEJMoa2407107.
17. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA et al. On behalf of the STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:1069-84.
18. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA et al. On behalf of the STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;390:1394-1407.