

CAPÍTULO 1

TERAPIAS EMERGENTES PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Ana Catarina Nunes de Santana

RESUMO

A insuficiência cardíaca avançada (ICA) continua sendo um grande desafio clínico, impulsionando o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Entre as abordagens emergentes, destacam-se as terapias celulares, a engenharia tecidual, os exossomos e a nanotecnologia. As terapias celulares, como o uso de células-tronco mesenquimais e cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes, visam regenerar o tecido miocárdico e restaurar sua função. Ensaios clínicos demonstram melhora na contratilidade cardíaca e na perfusão miocárdica, embora desafios como a baixa retenção celular e a imunogenicidade ainda precisem ser superados. A engenharia tecidual também surge como uma alternativa promissora, utilizando biomateriais e scaffolds tridimensionais para promover a reparação do miocárdio. A bioimpressão 3D de tecidos cardíacos e a diferenciação celular orientada representam avanços significativos na criação de enxertos funcionais. Os exossomos, vesículas extracelulares derivadas de células-tronco, têm ganhado destaque por seu potencial de promover regeneração miocárdica sem os riscos associados ao transplante celular. Eles atuam na modulação da inflamação, na angiogênese e na proteção das células cardíacas contra danos oxidativos. Estudos iniciais indicam que a terapia com exossomos pode melhorar a função ventricular e reduzir a progressão da ICA. A nanotecnologia também representa uma inovação promissora, permitindo a entrega direcionada de fármacos, RNA terapêutico e biomoléculas para células cardíacas. Nanopartículas funcionalizadas podem aumentar a biodisponibilidade dos tratamentos e reduzir efeitos adversos, otimizando a regeneração miocárdica e a proteção celular. Essas terapias emergentes apresentam grande potencial para transformar o tratamento da ICA, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, mais estudos são necessários para garantir sua eficácia e segurança antes da aplicação clínica em larga escala.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapia celular. Células-tronco. Nanotecnologia. Exossomos.

1. INTRODUÇÃO

Globalmente, a insuficiência cardíaca é uma condição que atinge de forma significativa milhares de pessoas – o correspondente a cerca de 64 milhões –, registrando um aumento contínuo em sua prevalência. Esse aumento é, em partes, relacionado ao envelhecimento populacional e a uma maior incidência de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, diabetes e obesidade¹. Além da demanda econômica relevante, com custos de saúde que todos os anos somam bilhões de dólares, a insuficiência cardíaca compromete a qualidade de vida dos pacientes, devido aos sintomas provocados, incluindo dificuldade para respirar (dispneia), cansaço persistente (fadiga) e capacidade reduzida de realizar atividades físicas (intolerância ao exercício), o que contribui uma redução na expectativa de vida^{2,3}.

Nas últimas décadas, a terapia para insuficiência cardíaca evoluiu, em decorrência, principalmente, dos avanços em pesquisas e práticas clínicas. Terapias farmacológicas, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) e diuréticos, serviram como abordagem fundamental para seu tratamento. O objetivo principal desses medicamentos é atenuar os sintomas, diminuir a retenção de líquidos e melhorar a função cardíaca⁴. Além disso, dispositivos implantáveis, como cardioversores desfibriladores implantáveis (CDIs) e terapia de ressincronização cardíaca (TRC), demonstram reduções significativas na mortalidade e nas hospitalizações entre grupos específicos de pacientes^{5,6}.

Reconhecido como principal método de tratamento na insuficiência cardíaca em estágio terminal, o transplante cardíaco é o recurso indicado para pacientes com sintomas persistentes e desempenho cardíaco comprometido. Porém, a limitação de órgãos doados restringe sua implementação⁷. Apesar dos avanços terapêuticos, a insuficiência cardíaca continua a enfrentar obstáculos, sendo necessário reconhecer que – mesmo diante das opções medicamentosas atuais – nem todos os pacientes apresentam as respostas esperadas, o que contribui para a progressão da doença. O gerenciamento de condições médicas pode ser ainda mais complicado por efeitos adversos, intolerâncias a medicamentos e não adesão a regimes medicamentosos complexos⁸.

