

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXV

Capítulo 26

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: AVANÇOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

ETIENNE MAYSA RIZZO LUZ¹
ÁGATHA ROMANIN BORTHOLAZZI¹
AMANDA FERREIRA SANTOS¹
BEATRIZ LIMA DE BRITO¹
BEATRIZ MARIA BATISTA DE OLIVEIRA¹
BEATRIZ PEREIRA SELLA¹
GABRIEL HERMOSILLA TAMURA²
GABRIELA TERENCE RIZZI¹
GIOVANA LIMA DE BRITO¹
GIOVANA SCHMIDT MESQUITA¹
GIOVANA SPECIAN CHAVES¹
GUILHERME BEDUM³
LAURA FROES BORGUETI³
LUCAS LUAN MILLER¹
SOPHIA BITENCOURT DAVID¹

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) – Campus Londrina.

2. Discente - Medicina da Universidade Federal de São Carlos.

3. Discente - Medicina da Universidade De Ribeirão Preto (UNAERP) - Campus Ribeirão Preto.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; Fenotipagem Clínica; Biomarcadores.

DOI

10.59290/0522511033

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), definida por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, permanece como uma das principais causas de morbidade, hospitalizações recorrentes e mortalidade em âmbito global, com impacto expressivo na qualidade de vida dos pacientes e nos sistemas de saúde. Diante desse cenário, o manejo da ICFEr tem passado por rápida e contínua evolução nos últimos anos (DEMIR *et al.*, 2021; TATAR *et al.*, 2024).

A terapia médica otimizada guiada por diretrizes (GDMT) consolidou-se como o pilar do tratamento contemporâneo, baseada na associação de quatro classes farmacológicas fundamentais: inibidores do sistema renina-angiotensina ou ARNI, betabloqueadores, antagonistas dos receptores de mineralocorticoides e inibidores do SGLT2. Evidências robustas demonstram que seus efeitos prognósticos são aditivos e precoces, sustentando estratégias de implementação rápida dessas terapias e reforçando o papel determinante do tempo no prognóstico dos pacientes com ICFEr (DUNLAY *et al.*, 2022; MALGIE *et al.*, 2023).

Paralelamente, reconhece-se que a ICFEr constitui uma síndrome clinicamente heterogênea, caracterizada por respostas terapêuticas variáveis e diferentes perfis de risco, mesmo entre pacientes com valores semelhantes de fração de ejeção (FE). Nesse contexto, ferramentas de análise de *cluster* e modelos de *machine learning* (ML) têm possibilitado a identificação de fenótipos distintos, superando a classificação tradicional baseada exclusivamente na FE (SEGAR *et al.*, 2020; MEIJS *et al.*, 2023). Adicionalmente, métodos avançados de imagem e biomarcadores laboratoriais, como o realce tardio pelo gadolínio na ressonância magnética cardíaca e a identificação da deficiência de ferro,

contribuem para uma estratificação de risco mais precisa e abrangente (DEMIR *et al.*, 2021; PEREIRA & BECK-DA-SILVA, 2022).

Diante desse contexto, o objetivo deste capítulo é sintetizar as evidências mais atuais sobre os avanços diagnósticos, prognósticos e terapêuticos na ICFEr, integrando a terapia farmacológica moderna, a fenotipagem clínica avançada e o uso de biomarcadores no manejo contemporâneo dessa complexa síndrome.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter sistemático, realizada no período de 2020 a 2025, com o objetivo de analisar os avanços diagnósticos, as estratégias de fenotipagem e as inovações terapêuticas relacionadas à insuficiência cardíaca, com ênfase na ICFEr. A busca dos estudos foi conduzida nas bases de dados PubMed e SciELO, selecionadas por sua relevância e ampla utilização na área da saúde.

