

## Remodelamento Reverso e Genética: Uma Revisão Baseada na Descrição de um Caso Clínico que Foge à Lógica e Vai de Encontro às Evidências

*Reverse Remodeling and Genetics: A Review Based on a Clinical Case Description that Challenges Current Evidence and Logic*

Helena Garcia Betinardi Bernardi,<sup>1,2</sup> Silas Furquim,<sup>1</sup> Renata Lopes Hames,<sup>2</sup> Jorge Henrique Yoschimoto Koroishi,<sup>2</sup> Jairo Alves Pinheiro Junior,<sup>2</sup> Stevan Krieger Martins<sup>2</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil  
Hospital do Coração,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

O remodelamento cardíaco, presente na insuficiência cardíaca (IC), é um processo biológico compensatório após uma agressão inicial ao miocárdio que gradualmente se torna desadaptativo, gerando deterioração clínica e a IC crônica.

Cada vez mais abordado, o remodelamento reverso (RR) ocorre quando há recuperação da geometria e/ou função do ventrículo esquerdo em resposta ao tratamento empregado, aproximando-se da estrutura cardíaca normal e sendo associado a melhor prognóstico.

Sexo feminino, etiologia não isquêmica, IC leve a moderada, menor carga fibrótica, pressão arterial elevada tolerando otimização de medicamentos, menor duração da doença e função renal preservada são fatores associados ao RR. No entanto, o crescente conhecimento do aspecto genético na etiologia da IC traz *insights* importantes sobre o comportamento desse componente na resposta ao tratamento e ao prognóstico.

Para ilustrar e discutir estes temas de emergente relevância, relata-se um caso de IC avançada envolvendo conceitos de RR, variante genética e o manejo atualmente recomendado.

### Introdução

O remodelamento cardíaco é um processo biológico adaptativo e compensatório, definido como quaisquer alterações na geometria e função da câmara cardíaca, podendo ocorrer em resposta a uma agressão inicial ao miocárdio com estímulos fisiológicos ou fisiopatológicos sustentados, como lesão cardíaca, alterações hemodinâmicas

e inflamação ou ativação neuro-hormonal. Gradualmente, o remodelamento cardíaco torna-se desadaptativo, causando deterioração clínica e insuficiência cardíaca (IC) crônica.<sup>1,2</sup>

O tratamento farmacológico preconizado pelas diretrizes visa interromper essa cadeia deletéria causada pelo evento inicial, com a finalidade de melhora clínica e de sobrevida do paciente, além de, por vezes, gerar a recuperação da função ventricular.

Por muito tempo, a IC foi tratada como doença crônica incurável e imutável. No entanto, após anos de observação e estudos, evidenciou-se a possibilidade de melhora não só de desfechos, como da função ventricular, fazendo com que em 2021 a diretriz europeia introduzisse o termo “insuficiência cardíaca com fração de ejeção recuperada”.<sup>3</sup>

Estudos de explantes de receptores de transplante cardíaco após um período de suporte circulatório mecânico com dispositivos de assistência ventricular esquerda mostraram, pela primeira vez, que a relação pressão-volume diastólica final de corações humanos em estágio terminal pode retornar substancialmente aos valores normais. Entretanto, ainda não está claro se essa reversão do processo de remodelamento realmente representa a restauração de aspectos detalhados da estrutura da câmara cardíaca e normalização química e celular, bem como a permanência da normalização.<sup>4</sup>

Hoje, ainda definida como doença crônica, a IC é vista como uma condição dinâmica e passível de recuperação. Com esse objetivo, é preconizado pelas diretrizes brasileira, americana e europeia, a otimização precoce do tratamento farmacológico, como reforçado por Mebazaa et al. no estudo STRONG-HF.<sup>3,5-7</sup>

Em paralelo a este cenário, temos o crescente conhecimento do substrato genético na IC. Sua relação e resposta ao tratamento padrão da IC e com o remodelamento reverso (RR), além das recomendações do manejo clínico, são um campo para aprendizado e encontro de novas evidências.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Transplante Cardíaco; Remodelamento Reverso; Cardiomiopatia Dilatada; Genética

**Correspondência:** Helena Garcia Betinardi Bernardi •

Hospital do Coração (Hcor) – Associação Beneficente Síria. Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147. CEP 04004-030, Paraíso, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: helenagbbernardi@gmail.com