O aumento contínuo de sua prevalência e as restrições dos tratamentos existentes destacam a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas. As terapias emergentes compreendem uma gama diversificada de métodos inovadores, incluindo agentes farmacológicos avançados, intervenções baseadas em dispositivos, esforços de medicina regenerativa e projetos de medicina de precisão. O principal objetivo dos novos medicamentos é melhorar os resultados do paciente, otimizar a qualidade de vida e atingir de forma mais eficiente os processos subjacentes da insuficiência cardíaca⁸.

2. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFER) VS. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA (ICFEP)

A ICFeR é definida por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 40%, sendo frequentemente associada à função contrátil do músculo cardíaco prejudicada e é mais comumente atribuída a condições como doença cardíaca isquêmica, miocardiopatias ou miocardite. Pacientes com ICFeP, por sua vez, apresentam uma FEVE maior do que 50%. A ICFeP está associada ao relaxamento prejudicado e ao aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, ocorrendo frequentemente no contexto de hipertensão, diabetes ou envelhecimento⁹. Reconhecendo as limitações das classificações de ICFeR e ICFeP, a European Society of Cardiology (ESC) identificou uma terceira categoria, conhecida como insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFeM). A insuficiência cardíaca crônica é caracterizada por sintomas persistentes e de longo prazo. Ela exige tratamento médico contínuo para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente¹⁰.

3. FISIOPATOLOGIA

Entender a fisiopatologia da insuficiência cardíaca é fundamental para um diagnóstico e tratamento eficazes. Ela envolve uma interação complexa de vários fatores, incluindo alterações estruturais, funcionais e neuro-hormonais no coração. Na maioria dos casos de insuficiência cardíaca, há um processo conhecido como remodelação ventricular esquerda. Esse processo envolve alterações no tamanho, formato e estrutura do ventrículo esquerdo, geralmente resultantes de infarto do miocárdio, hipertensão ou sobrecarga crônica de volume. Essas alterações estruturais podem prejudicar a contratilidade e reduzir o volume sistólico¹¹.

A sobrecarga crônica de pressão, assim como na hipertensão, induz a hipertrofia ventricular. Inicialmente, o aumento da espessura das paredes ventriculares compensa uma carga de trabalho aumentada. Porém, pode prejudicar a função diastólica ao longo do tempo e contribuir para a insuficiência cardíaca¹². A disfunção sistólica, caracterizada pela fração de ejeção reduzida, é uma característica da ICFeR, que resulta da contratilidade miocárdica prejudicada, reduzindo a capacidade do coração de ejetar sangue efetivamente durante a sístole. Na ICFeP e, até certo ponto, na ICFeM, a disfunção diastólica é proeminente. Isso envolve relaxamento prejudicado dos ventrículos durante a diástole, levando à redução do enchimento ventricular e ao aumento da pressão. A disfunção diastólica pode resultar de fibrose miocárdica e aumento da rigidez ventricular¹³.

3.1 Ativação neuro-hormonal

Em resposta à redução do débito cardíaco, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é ativado. Isso leva ao aumento dos níveis de angiotensina II e aldosterona, que causam vasoconstrição e retenção de

sódio e água, aumentando a carga de trabalho cardíaca e estimulando a insuficiência cardíaca. A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) é outro mecanismo compensatório. Isso leva ao aumento da frequência cardíaca, contratilidade e vasoconstrição, que são inicialmente benéficos, mas podem se tornar prejudiciais no longo prazo¹⁴. Em resposta ao aumento do estiramento da parede ventricular, o coração libera peptídeos natriuréticos – a exemplo do peptídeo natriurético atrial ou ANP e do peptídeo natriurético tipo B ou BNP. Esses peptídeos têm efeitos diuréticos e vasodilatadores e agem para contrabalançar os efeitos adversos do SRAA e do SNS. Inflamação crônica e estresse oxidativo são frequentemente observados na insuficiência cardíaca. Esses processos podem danificar as células do miocárdio, levar à fibrose e deteriorar ainda mais a função cardíaca¹⁵.