Foram utilizados descritores isolados e combinados por meio de operadores booleanos, incluindo: *HFpEF AND phenotyping*, *HFpEF AND phenomapping*, *heart failure AND cluster analysis*, *HFpEF AND SGLT2 inhibitors*, *guideline-directed therapy AND heart failure*, *heart failure AND machine learning* e *heart failure AND artificial intelligence*, além de seus correspondentes em português: insuficiência cardíaca, ICFEr, fração de ejeção reduzida, diagnóstico, tratamento e terapia farmacológica. A estratégia de busca resultou em um número variável de publicações, variando de 14 a 2.457 artigos na base PubMed. Na base SciELO, foram identificados 32 estudos, dos quais 21 atenderam ao recorte temporal estabelecido.

Os critérios de inclusão compreenderam artigos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês, que

abordassem diretamente a insuficiência cardíaca com foco na ICFeR, contemplando aspectos diagnósticos, de fenotipagem clínica e prognóstica, terapias contemporâneas e a aplicação de ferramentas de IA na prática clínica. Foram excluídos estudos duplicados, indisponíveis na íntegra, publicados fora do período delimitado ou sem relação direta com os objetivos desta revisão.

A seleção dos estudos ocorreu inicialmente por meio da leitura dos títulos e resumos. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão. Ao final do processo, os estudos selecionados foram analisados qualitativamente, e os resultados foram organizados de forma descritiva, com enfoque nos avanços diagnósticos, nas abordagens de fenotipagem e nas inovações terapêuticas no manejo da ICFeR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avanços diagnósticos na ICFeR

A FE tem sido historicamente o principal parâmetro diagnóstico e prognóstico na ICFeR. Porém, sua avaliação isolada é limitada: reflete apenas o volume sistólico e não captura contratilidade intrínseca, remodelamento ventricular, congestão residual ou interações cardiopulmonares. Pacientes com FE semelhante podem, assim, apresentar prognósticos e respostas terapêuticas distintos, especialmente na presença de comorbidades como obesidade, diabetes, doença renal crônica e fibrilação atrial, o que restringe a FE como única métrica para estratificação de risco (ZANNAD *et al.*, 2020).

A avaliação multiparamétrica supera essas limitações ao integrar marcadores estruturais, funcionais, bioquímicos e hemodinâmicos. NT-proBNP, técnicas de *strain* miocárdico, ressonância

magnética cardíaca e ferramentas de detecção de congestão aprimoram a caracterização clínica da ICFeR. Algoritmos de IA e modelos computacionais identificam padrões fenotípicos complexos, ampliando a predição e favorecendo a individualização do cuidado (MEIJS *et al.*, 2023).

Consequentemente, a definição diagnóstica da ICFeR migrou de um enfoque centrado na FE para uma visão multifatorial. Métodos de clusterização e ML identificam subgrupos com trajetórias e respostas terapêuticas distintas, posicionando a FE como elemento complementar dentro de uma avaliação integrada (MEIJS *et al.*, 2023).

Métodos avançados de imagem

A FEVE isolada pode não detectar precocemente alterações na mecânica cardíaca; por isso, a análise da deformação miocárdica (*strain*) consolidou-se como ferramenta essencial para fenotipagem e estratificação de risco. Parâmetros de *strain*, sobretudo os diastólicos, correlacionam-se com mortalidade e reinternações, identificando vulnerabilidade mesmo quando outros marcadores estão estáveis (TATAR *et al.*, 2024; KANG *et al.*, 2023).

A integração do *strain* (longitudinal e diastólico) com biomarcadores, por exemplo microalbuminúria e razão ureia/creatinina, aumenta a precisão prognóstica. A ressonância magnética com realce tardio por gadolínio (LGE) identifica fibrose miocárdica, frequentemente associada à disfunção contrátil e a alterações de repolarização ventricular. O acompanhamento longitudinal desses índices permite monitorar a resposta terapêutica e prever eventos adversos (ALATAŞ *et al.*, 2022; DEMIR *et al.*, 2021; HAN *et al.*, 2021).