Artigo recebido em 02/10/2025, revisado em 21/12/2025, aceito em 26/02/2026

Editor responsável pela revisão: Germano Souza

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20250026>

### Relato de Caso

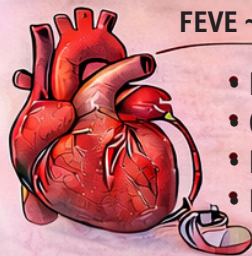
Trata-se de um paciente do sexo masculino, de 48 anos, sem comorbidades prévias conhecidas. Deu entrada no pronto socorro dia 1º de junho de 2024 com queixa de dispneia aos mínimos esforços havia 4 dias, dispneia paroxística noturna e mal-estar. Negou dor torácica e síncope. Durante a anamnese,

**Figura Central:** Remodelamento Reverso e Genética: Uma Revisão Baseada na Descrição de um Caso Clínico que Foge à Lógica e Vai de Encontro às Evidências



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

### Lesão Inicial e Preditores Desfavoráveis



FEVE ~8%

BB

BRA

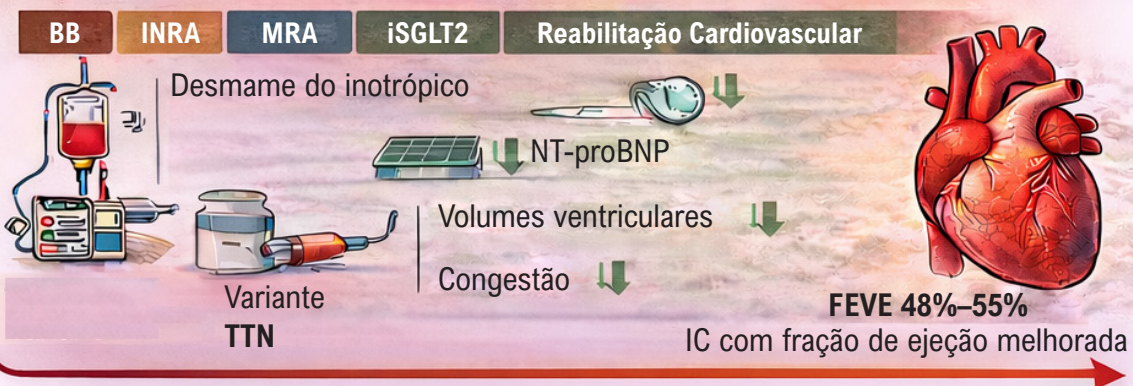
MRA

- ICFer avançada
- Cardiomiopatia dilatada não isquêmica
- INTERMACS 3
- Listado para transplante
- Inotrópico intravenoso contínuo



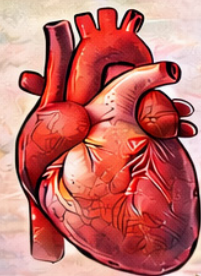
Fibrose miocárdica  
Diâmetro (80 mm)

### Remodelamento Reverso + Terapia Orientada por Diretrizes + Tempo



### Remodelamento Reverso Completo

- ✓ IC com fração de ejeção melhorada
- ✓ Retirada da lista de transplante
- ✓ Função ventricular normalizada
- ✓ Fibrose ausente



GENÉTICA × FENÓTIPO × TERAPIA

O genótipo não determina o destino – a resposta é dinâmica e modificável.

ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(4):e20250026

Remodelamento reverso e genética. ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; BB: betabloqueador; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFer: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina II; iSGLT2: inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2.

## Artigo de Revisão

referiu infecção viral respiratória leve há cerca de 4 semanas, sem outros comemorativos. Tinha histórico de tabagismo ativo com carga tabágica aproximadamente 10 anos-maços, negou uso de outras drogas ou etilismo e era sedentário.

Ao exame físico, apresentava frequência cardíaca de 58 bpm, pressão arterial de 137/100 mmHg, saturação de oxigênio de 95%, sinais de congestão caracterizados por turgência jugular e refluxo hepatojugular, além de estertores bibasais. Eletrocardiograma (ECG) evidenciou ritmo atrial, sinais de hipertrofia ventricular esquerda e progressão lenta de onda R em derivações precordiais (V1 a V3). Os exames laboratoriais mostraram NT-proBNP 13.000 pg/mL e creatinina 1,38 mg/dL.

Foi iniciado manejo para IC aguda no pronto socorro, com resposta satisfatória ao diurético, e realizada investigação etiológica concomitante. Ecocardiograma transtorácico (ECOTT) evidenciou disfunção biventricular com trombo no ventrículo esquerdo (VE), cavidades esquerdas aumentadas, hipertrofia excêntrica, hipocinesia difusa com predomínio da parede apical e inferior do VE. Foram iniciadas dapagliflozina 10 mg/dia, sacubitril/valsartana 50 mg 12/12h (que não foi tolerada devido à hipotensão) e espironolactona 25 mg.