Caracterizada pela produção prejudicada de óxido nítrico e aumento da endotelina-1, a disfunção endotelial é comum na insuficiência cardíaca, contribuindo para a vasoconstrição, o aumento da pós-carga e o comprometimento do fluxo sanguíneo coronário. Nas células, a insuficiência cardíaca envolve alterações no manuseio do cálcio, mudanças na estrutura dos miócitos e nos padrões de expressão gênica. Essas alterações podem levar à disfunção contrátil e à apoptose das células miocárdicas¹⁵.

4. NATUREZA MULTIFATORIAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca não corresponde a uma entidade única de doença. Ela é o resultado comum de várias condições cardíacas e não cardíacas. Essa natureza multifatorial torna o diagnóstico e o tratamento complexos. Doença arterial coronária, infarto do miocárdio e isquemia crônica contribuem para a insuficiência cardíaca, particularmente ICFeR. Cardiomiopatia dilatada, hipertrófica e restritiva podem levar à insuficiência cardíaca, assim como estenose aórtica e regurgitação mitral, que sobrecarregam o coração, e arritmias graves e mal controladas, que são capazes de interromper a função cardíaca normal¹⁶.

A hipertensão crônica pode ocasionar hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica, contribuindo para ICFeP. O diabetes não controlado está associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, devido a alterações microvasculares e macrovasculares, enquanto a obesidade é um fator de risco significativo, já que contribui para a disfunção sistólica e diastólica. Normalmente, a doença renal crônica e a insuficiência cardíaca formam uma relação bidirecional, com uma condição estimulando a outra¹⁷.

Por forçarem a função do ventrículo direito, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a hipertensão pulmonar também contribuem para o desenvolvimento da condição. A redução do transporte de oxigênio, gerada pela anemia grave, é outro fator de risco, por promover pressão adicional ao coração, além do consumo de álcool, a exposição a medicamentos cardiotoxicos e o uso de drogas ilícitas que danificam o miocárdio quando em excesso¹⁸. Componentes genéticos podem estar envolvidos, sendo as mutações genéticas e as predisposições familiares

capazes de aumentar o risco de insuficiência cardíaca, especialmente em cardiomiopatias¹⁷.

5. CENÁRIO ATUAL DE TRATAMENTO

O tratamento da insuficiência cardíaca evoluiu nas últimas décadas, com foco no alívio dos sintomas, na melhoria da qualidade de vida, na redução de hospitalizações e no prolongamento da sobrevivência. As estratégias de tratamento são adaptadas ao tipo e estágio da doença, com uma divisão primária entre ICFeR e ICFeP.

5.1 Intervenções farmacológicas

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são considerados a pedra angular no tratamento da ICFeR. Eles reduziram a produção de angiotensina II, um potente vasoconstritor, e aldosterona, levando à vasodilatação e à diminuição da retenção de sódio e água. Os medicamentos essenciais desta classe incluem enalapril, lisinopril e ramipril. O estudo histórico CONSENSUS observou uma redução significativa da mortalidade do enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca grave¹⁸.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), como losartana e valsartana, por sua vez, são uma alternativa para pacientes intolerantes aos inibidores da ECA. Eles bloqueiam a ação da angiotensina II no nível do receptor e demonstraram eficácia na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Os betabloqueadores, incluindo carvedilol, metoprolol e bisoprolol, surgiram como uma opção terapêutica crítica para a ICFeR. Esses medicamentos antagonizam os efeitos das catecolaminas, reduzindo a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio do miocárdio, ao mesmo tempo que melhoram a contratilidade. O estudo CIBIS-II demonstrou a eficácia do bisoprolol na redução da mortalidade em pacientes com ICFeR¹⁹.

Antagonistas do receptor mineralocorticoide (MRAs), como espironolactona e eplerenona, têm como alvo os receptores de aldosterona, neutralizando seus efeitos de retenção de sódio e água. O estudo RALES destacou os benefícios da espironolactona na redução da mortalidade em ICFeR grave. Combinação de um inibidor de neprilisina (sacubitril) e um BRA (valsartana), sacubitril/valsartana, representa uma terapia inovadora para ICFeR. Ele aumenta os níveis de peptídeo natriurético enquanto bloqueia os efeitos prejudiciais da angiotensina II. O estudo PARADIGM-HF demonstrou resultados superiores com sacubitril/valsartana em comparação com enalapril na redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca¹⁹.