Além disso, o *strain* ajuda a reconhecer comorbidades e fenótipos específicos, como deficiência de ferro e distúrbios do sono, orientando

intervenções mais intensivas (por exemplo, manejo da fibrilação atrial, controle da congestão). Sua incorporação rotineira refina o diagnóstico e torna a estratificação de risco mais dinâmica e personalizada (PEREIRA & BECK-DA-SILVA, 2022; GARCÍA ROJAS *et al.*, 2023; PIMENTEL *et al.*, 2025).

Ressonância magnética cardíaca na ICFeR

LGE na RMC é central para identificar lesão miocárdica irreversível, refletindo expansão do espaço extracelular em áreas de fibrose ou necrose e diferenciando miocárdio viável de tecido cicatricial. A fibrose é um mecanismo chave na progressão da ICFeR, gerando rigidez, disfunção contrátil e heterogeneidade elétrica. A presença e extensão de LGE associam-se a alterações eletrofisiológicas (repolarização) e maior risco de arritmias malignas e morte súbita, tendo valor prognóstico e auxiliando na seleção de candidatos a CDI e terapia de ressincronização (DEMIR *et al.*, 2021).

Biomarcadores laboratoriais emergentes

Biomarcadores inflamatórios (PCR ultrasensível, interleucinas, TNF- α) refletem a importância da inflamação na fisiopatologia cardiovascular, associando-se à disfunção endotelial e aumento de risco cardiovascular; embora não diagnósticos isolados, fornecem informação prognóstica relevante (IBRAHIM & JANUZZI, 2018; SPINETI *et al.*, 2019).

A microalbuminúria é um marcador precoce de disfunção endotelial e lesão microvascular, associando-se a maior incidência de eventos cardiovasculares e mortalidade. A razão ureia/creatinina informa sobre perfusão renal, congestão e ativação neuro-hormonal, correlacionando-se a pior prognóstico na insuficiência cardíaca (IBRAHIM & JANUZZI, 2018; SPINETI *et al.*, 2019).

Integrados à avaliação clínica, esses marcadores ampliam a estratificação de risco e possibilitam maior individualização e monitoramento evolutivo (IBRAHIM & JANUZZI, 2018; SPINETI *et al.*, 2019).

Métodos não invasivos e monitorização remota

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome crônica e progressiva, associada à elevada morbimortalidade e recorrentes episódios de descompensação e hospitalização. Apesar dos avanços da GDMT, incluindo inibidores do SGLT2, ARNI, betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, a progressão da doença e os eventos adversos permanecem frequentes. Esse cenário indica que, embora essencial, o tratamento farmacológico isolado é insuficiente para prevenir todas as descompensações clínicas (DUNLAY *et al.*, 2022; MALGIE *et al.*, 2023).

Evidências de vida real demonstram que a implementação e a titulação da GDMT são frequentemente incompletas ou tardias, influenciadas por barreiras clínicas, organizacionais e relacionadas ao paciente. Mesmo em centros especializados e em casos avançados de IC, persistem elevadas taxas de readmissão e piora clínica, reforçando a necessidade de estratégias adicionais de monitorização e acompanhamento longitudinal contínuo (MALGIE *et al.*, 2023).

Cardiografia de impedância

A cardiografia de impedância (bioimpedância torácica) estima parâmetros hemodinâmicos e conteúdo de fluido torácico a partir da variação da impedância, detectando congestão antes dos sintomas. É útil no seguimento ambulatorial e em monitorização remota, com potencial para otimizar terapêutica e reduzir hospitalizações (FRANZONI *et al.*, 2023).

Monitorização remota e detecção precoce

A monitorização remota combina dados de peso, pressão, frequência, sintomas e sinais hemodinâmicos. Alterações hemodinâmicas e congestivas frequentemente precedem a descompensação por dias ou semanas, possibilitando intervenções precoces (DUNLAY *et al.*, 2022; MALGIE *et al.*, 2023).