O paciente foi admitido na unidade coronariana, com manutenção da diureticoterapia, ventilação não invasiva com pressão positiva e necessidade de cateter nasal de oxigênio baixo fluxo. Devido a sinais de baixo débito, foi iniciada dobutamina 2,5 mcg/kg/min, com titulação de dose. No segundo dia de internação hospitalar, evoluiu com fibrilação atrial de alta resposta, controlada com amiodarona (dose de ataque 150 mg endovenoso e mantida infusão contínua 900 mg/24 h), com controle de ritmo e frequência.

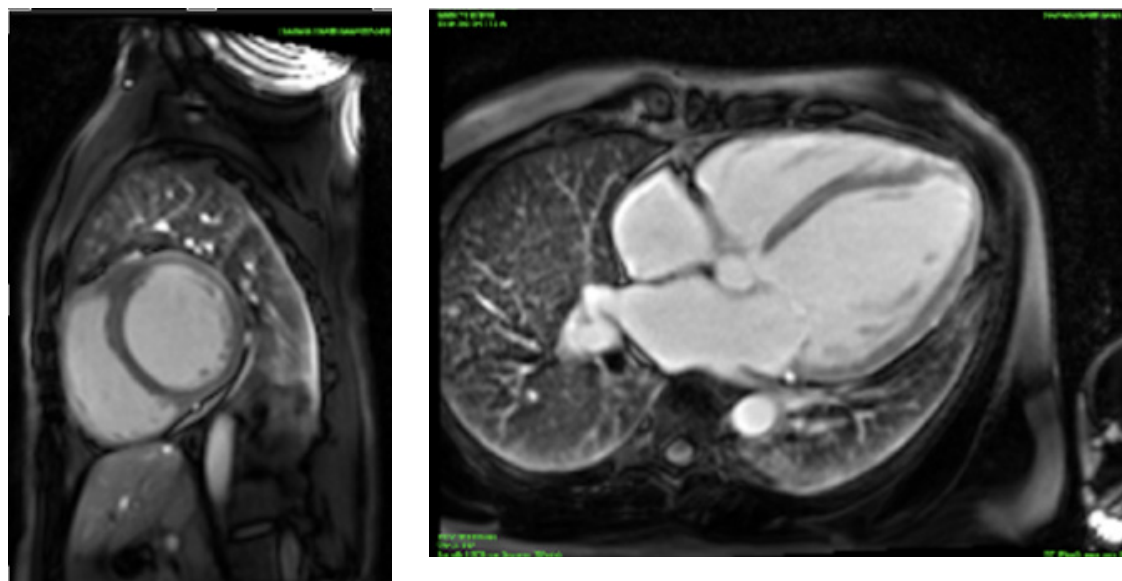
Para investigação etiológica, foi programada inicialmente angiotomografia de coronárias, porém devido a FC elevada, optou-se por cateterismo cardíaco, o qual não mostrou lesões coronarianas obstrutivas significativas. Ressonância magnética do coração (RMC) evidenciou presença de realce tardio mesocárdico nos segmentos septal, inferior e lateral mediobasais, compatível com fibrose miocárdica de padrão não isquêmico, ausência edema, sem alteração no mapa tecidual, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 8% e variação da área fracionada de 19%. A RMC também evidenciou um trombo medindo 1,5 × 1,2 × 0,5 cm aderido ao segmento anteroseptal medial do VE (Figura 1).

O diagnóstico etiológico foi definido como cardiomiopatia dilatada (CMD). O paciente evoluiu com progressão da doença durante internação, dependente de inotrópico e falha de desmame por 3 vezes. Foi listado para transplante cardíaco, permanecendo em INTERMACS 3 em uso de succinato de metoprolol 50 mg 12/12h, losartana 50 mg 12/12h, espironolactona 25 mg, furosemida com transição da forma endovenosa para oral e dobutamina 7,5 mcg/kg/min.