Essenciais para o gerenciamento da sobrecarga de fluidos na insuficiência cardíaca, diuréticos, como furosemida e hidroclorotiazida, promovem a diurese, aliviando os sintomas de congestão. Porém, seu uso no longo prazo pode levar a desequilíbrios eletrolíticos e disfunção renal. A digoxina, por sua vez, continua sendo uma opção em casos selecionados,

particularmente para controle da frequência em pacientes com fibrilação atrial. Ela tem efeitos inotrópicos positivos e pode melhorar os sintomas, mas não afeta significativamente a mortalidade. A ivabradina é um medicamento redutor da frequência cardíaca indicado para pacientes com ICFe que permanecem sintomáticos apesar da terapia médica ideal. Ela inibe a corrente If no nó sinoatrial, reduzindo a frequência cardíaca sem causar efeitos inotrópicos adversos¹⁹.

5.2 Terapias baseadas em dispositivos

Cardioversores desfibriladores implantáveis (CDIs) são indicados para pacientes com ICFe com risco de morte cardíaca súbita, principalmente com histórico de taquicardia ventricular ou fibrilação. Esses dispositivos monitoram o ritmo cardíaco e administram choques quando ocorrem arritmias com risco de vida. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) envolve a implantação de um marcapasso biventricular para sincronizar a contração dos ventrículos do coração, beneficiando pacientes com ICFe com atrasos na condução intraventricular, ao melhorar os sintomas e reduzir a mortalidade. Os dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVADs) são bombas mecânicas implantadas no tórax para aumentar a função de bombeamento do coração. Eles são usados como uma ponte para o transplante ou como terapia de destino em pacientes que não são candidatos ao procedimento²⁰.

5.3 Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é considerado a terapia definitiva para insuficiência cardíaca em estágio terminal, quando tratamentos médicos e baseados em dispositivos não são mais eficazes. No entanto, a escassez de órgãos doadores limita sua disponibilidade²⁰.

5.4 Mudanças no estilo de vida e abordagens não farmacológicas

A restrição de sódio na dieta é um componente crítico do tratamento da insuficiência cardíaca. Limitar a ingestão de sódio ajuda a reduzir a retenção de líquidos e a congestão, aliviando os sintomas. A restrição de líquidos é frequentemente recomendada para controlar a sobrecarga de líquidos na insuficiência cardíaca avançada. Os pacientes são aconselhados a monitorar cuidadosamente a ingestão diária de líquidos. Para pacientes obesos com insuficiência cardíaca, o controle do peso e as mudanças no estilo de vida são necessários. Alcançar e manter um peso corporal saudável pode melhorar a função cardíaca e reduzir os sintomas¹⁶.

Exercícios regulares sob a supervisão de um profissional de saúde são essenciais no tratamento da insuficiência cardíaca. Os exercícios podem melhorar a aptidão cardiovascular, a força muscular e a qualidade de vida geral. A cessação do tabagismo é outro ponto relevante, pois o uso do tabaco agrava a insuficiência cardíaca e aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Para pacientes com insuficiência cardíaca relacionada ao

álcool, a restrição ou abstinência de álcool previne mais danos ao miocárdio¹⁷.

5.5 Limitações das terapias atuais

Muitos medicamentos e terapias baseadas em dispositivos demonstraram benefícios na ICFeR, mas têm eficácia limitada na ICFeP, para a qual não há atualmente nenhuma terapia modificadora da doença. Medicamentos como inibidores da ECA e betabloqueadores podem causar efeitos colaterais, incluindo hipotensão, disfunção renal e hipercalemia, exigindo monitoramento cuidadoso. Alguns pacientes podem desenvolver tolerância ou resistência a medicamentos ao longo do tempo, necessitando de ajustes de dosagem ou adição de terapias alternativas. Terapias baseadas em dispositivos, como LVADs e CDIs, apresentam riscos de complicações, incluindo infecções, sangramento e mau funcionamento do dispositivo. O acesso a tratamentos avançados, como transplante cardíaco e LVADs, também é limitado pela disponibilidade de órgãos doadores e custos. O gerenciamento bem-sucedido da insuficiência cardíaca depende muito da adesão do paciente a regimes complexos de medicamentos, mudanças no estilo de vida e consultas de acompanhamento, o que pode ser desafiador²⁰.