IA e ML integradas a esses dados melhoram a detecção precoce da piora clínica: modelos de *deep learning* e processamento de linguagem natural mostram alta acurácia na identificação e estratificação de risco a partir de registros eletrônicos. Revisões e meta-análises indicam que ML supera métodos tradicionais na predição de mortalidade e readmissões, reforçando seu papel como suporte à monitorização remota (SAQIB *et al.*, 2024).

Combinações de modelos fisiológicos e ML permitem fenotipagem mais refinada; automação da análise ecocardiográfica por redes neurais aumenta a reprodutibilidade e sensibilidade para detectar deterioração precoce da função ventricular. Assim, métodos não invasivos, monitorização remota e IA configuram um novo paradigma preventivo e personalizado, com potencial de reduzir hospitalizações e melhorar a implementação da GDMT.

Fenotipagem clínica na ICFeR

A ICFeR é uma síndrome heterogênea; a FE isolada não captura a complexidade clínica. A fenotipagem clínica visa identificar padrões biológicos e clínicos que permitam estratificação de risco mais precisa e personalização do tratamento (MEIJS *et al.*, 2023; ZANNAD *et al.*, 2020).

Heterogeneidade clínica

A heterogeneidade clínica na ICFeR manifesta-se por respostas terapêuticas variáveis e desfechos distintos entre pacientes com valores

semelhantes de FE. O emprego de análises de *cluster* e modelos de ML tem permitido classificar essa população em subgrupos fenotípicos distintos, como os perfis cardiorrenal, metabólico e isquêmico, que apresentam trajetórias clínicas e riscos de mortalidade heterogêneos. O reconhecimento desses padrões é fundamental para antecipar a evolução da doença e orientar intervenções terapêuticas mais precoces e seguras (SEGAR *et al.*, 2020; MONZO *et al.*, 2024).

Comorbidades associadas

Comorbidades como obesidade, diabetes, doença renal crônica alteram o desempenho miocárdico e complicam a implementação da terapia. A deficiência de ferro, presente em até 50% dos casos, compromete o metabolismo mitocondrial e piora o prognóstico. A fibrilação atrial tem papel bidirecional na progressão da doença e nas hospitalizações (PEREIRA & BECK-DA-SILVA, 2022; PIMENTEL *et al.*, 2025).

Padrões de remodelamento ventricular

O remodelamento ventricular na ICFeR é caracterizado por alterações estruturais e teciduais, incluindo a substituição progressiva de miócitos funcionais por fibrose miocárdica rica em colágeno, resultando em rigidez ventricular, disfunção contrátil e instabilidade elétrica. Destaca-se que a FE pode apresentar comportamento dinâmico ao longo do tempo, tornando-se aumentada, reduzida ou estável em resposta à terapia médica otimizada. A integração de parâmetros estruturais e funcionais, como o realce tardio por ressonância magnética e a deformação miocárdica (*strain*), permite monitorar a progressão da síndrome e avaliar a eficácia da recuperação cardíaca (HAN *et al.*, 2021; DEMIR *et al.*, 2021).

Fenotipagem integrada por biomarcadores

Na ICFEr, a estratificação baseada exclusivamente na FE abaixo de 40% não é capaz de capturar a diversidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nem explicar adequadamente as diferenças prognósticas entre os pacientes. Diante dessa limitação, têm ganhado destaque abordagens de fenotipagem baseadas em biomarcadores, que integram dados clínicos e laboratoriais para identificar subgrupos com perfis biológicos e prognósticos distintos, permitindo uma caracterização mais refinada da doença e abrindo caminho para estratégias de medicina de precisão (MEIJS *et al.*, 2023).

A fenotipagem integrada baseia-se na análise simultânea de múltiplos domínios de informação, incluindo dados clínicos, como idade, FE, histórico de infarto agudo do miocárdio e comorbidades associadas, a exemplo de diabetes mellitus e doença renal crônica, marcadores laboratoriais consagrados e biomarcadores emergentes. Entre estes, destacam-se os peptídeos natriuréticos, as troponinas cardíacas de alta sensibilidade, além de marcadores inflamatórios, de estresse hemodinâmico, fibrose e perfis proteômicos. Essa integração personalizada amplia de forma significativa a capacidade de estratificação prognóstica e de antecipação de desfechos adversos, superando a simples avaliação baseada na FEVE (MEIJS *et al.*, 2023).

Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-pro-BNP) permanecem como os biomarcadores mais utilizados na prática clínica para diagnóstico e estratificação prognóstica da ICFEr, por refletirem estresse da parede ventricular e sobrecarga hemodinâmica. Valores elevados associam-se consistentemente a pior prognóstico e maior risco de hospitalizações. De forma complementar, as troponinas cardíacas de alta sensibilidade permitem a detecção de injúria miocárdica crônica e subclínica, estando asso-

ciadas à mortalidade total e a eventos cardiovasculares maiores, mesmo na ausência de eventos isquêmicos agudos, reforçando seu papel em painéis prognósticos integrados (SAQIB *et al.*, 2024; SPINETI, 2019).

Estudos recentes utilizando análises de agrupamento demonstraram que pacientes com ICFEr podem ser classificados em fenótipos distintos a partir da combinação de informações clínicas e biomarcadores. Em grandes coortes internacionais, foram identificados subgrupos com perfis clínicos, laboratoriais e prognósticos significativamente diferentes, não explicados apenas pela FE. Esses subfenótipos apresentaram risco progressivamente maior de mortalidade e hospitalizações, destacando a importância da avaliação longitudinal dos biomarcadores, e não apenas pontual (SEGAR *et al.*, 2020; MONZO *et al.*, 2024).

A combinação de biomarcadores com dados clínicos e laboratoriais aprimora de forma substancial a estratificação de risco. Painéis que integram BNP ou NT-proBNP, troponinas e biomarcadores de estresse e inflamação demonstram desempenho superior aos modelos convencionais na previsão de mortalidade e internações hospitalares. Além disso, os fenótipos biomarcadores possibilitam identificar pacientes que podem se beneficiar de tratamentos específicos ou de acompanhamento mais rigoroso. Por exemplo, indivíduos com elevações persistentes de GDF-15 ou marcadores inflamatórios podem demandar vigilância clínica intensificada ou ser considerados candidatos a ensaios clínicos de terapias direcionadas (SAQIB *et al.*, 2024; SPINETI, 2019).

Machine learning e inteligência artificial na ICFEr

A compreensão da ICFEr como uma síndrome de ampla heterogeneidade clínica evidenciou as limitações dos modelos tradicionais de

estratificação, frequentemente baseados em variáveis isoladas, como a FEVE. Nesse contexto, técnicas de ML e inteligência artificial (IA) emergiram como ferramentas promissoras para a análise integrada de grandes volumes de dados clínicos, laboratoriais, de imagem e genômicos, permitindo caracterização fenotípica mais precisa da doença (MONZO *et al.*, 2024).

Abordagens de ML não supervisionado têm sido utilizadas para identificar subgrupos fenotípicos distintos a partir da integração de múltiplas variáveis, revelando perfis cardiorrenal, metabólico, inflamatório ou isquêmico, associados a diferentes trajetórias clínicas, risco de hospitalização e mortalidade, bem como respostas terapêuticas heterogêneas (SEGAR *et al.*, 2020).

Na prática clínica, ML e IA aprimoram a estratificação de risco e o suporte à decisão terapêutica, superando abordagens convencionais na previsão de desfechos como mortalidade, hospitalização e arritmias, especialmente quando utilizam dados longitudinais. A aplicação da IA à análise de exames de imagem também aumenta a acurácia diagnóstica e a reprodutibilidade das interpretações (SAQIB *et al.*, 2024).

Apesar do potencial, persistem limitações relacionadas à generalização dos modelos, à qualidade e padronização dos dados e à interpretabilidade dos algoritmos. Muitos sistemas baseiam-se em coortes retrospectivas e selecionadas, além de modelos complexos com baixa transparência, o que reforça a necessidade de validação prospectiva, padronização metodológica e capacitação profissional para incorporação segura dessas tecnologias (MEIJS *et al.*, 2023).