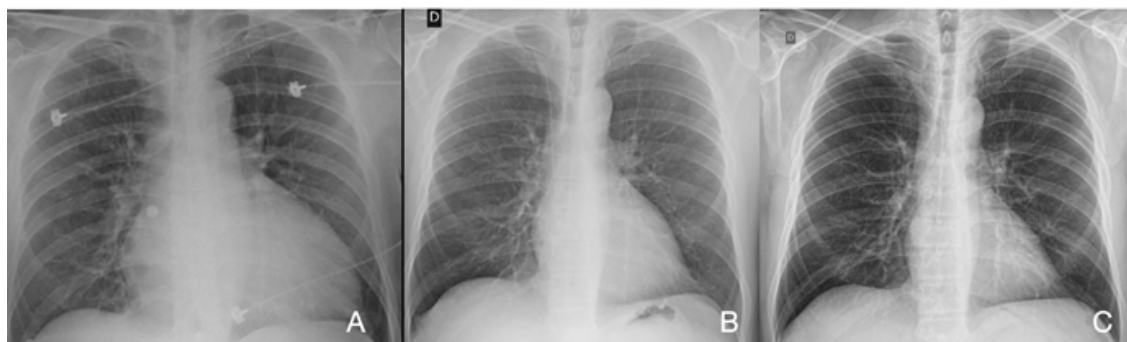
O paciente evoluiu clinicamente bem, sem disfunção secundária de órgãos, realizando fisioterapia diária e reabilitação cardíaca 2 vezes por semana.

Observou-se redução progressiva de área cardíaca em radiografia do tórax (Figura 2). Foi repetido ECOTT 3 meses após, ainda em uso de dobutamina 7,5 mcg/kg/min com diâmetros do VE 56 × 46mm e FEVE de 38%. Foram otimizadas as medicações para IC até a máxima tolerância, e o desmame completo de dobutamina ocorreu após 90 dias de internação.

Novo ECOTT, 1 mês após, sem inotrópico, mostrou diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo de 59 mm e FEVE



**Figura 1** – Ressonância magnética cardíaca evidenciando realce tardio mesocárdico nos segmentos septal, inferior e lateral mediobasais, compatível com fibrose miocárdica de padrão não isquêmico. Fonte: Dados do paciente.



**Figura 2** – Evolução da radiografia torácica. A: Admissão, 1º de junho de 2024; B: Internação em uso de dobutamina, 4 de setembro de 2025; C: Ambulatorial, 12 de fevereiro de 2025. Fonte: Dados do paciente.

de 27%. O paciente estava assintomático e clinicamente estável, atingindo 105% da distância prevista no teste de caminhada de 6 minutos. Recebeu alta hospitalar em 15 de outubro de 2024 em uso de succinato de metoprolol 50 mg 12/12h, dapagliflozina 10 mg, espirolactona 25 mg, captopril 25 mg 8/8h, atorvastatina 20 mg, lipidil 160 mg e marevan 2,5 mg 5 vezes/semana.

O paciente retornou em consulta ambulatorial 15 dias após, sendo realizada a troca de captopril por sacubitril/valsartana após washout. O paciente segue em reabilitação cardíaca 2 vezes por semana, com classe funcional I da New York Heart Association, sem intercorrências. Em uso de succinato de metoprolol 50 mg 12/12h, sacubitril/valsartana 100 mg 12/12h (iniciado ambulatorialmente em outubro de 2024), espirolactona 25 mg/dia e dapagliflozina 10 mg/dia. Foi realizado RMC em 18 de novembro de 2025 com cavidades normais e FEVE de 48%, sem edema ou fibrose e não evidenciado trombo no VE (Figura 3). Foi suspenso o anticoagulante, e o paciente foi inativado na fila de transplante.

O último ECOTT realizado em maio de 2025 evidenciou função biventricular totalmente recuperada e diâmetro de cavidades normais. A Tabela 1 mostra a evolução ecocardiográfica do paciente.

Durante investigação etiológica, foi coletado painel genético para CMD com presença de variante no gene *TTN*, NM\_133378.4:c.98465C>Gip.(Ser32822\*), classificada como provavelmente patogênica pelo Colégio Americano de Genética Médica. Foram realizados aconselhamento genético e rastreamento familiar.

### Definição

O reconhecimento de que a FEVE melhora substancialmente em um subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) tratados com terapias medicamentosas ou dispositivos levou a um intenso interesse em seus resultados e manejo clínico, assim como em compreender como esses pacientes diferem daqueles com respostas mais modestas ou com pouco impacto na FEVE (não respondedores).<sup>4</sup>

O remodelamento ventricular, embora inicialmente compensatório, está relacionado à progressão da disfunção cardíaca se não tratado. Já o RR, com normalização da geometria e função, associa-se a melhor prognóstico e pode ser considerado um desfecho substituto em estudos clínicos.<sup>8</sup> Ferramentas de imagem, biomarcadores circulantes (NT-proBNP e troponina de alta sensibilidade) e critérios clínicos devem ser integrados ao monitoramento da IC, visando intervenções precoces e personalizadas.<sup>2</sup>