6. NECESSIDADE CONTÍNUA DE INOVAÇÃO

Avanços na medicina de precisão podem levar a terapias personalizadas com base no perfil genético, molecular e clínico de um indivíduo. Essa abordagem pode otimizar a eficácia do tratamento, minimizando os efeitos colaterais. A busca por novos agentes farmacológicos continua, com pesquisas em andamento sobre medicamentos que visam vias moleculares específicas envolvidas na fisiopatologia da insuficiência cardíaca²¹. As abordagens baseadas em biomarcadores visam identificar a insuficiência cardíaca mais cedo, permitindo intervenção oportuna e estratificação de risco. Biomarcadores promissores incluem galectina-3, ST2 solúvel e troponinas de alta sensibilidade²².

Tecnologias, como telemedicina e monitoramento remoto, podem melhorar o gerenciamento da insuficiência cardíaca, facilitando a coleta de dados do paciente em tempo real, rastreando a adesão à medicação e a intervenção precoce para aumento dos sintomas. Terapias regenerativas, como terapias com células-tronco e baseadas em genes, prometem reparar o miocárdio danificado e restaurar a função cardíaca. Dispositivos avançados de suporte mecânico visam melhorar a durabilidade, portabilidade e segurança de dispositivos como LVADs, tornando-os acessíveis a uma gama mais ampla de pacientes. Algoritmos de inteligência artificial e aprendizado de máquina estão sendo desenvolvidos para avaliar a progressão da insuficiência cardíaca, otimizar regimes de medicação e auxiliar em planos de tratamento personalizados²¹.

7. ESTRATÉGIAS EMERGENTES DE TRATAMENTO INTERDISCIPLINAR

A intersecção multidisciplinar facilita a exploração de novas formas de tratar a insuficiência cardíaca.

7.1 Células-tronco

O uso de células-tronco para estimular a cura do miocárdio é considerado uma nova abordagem para o tratamento da insuficiência cardíaca. Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), células-tronco embrionárias (ESCs) e células miogênicas do músculo esquelético têm sido extensivamente pesquisadas para o tratamento de doenças cardíacas, com o objetivo de reparar o coração no nível celular. Entre elas, as iPSCs e as ESCs são candidatas para regeneração miocárdica devido à sua capacidade de autorrenovação e seu potencial de se diferenciar em vários tipos de células, a exemplo dos cardiomiócitos²⁴. Cardiomiócitos derivados de iPSCs apresentam as propriedades práticas de cardiomiócitos, como contratilidade, batimento espontâneo e expressão de canal iônico. A expectativa é que o transplante de cardiomiócitos derivados de iPSCs melhore a função cardíaca por meio da contribuição mecanicista para a contração cardíaca e efeitos tróficos. A viabilidade de reparar o coração lesionado por transplante de cardiomiócitos derivados de iPSCs foi demonstrada em modelos animais²⁵.

O relato do primeiro transplante clínico de células progenitoras cardíacas derivadas de ESCs humanas relatou que paciente apresentou melhora significativa na função cardíaca três meses após o procedimento, demonstrando a viabilidade do transplante de células progenitoras cardíacas derivadas de ESCs humanas para o tratamento de insuficiência cardíaca isquêmica²⁶. Considerando as semelhanças entre cardiomiócitos derivados de ESCs humanas e cardiomiócitos derivados de iPSCs, a plataforma desenvolvida usando ESCs humanas também deve ser aplicável a iPSCs humanas²⁷.

Tem se observado um interesse crescente sobre o potencial das células miogênicas do músculo esquelético para tratar pacientes com insuficiência cardíaca. As células miogênicas do músculo esquelético são derivadas de células progenitoras do músculo esquelético e têm capacidade regenerativa. Elas podem ser transplantadas para um coração comprometido com o objetivo de reduzir o reparo antagonista ventricular, diminuir a fibrose intersticial e aumentar a função cardíaca. O acompanhamento de pacientes transplantados com células miogênicas do músculo esquelético mostrou uma melhora gradual nos sintomas clínicos e na função cardíaca, e uma diminuição na incidência de insuficiência cardíaca²⁸.