Terapia quádrupla na ICFeR

A terapia quádrupla na ICFeR é composta por ARM, SGLT2i, betabloqueadores e IECA,

BRA ou ARNI. Quando utilizados de forma concomitante, esses fármacos reduzem a mortalidade, progressão da doença e hospitalizações, além de melhorar a função cardíaca e renal, sobretudo quando iniciados precocemente. No registro HELP-HF, observou-se redução de 30% da mortalidade e 40% das hospitalizações (VRACHATIS *et al.*, 2023).

Os SGLT2i apresentam benefícios adicionais, incluindo proteção renal e redução de desfechos cardiovasculares, com diminuição de 13% da mortalidade por todas as causas, 14% da mortalidade cardiovascular e redução relativa de 26% no risco combinado de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC, independentemente de idade, sexo, diabetes ou TFG basal (ZANNAD *et al.*, 2020).

Início precoce, titulação e adesão

O início precoce da terapia na ICFeR associa-se a maior sobrevida, menor progressão da doença e melhor qualidade de vida. Evidências indicam que a introdução precoce de betabloqueadores, IECA/ARNI e ARM reduz em até 40% o risco de hospitalizações nos primeiros seis meses e em 25% a mortalidade cardiovascular quando iniciados até 30 dias após o diagnóstico (DUNLAY *et al.*, 2022).

De forma semelhante, o início antecipado de SGLT2i reduz o risco de progressão da doença renal em 15%, além de diminuir hospitalizações por IC em 22% e a mortalidade cardiovascular em 20% quando comparado ao início tardio. Estratégias atuais recomendam titulação mais rápida até a dose máxima tolerada, evitando o atraso na obtenção de benefícios clínicos. O uso precoce de ARNI contribui para redução do remodelamento cardíaco e melhora da função ventricular esquerda (ZANNAD *et al.*, 2020; MALGIE *et al.*, 2023).

Desafios de implementação

Apesar dos benefícios comprovados, a implementação da terapia quádrupla enfrenta obstáculos relevantes, como múltiplas comorbidades, risco de efeitos adversos, limitação da função renal e inércia terapêutica. A falta de familiaridade com SGLT2i e ARNI e o custo elevado dessas medicações também contribuem para subutilização, especialmente em sistemas públicos ou em países com recursos limitados, comprometendo a eficácia clínica a longo prazo (ZANNAD *et al.*, 2020; DUNLAY *et al.*, 2022; MALGIE *et al.*, 2023).

Inovações terapêuticas e desafios atuais

Os SGLT2i consolidaram-se como um dos principais avanços no tratamento da ICFEr, integrando a terapia médica otimizada. Ensaios como DAPA-HF e *EMPEROR-Reduced* demonstraram redução de mortalidade cardiovascular, hospitalizações por IC e benefícios renais, independentemente da presença de diabetes, sustentando a recomendação de introdução precoce, inclusive durante hospitalizações (ZANNAD *et al.*, 2020; DUNLAY *et al.*, 2022; VRACHATIS *et al.*, 2023).

Os ARNI, representados pelo sacubitril/valsartana, mostraram superioridade em relação a IECA e BRA ao promover modulação neurohormonal mais abrangente, com impacto direto na redução de mortalidade e hospitalizações. O vericiguat surge como opção adicional em pacientes de alto risco e descompensações recentes, enquanto agentes miotrópicos inovadores permanecem em investigação, com potencial benefício hemodinâmico, mas ainda com evidência limitada (VRACHATIS *et al.*, 2023).

A deficiência de ferro, presente em até 50% dos pacientes com ICFEr, associa-se a pior capacidade funcional, maior número de hospitalizações e pior prognóstico. A reposição intrave-

nosa de ferro, especialmente com carboximaltose férrica, melhora sintomas, capacidade funcional e reduz hospitalizações, justificando o rastreamento sistemático com ferritina sérica e saturação de transferrina (PEREIRA & BECKDA-SILVA, 2022).