A definição de RR, entretanto, ainda não é uniforme. Termos como IC com fração de ejeção (FE) “recuperada” ou “melhorada” são utilizados, mas não há consenso quanto ao incremento mínimo da FE necessário.<sup>8,9</sup> O consenso internacional de 2021 (AHA/ESC/JHFS) propôs o termo “IC com FE melhorada” para pacientes com FE basal  $\leq 40\%$ , aumento  $\geq 10$  pontos percentuais e FE subsequente  $> 40\%$ .<sup>10</sup> Definição semelhante foi publicada pelo JACC em 2020, incluindo a distinção entre recuperação parcial (FE 40% a 50%) e completa ( $> 50\%$ ).<sup>8</sup> Já a diretriz ACC/AHA de 2022 adota apenas FE inicial  $\leq 40\%$  e final  $> 40\%$ , enquanto a europeia de 2021 utiliza FE final  $\geq 50\%$ , sem estabelecer intervalo mínimo entre exames.<sup>3,10</sup>

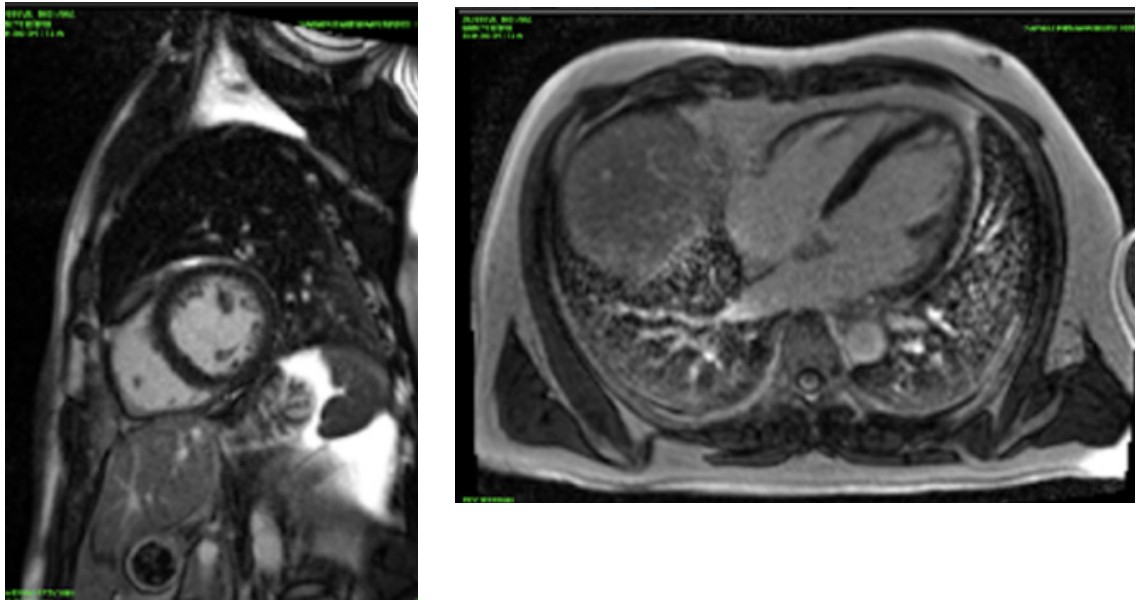
A prevalência de RR está relacionada à etiologia da cardiomiopatia e do critério diagnóstico adotado.<sup>2</sup> Em estudos de ICfEr, varia entre 26% e 46%.<sup>11</sup> Insultos metabólicos, tóxicos e inflamatórios estão entre os principais gatilhos, com destaque para taquicardiomiopatia, síndrome de takotsubo e tireotoxicose, em que a recuperação completa pode atingir 60% a 100% dos casos.<sup>10</sup>

Também observam-se taxas relevantes de RR em cardiomiopatia periparto e miocardite aguda linfocítica. Outro cenário favorável para o RR é quando há suspensão de agentes cardiotoxicos, como álcool e determinados quimioterápicos (antracíclicos, inibidores de tirosina-quinase e anticorpos monoclonais).<sup>2</sup>

### Preditores

O aumento na FEVE geralmente ocorre em resposta ao tratamento medicamentoso e, por vezes, a dispositivos, seguindo as diretrizes estabelecidas.<sup>1</sup>

Artigo de Revisão



**Figura 3** – Ressonância magnética cardíaca evidenciando cavidades de tamanho normal e ausência de fibrose. Fonte: Dados do paciente.