Mecanismos parácrinos desempenham um papel importante na terapia celular. Células estromais mesenquimais de diferentes fontes – ou seja, tecido adiposo, medula óssea – e células estromais cardíacas podem secretar substâncias biologicamente ativas, incluindo citocinas, vesículas extracelulares, entre outras, que desempenham o papel terapêutico no

coração lesionado. Porém, mais dados clínicos são necessários para dar suporte aos tratamentos baseados em células-tronco para insuficiência cardíaca, e o tipo de célula e dosagem ideais para terapia com células-tronco precisam ser melhor definidos²⁴.

7.2 Exossomos

Exossomos são nanovesículas comuns ligadas à membrana contendo várias biomoléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Além de conterem uma variedade de complexos de proteínas associados à membrana, eles apresentam heterogeneidade molecular pronunciada e são criados por brotamento nas membranas plasmática e endossomal. Os exossomos são secretados extracelularmente pelas células, são absorvidos pelas células-alvo, fornecem informações biológicas às células-alvo e regulam as vias de sinalização²⁹. Os exossomos desempenham um papel fundamental na fisiopatologia das doenças cardiovasculares. Todos os principais tipos de células cardíacas, incluindo cardiomiócitos, células endoteliais e fibroblastos, liberam exossomos que modulam as funções celulares, atuando como mediadores de mensagens entre as células³⁰.

Estudos demonstraram que as células-tronco exercem efeitos terapêuticos por meio da função parácrina dos exossomos e demonstram a função terapêutica única dos exossomos^{31,32}. Os exossomos e sua carga fundamentam o mecanismo de ação dos cardiomiócitos derivados de iPSCs no resgate de cardiomiócitos danificados contra apoptose, necrose, inflamação, remodelação e fibrose no miocárdio infartado, fornecendo insights sobre o potencial terapêutico dos exossomos endógenos derivados de seus próprios derivados de iPSC³³. Durante a lesão cardíaca, os exossomos podem ser introduzidos exogenamente para promover o reparo do miocárdio por meio de seus efeitos antiapoptóticos, pró-angiogênicos e proliferativos para atingir o tratamento individualizado. Devido à sua membrana bicamada e tamanho em nanoescala, os exossomos protegem seus portadores da fixação do complemento ou da depuração ou dano de macrófagos, prolongando assim sua meia-vida circulante e aumentando sua atividade biológica. Assim, os exossomos podem ser usados como vesículas de administração de medicamentos para o tratamento de insuficiência cardíaca³⁴.

Os exossomos também podem atingir seletivamente tipos específicos de células e têm o potencial de fornecer medicina de precisão para insuficiência cardíaca³⁵. Foi descoberto que a distribuição de exossomos terapêuticos subsequentes no coração foi melhorada com sucesso e eficácia pelo pré-bloqueio da endocitose de exossomos por macrófagos. A estratégia estabelecida de entrega de exossomos em duas etapas – primeiro, bloqueando a captação de exossomos, seguida pela entrega de exossomos terapêuticos – será um método promissor para terapia direcionada. No geral, os exossomos superam a toxicidade potencial, imunogenicidade e incapacidade de penetrar barreiras de transportadores artificiais de fármacos

para direcionar a entrega das substâncias a tecidos específicos do coração, oferecendo uma nova estratégia para o tratamento preciso de pacientes com insuficiência cardíaca³⁶.

7.3 Biomateriais

Os biomateriais oferecem uma possibilidade de prevenir e tratar a insuficiência cardíaca após o infarto do miocárdio, e, com isso, estratégias de engenharia de tecidos usando biomateriais têm sido exploradas. O objetivo da engenharia de tecidos é mitigar a escassez crítica de órgãos doadores, por meio da fabricação *in vitro* de estruturas biológicas funcionais. A engenharia de tecidos clássica tem sido utilizada no tratamento de várias doenças, substituindo tecidos ou órgãos que foram comprometidos³⁷. Para o miocárdio, o remendo cardíaco é um bloco de tecido vivo projetado em laboratório para funcionar o mais próximo possível do tecido miocárdico natural. Os remendos cardíacos feitos de biomateriais são usados para substituir o miocárdio ventricular nativo doente ou danificado, mostrando bons resultados em modelos animais³⁸.