A fibrilação atrial é comorbidade frequente na ICFEr e associa-se a maior risco de hospitalizações, eventos tromboembólicos e mortalidade. Estratégias ativas de manejo, incluindo controle rigoroso da frequência e, em pacientes selecionados, controle do ritmo por ablação, podem melhorar função ventricular esquerda, sintomas e qualidade de vida, consolidando a FA como o “quinto pilar” do tratamento, associada à anticoagulação conforme risco individual (PIMENTEL *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços, persistem lacunas no manejo da ICFEr, como subutilização e titulação inadequada das terapias guiadas por diretrizes. Fatores como custo, inércia terapêutica e heterogeneidade fenotípica explicam parte da discrepância entre evidência científica e prática clínica, reforçando a necessidade de estratégias de fenotipagem avançada, biomarcadores e IA para personalizar o tratamento e otimizar os desfechos (DUNLAY *et al.*, 2022; MALGIE *et al.*, 2023; MEIJS *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Evidencia-se que o manejo da ICFEr evoluiu significativamente nos últimos anos, impulsionado pelo uso da terapia quádrupla guiada por diretrizes, pela incorporação de métodos diagnósticos multiparamétricos e pelo reconhecimento da heterogeneidade clínica da síndrome. A adoção de ferramentas avançadas de imagem, como o *strain* miocárdico e o realce tardio na ressonância magnética cardíaca, permitiu identificar de forma mais precisa o remodelamento ventricular, a fibrose miocárdica e o

risco arritmico, melhorando a estratificação de risco além da FE.

Paralelamente, biomarcadores inflamatórios, metabólicos e renais, além dos peptídeos natriuréticos e troponinas de alta sensibilidade, ampliaram a capacidade prognóstica, favorecendo modelos mais sensíveis às particularidades biológicas e às comorbidades associadas. A integração dessas informações em análises de *cluster* e modelos de IA reforçam a transição para uma medicina de precisão, que reconhece fenótipos distintos e orienta intervenções mais individualizadas.

No âmbito terapêutico, destaca-se o impacto dos iSGLT2, dos ARNI e das novas estratégias, como vericiguat, reposição de ferro endovenoso e manejo da fibrilação atrial, que surgem como pilares para reduzir hospitalizações, melhorar

função ventricular e reduzir a progressão da doença. Entretanto, persistem, ainda, desafios com relação à implementação do tratamento ideal, à subutilização de terapias de alto valor, às barreiras econômicas e à variabilidade no acesso a métodos diagnósticos avançados.