**Tabela 1** – Evolução ecocardiográfica do paciente ao longo do tratamento e acompanhamento

|                          | Evolução ecocardiográfica |                                                 |                                                |                  |                |                |            |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|------------|
|                          | Junho 2024                | 9 setembro 2024 (com dobutamina 7,5 mcg/kg/min) | 23 setembro 2024 (com dobutamina 5 mcg/kg/min) | 24 setembro 2024 | 2 outubro 2024 | Fevereiro 2025 | Maio 2025  |
| FEVE (%)                 | 18                        | 38                                              | 39                                             | 37               | 27             | 43             | 59         |
| Função do VD             | Preservada                | Disfunção discreta                              | Preservada                                     | Preservada       | Preservada     | Preservada     | Preservada |
| DDVE (mm)                | 71                        | 56                                              | 56                                             | 57               | 59             | 55             | 46         |
| AE (mm)                  | 46                        | 42                                              | 38                                             | 36               | 37             | 35             | 34         |
| AEI (mL/m <sup>2</sup> ) | 43                        | 39                                              | 27,6                                           | 26,3             | 27             | 31,8           | 26         |
| IMVE (g/m <sup>2</sup> ) | 166                       | 121,1                                           | 104,6                                          | 116              | 98,4           | 94,6           | 74,6       |
| IM                       | Discreta                  | Mínima                                          | Mínima                                         | Mínima           | Mínima         | Mínima         | Mínima     |

AE: diâmetro do átrio esquerdo; AEI: volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IM: insuficiência mitral; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. Fonte: Dados do paciente.

Embora haja variações na definição de RR entre os estudos, alguns fatores aparecem de forma consistente como preditores de maior chance de recuperação da FE: etiologia não isquêmica, menor tempo de evolução da IC, ausência de realce tardio na RMC, menor grau de remodelamento inicial, sexo feminino, pressão arterial elevada tolerando otimização de medicamentos, função renal preservada e redução dos níveis de BNP durante a terapia farmacológica.<sup>12,13</sup>

O Heart Failure Optimization Study (HF-OPT), conduzido com pacientes com ICFer e FEVE ≤ 35% entre 2017 e

2022, evidenciou que 68% apresentaram recuperação funcional (< 6 meses) e 77% atingiram FEVE > 35% até 1 ano. O uso das terapias recomendadas foi elevado: 97% com betabloqueadores, 94% com inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores de angiotensina/inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina e 62% com antagonistas de mineralocorticoides. No entanto, apenas 9% alcançaram a dose-alvo de todas as três classes, o que se associou significativamente à melhora da FEVE (p = 0,048).<sup>14</sup>

## Genética

A avaliação clínica identifica 30% a 50% dos pacientes com CMD com tendo um parente afetado ou com probabilidade de ser afetado, o que implica uma causa genética. No entanto, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foram encontradas em apenas 20% a 30% dos casos.<sup>15</sup>

Um histórico familiar completo de 3 gerações é sempre recomendado para pacientes com CMD não isquêmica, independentemente da FEVE ou trajetória clínica, na medida em que haja implicações para o prognóstico e a recuperação do paciente, bem como para os descendentes e outros parentes de primeiro grau. É aconselhável que os médicos tenham um baixo limiar para realizar testes genéticos, mesmo entre aqueles com CMD recuperada, pois os resultados podem trazer informações sobre prognósticos, durabilidade da recuperação, risco de recidiva da IC ou morte súbita, risco de arritmias atriais, além de informar o risco de IC para os familiares.<sup>8</sup>

O prognóstico na CMD genética varia conforme o grupo genético acometido, com variantes truncadas no gene da titina (*TTN*) sendo mais propensas a responder favoravelmente à terapia médica orientada por diretrizes e a atingir o status de insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada (ICFEm), enquanto mutações no gene da *LMNA* são menos propensas a responder e conferem alto risco de morte súbita.<sup>8</sup>

Herman et al. publicaram em 2012 que 15% a 25% dos casos de CMD estavam associados a variantes raras de truncamento na *TTN*. A titina é a maior proteína do coração, abrangendo toda a extensão do sarcômero, do disco Z à banda M, e funciona como uma mola molecular que regula a contração.<sup>16</sup>

Em contraste com outras etiologias genéticas conhecidas de CMD, as variantes truncadas em *TTN* são compatíveis com a recuperação após exposição ao tratamento medicamentoso otimizado e à descompressão do dispositivo de assistência ventricular esquerda; no entanto, deve-se enfatizar que a sustentabilidade dessas melhorias não está bem caracterizada.<sup>8</sup>

## Prognóstico

Apesar de seu bom prognóstico, não se considera o RR como uma cura, estando o paciente ainda sob risco de recidiva. Por isso, alguns autores têm adotado termos como remissão e recuperação miocárdica para diferenciar os casos onde o insulto é permanente, com risco de queda da FEVE, daqueles onde se espera uma recuperação sustentada.<sup>16</sup>

A avaliação clínica dos sintomas e o ECG podem identificar pacientes com ICFEm com maior risco de recidiva, com a necessidade de terapia diurética persistente e presença de bloqueio de ramo esquerdo representando subgrupos de maior risco.<sup>17,18</sup> A ausência de realce tardio com gadolínio na RMC é um forte preditor de recuperação e está associada a um melhor prognóstico. Valores elevados de volume extracelular (sugestivos de edema ou fibrose) também podem melhorar a compreensão diagnóstica de cardiomiopatias específicas.<sup>19-24</sup> Um strain longitudinal global absoluto mais elevado (por exemplo > 16%) está associado à estabilidade da FEVE em curto prazo de acompanhamento, e um strain longitudinal global mais elevado, mesmo entre corações dilatados, está associado ao estado de ICFEm.<sup>25,26</sup>

No caso relatado acima, a RMC inicial apresentava um realce tardio mesocárdico nos segmentos septal, inferior e lateral mediobasais, marcando um preditor negativo para o RR, sobre o qual talvez o fator genético associado ao tratamento medicamentoso otimizado tenha se sobressaído. A ressonância após o remodelamento, já sem fibrose e com FEVE recuperada, confirma a melhora clínica. Entretanto a reversão do realce tardio não é o comportamento típico de cicatriz miocárdica verdadeira, e sua observação traz a hipótese de que o substrato poderia ser predominantemente inflamatório ou funcional, e não necessariamente fibrótico. Além disso, evidencia uma zona de incerteza importante na interpretação prognóstica da fibrose, já que sua presença e posterior desaparecimento desafiam a noção tradicional de que o realce tardio representa sempre dano irreversível.

Em última análise, esse achado ressalta que o realce tardio deve ser interpretado à luz do contexto clínico, temporal e terapêutico, e de que, em determinados cenários, o tecido miocárdico pode apresentar uma capacidade de recuperação maior do que se supunha.

Um recente estudo brasileiro identificou preditores de manutenção de longo prazo do RR, sendo eles clínicos (menos sintomas, pressão arterial sistólica mais elevada e não uso de furosema) e ecocardiográficos (maior ganho de FEVE, maior redução do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e maior septo) e que podem contribuir para a compreensão e manejo dessa situação. No entanto, poucas coortes abordam a avaliação genética como preditor na manutenção do RR.<sup>26</sup>

Maiores reduções no NT-proBNP com a terapia neuro-hormonal para IC estão associadas a melhorias na estrutura e função do VE, bem como a melhores resultados clínicos. Um aumento de NT-proBNP em pacientes com ICFEm pode preceder a recidiva da IC. Ainda existem lacunas em relação ao desenvolvimento de coortes iniciais para melhor compreender a história natural da ICFEm, e ensaios clínicos adicionais são necessários para definir quais elementos do tratamento clínico são importantes para manter a remissão clínica, bem como estudos básicos para melhor definir a sua biologia, a fim de desenvolver novos alvos terapêuticos.

## Conclusão

Nas últimas duas décadas, avançamos significativamente na compreensão da biologia, epidemiologia, preditores clínicos e desfechos associados ao RR na IC. Ainda assim, permanece limitado o conhecimento sobre a história natural e os desfechos a longo prazo de pacientes com ICFEm, especialmente quando se considera o componente genético e a grande heterogeneidade fenotípica envolvida.

O caso apresentado neste manuscrito evidencia de forma marcante como o comportamento clínico pode divergir das trajetórias previstas pela literatura. Essa dissociação entre genótipo e fenótipo, embora rara, amplia a discussão sobre a influência das variantes genéticas na resposta terapêutica, estimulando uma reflexão crítica sobre como estratificamos risco, conduzimos o seguimento e interpretamos as respostas ao tratamento.

## Artigo de Revisão

Pesquisas futuras serão fortalecidas pela fenotipagem mais refinada de pacientes, pelo aprofundamento em estudos genômicos e pelo entendimento dos mecanismos que modulam a recuperação estrutural. Avançar nessa direção permitirá não apenas compreender melhor a história natural da ICFeM, mas também identificar quais componentes do tratamento são essenciais para induzir e manter a remissão clínica, assim como definir subgrupos de pacientes com potencial de recuperação inesperada.