Assim, a combinação entre o diagnóstico multiparamétrico, fenotipagem clínica, biomarcadores e IA representa um caminho para um cuidado mais preciso, preventivo e personalizado na ICFEr. Contudo, novos estudos são essenciais para validar esses modelos em populações diversas, ampliar o uso de tecnologias de monitorização remota e reduzir desigualdades assistenciais. O fortalecimento dessas frentes irá consolidar um manejo mais igualitário e eficaz, capaz de impactar concretamente a morbimortalidade da ICFEr.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALATAŞ, ÖD, *et al.* Microalbuminúria e seu significado prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca aguda com fração de ejeção preservada, intermediária e reduzida. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 703, 2022. doi: 10.36660/abc.20201144.
- ARAÚJO, L.U.A. *et al.* Avaliação da qualidade da atenção primária à saúde sob a perspectiva do idoso. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, p. 3521, 2014.
- ARAÚJO, P.T.B. & UCHÔA, S.A.C. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1107, 2011. doi: 10.1590/1413-81232014198.21862013.
- BLANC, L. *et al.* Analytical and clinical performance of high-sensitivity cardiac troponin point-of-care assays as an aid in the diagnosis of myocardial infarction: a narrative review. *Emergency Medicine International*, 2025. doi: 10.1155/emmi/5717892.
- BONATO, V.L. Gestão de qualidade em saúde: melhorando assistência ao cliente. *O Mundo da Saúde*, v. 35, p. 319, 2011.
- DEMIR, A.R. *et al.* Relação entre o realce tardio pelo gadolínio e os parâmetros de repolarização ventricular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 678, 2021. doi: 10.36660/abc.20200149.
- DUNLAY, S.M. *et al.* Guideline-directed medical therapy in newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction in the community. *Journal of Cardiac Failure*, v. 28, p. 1500, 2022.
- FRANZONI, L. *et al.* Avaliação cardiodinâmica não invasiva por cardiografia de impedância durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, e20230087, 2023. doi: 10.36660/abc.20230087.
- GARCÍA ROJAS, Z.A. *et al.* Trastornos respiratorios del sueño en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, v. 8, p. 4, 2023. doi: 10.26445/08.03.1.
- HAN, M.M. *et al.* Fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentada, diminuída ou estável ao longo do tempo em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, p. 639, 2021. doi: 10.36660/abc.20200250.
- IBRAHIM, N.E. & JANUZZI, J.L. Beyond natriuretic peptides for diagnosis and management of heart failure. *Circulation Research*, v. 123, p. 614, 2018. doi: 10.1373/clinchem.2016.259564.
- KANG, Y. *et al.* Relação entre a razão nitrogênio ureico/creatinina e prognóstico de insuficiência cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 120, e20220427, 2023. doi: 10.36660/abc.20220427.
- MALGIE, J. *et al.* Guideline-directed medical therapy for HFrEF: sequencing strategies and barriers. *Heart Failure Reviews*, v. 28, p. 1221, 2023. doi: 10.1007/s10741-023-10325-2.
- MEIJS, C. *et al.* Discovering distinct phenotypical clusters in heart failure across the ejection fraction spectrum: a systematic review. *Current Heart Failure Reports*, v. 20, p. 333, 2023. doi: 10.1007/s11897-023-00615-z.
- MEIJS, M.F.L. *et al.* Phenotyping heart failure using unsupervised machine learning: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, p. 18, 2023.
- MONZO, L. *et al.* Machine learning approach to identify phenotypes in patients with ischaemic heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 2024. doi: 10.1002/ejhf.3547.
- NAZIR, A. *et al.* Advancements in biomarkers for early detection and risk stratification of cardiovascular diseases. *Health Science Reports*, v. 8, e70878, 2025. doi: 10.1002/hsr2.70878.
- PEREIRA, G.A.R. & BECK-DA-SILVA, L. Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 646, 2022. doi: 10.36660/abc.20201257.
- PIMENTEL, M. *et al.* Tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e fibrilação atrial: precisamos falar do quinto pilar! *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 122, e20240585, 2025. doi: 10.36660/abc.20240585.
- SEGAR, M.W. *et al.* Machine learning-based phenotyping in heart failure. *Circulation*, v. 141, p. 1633, 2020.
- SANDOVAL, Y. *et al.* High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 guidelines for evaluation of acute chest pain. *Circulation*, v. 146, p. 569, 2022. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059678.
- SAQIB, M. *et al.* Machine learning in heart failure diagnosis, prediction, and prognosis. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 86, p. 3615, 2024. doi: 10.1097/MS9.0000000000002138.

SPINETI, P.P.M. Biomarcadores em cardiologia: conceitos fundamentais e aplicações clínicas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, p. 356, 2019.

TATAR, S. *et al.* Parâmetros de strain diastólico associados à mortalidade e reinternação em insuficiência cardíaca avançada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 121, e20230670, 2024. doi: 10.36660/abc.20230670.

VRACHATIS, D.A. *et al.* Advances in the management of heart failure with reduced ejection fraction. *Current Pharmaceutical Design*, v. 29, p. 509, 2023. doi: 10.2174/1381612829666230316142450.

YE, Q. & ZHA, K. SGLT2i-treated heart failure patients with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 26, p. 548, 2023. doi: 10.3892/etm.2023.12248.

ZANNAD, F. *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Lancet*, v. 396, p. 819, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.