Em síntese, o caso relatado ilustra a complexidade crescente do manejo contemporâneo das cardiomiopatias, desafia paradigmas estabelecidos e demonstra o quanto ainda precisamos evoluir para integrar, de maneira precisa, genética, fenótipo e resposta terapêutica na prática clínica.

### Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Betinardi HG; Obtenção de dados: Betinardi HG, Hames RL, Koroishi JHY; Análise e interpretação dos dados: Betinardi HG, Furquim S, Koroishi JHY; Análise estatística: Hames RL; Redação do

manuscrito: Betinardi HG, Furquim S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Bernardi HGB, Furquim S, Koroishi JHY, Pinheiro Junior JA, Martins SK.

### Potencial Conflito de Interesse

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

- Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse Remodelling and Myocardial Recovery in Heart Failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):83-96. doi: 10.1038/nrcardio.2017.139.
- Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL Jr. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7(9):782-94. doi: 10.1016/j.jchf.2019.06.004.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi: 10.1002/ehf.2333.
- Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of Chronic Ventricular Dilation in Patients with End-Stage Cardiomyopathy by Prolonged Mechanical Unloading. *Circulation*. 1995;91(11):2717-20. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2717.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure (STRONG-HF): A Multinational, Open-Label, Randomised, Trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387-413. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial Reverse Remodeling. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(3):172-81. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00247.x.
- Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart Failure with Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(7):e003123. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003123.
- Gulati G, Udelson JE. Heart Failure with Improved Ejection Fraction: Is it Possible to Escape One's Past? *JACC Heart Fail*. 2018;6(9):725-33. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.004.
- Sanchez R, Duncker D, Colley B, Doering M, Gummadi S, Perings C, et al. The Heart Failure Optimization Study (HF-OPT): Rationale and Design. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2023;34(1):52-8. doi: 10.1007/s00399-022-00920-5.
- Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1110186.
- Mann DL, Barger PM, Burkhoff D. Myocardial Recovery and the Failing Heart: Myth, Magic, or Molecular Target? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2465-72. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.062.
- Adamo L, Perry A, Novak E, Makan M, Lindman BR, Mann DL. Abnormal Global Longitudinal Strain Predicts Future Deterioration of Left Ventricular Function in Heart Failure Patients with a Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003788. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003788.
- Sze E, Samad Z, Dunning A, Campbell KB, Loring Z, Atwater BD, et al. Impaired Recovery of Left Ventricular Function in Patients with Cardiomyopathy and Left Bundle Branch Block. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):306-17. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.020.
- Prenner SB, Swat SA, Ng J, Baldrige A, Wilcox JE. Parameters of Repolarization Heterogeneity are Associated with Myocardial Recovery in Acute Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2020;301:147-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.08.048.

19. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-20. doi: 10.1001/jama.2017.10565.
20. Barison A, Aimo A, Ortalda A, Todiere G, Grigoratos C, Passino C, et al. Late Gadolinium Enhancement as a Predictor of Functional Recovery, Need for Defibrillator Implantation and Prognosis in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;250:195-200. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.043.
21. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of Fibrosis with Mortality and Sudden Cardiac Death in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908. doi: 10.1001/jama.2013.1363.
22. Masci PG, Schuurman R, Andrea B, Ripoli A, Coceani M, Chiappino S, et al. Myocardial Fibrosis as a Key Determinant of Left Ventricular Remodeling in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):790-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000438.
23. Youn JC, Hong YJ, Lee HJ, Han K, Shim CY, Hong GR, et al. Contrast-Enhanced T1 Mapping-Based Extracellular Volume Fraction Independently Predicts Clinical Outcome in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Prospective Cohort Study. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3924-33. doi: 10.1007/s00330-017-4817-9.
24. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, et al. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):40-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001.
25. Liu F, Li R, Liu Y, Ma F, Yang H, Yang Q, et al. Left Ventricular Mechanical Dispersion and Its Value in Combination with Global Longitudinal Strain to Predict Reverse Remodeling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(14):e040652. doi: 10.1161/JAHA.124.040652.
26. Furquim SR, Bocchi EA, Lira MTSS, Wanderley MRB Jr, Marchi DC, Maciel PC, et al. Predictors of Sustained Reverse Remodelling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2025;12(3):2190-9. doi: 10.1002/ehf2.15241.