Os remendos cardíacos demonstram potencial para interromper o aumento e a remodelação do músculo cardíaco comprometido, melhorar a função cardíaca e prevenir a insuficiência cardíaca causada por danos ao músculo cardíaco³⁸. Os andaimes de biomateriais injetáveis também são uma nova estratégia para a engenharia de tecidos biológicos, visando promover a regeneração endógena do coração. Os andaimes injetáveis são entregues por meio de cateteres, permitindo que o material seja direcionado diretamente ao local da lesão, no interior do coração³⁹.

Inicialmente, os andaimes de biomateriais injetáveis transportavam células para entrega ao músculo cardíaco comprometido, de forma semelhante aos adesivos cardíacos. Agora foi descoberto que parte do próprio biomaterial tem um papel na prevenção da remodelação ventricular esquerda. Além das células, os materiais injetáveis podem ser usados para entregar outros agentes terapêuticos, como fatores de crescimento e genes para melhorar ainda mais a função cardíaca e a sobrevivência celular³⁹. A bioimpressão 3D é uma técnica promissora para a engenharia de tecidos cardíacos devido à sua capacidade de imprimir estruturas heterogêneas e fazer uso total de conquistas avançadas nos campos de engenharia de células e materiais⁴⁰.

Muitas estruturas intrincadas foram recentemente bioimpressas por impressão que imita o coração anatômico macroscópico. Uma válvula cardíaca de três folhetos, um coração de colágeno em escala neonatal e um modelo de ventrículo cardíaco humano são modelos do que foi impresso até o momento. Considera-se que o uso da bioimpressão 3D na engenharia de tecidos cardíacos oferece novas estratégias para o reparo de defeitos cardíacos⁴¹. Os biomateriais podem reparar o miocárdio danificado e, até certo ponto, interromper a progressão da insuficiência cardíaca após o infarto do miocárdio, superando as limitações do tratamento convencional³⁷.

7.4 Nanotecnologia

Campo multidisciplinar, emergente e dinâmico, que envolve estruturas atômicas e moleculares que exibem propriedades mecânicas, elétricas, catalíticas, térmicas, magnéticas e de imagem únicas, a nanotecnologia tem sido ultimamente uma das áreas mais promissoras da Cardiologia, devido as suas vantagens únicas no diagnóstico e tratamento de doenças⁴². As nanopartículas direcionadas são projetadas para se ligar especificamente à proteína selecionada, anexar-se ao biomarcador escolhido e detectar o início da insuficiência cardíaca em um estágio muito inicial com sensibilidade e precisão. Isso aumenta as chances de tratamento bem-sucedido e uma cura potencial, resultando em um melhor prognóstico⁴³.

A nanotecnologia permite a entrega eficaz de biomoléculas específicas a um local alvo sem expor células saudáveis e a capacidade de entregar moléculas terapêuticas a tecidos doentes específicos por meio de barreiras difíceis. Foi demonstrado que a administração do gene adenoviral S100A1 normalizou a expressão da proteína S100A1 em um modelo de rato pós-infarto de insuficiência cardíaca e reverteu a disfunção contrátil do miocárdio falho in vitro e in vivo. A transferência de genes via nanotecnologia para restaurar os níveis de proteína S100A1 no miocárdio falho pode ser uma nova estratégia terapêutica para o tratamento de insuficiência cardíaca⁴⁴. Em experimentos com animais, foi descoberto que os cardiomiócitos são capazes de internalizar e transportar nanomateriais para a região perinuclear e que esse processo não é tóxico. Além disso, os ensaios demonstram a viabilidade da administração de material farmacêutico, proteico e genético baseado em nanotecnologia para o miocárdio falho, fornecendo uma base para a nanotecnologia no tratamento de insuficiência cardíaca⁴⁵.

A nanotecnologia, portanto, terá um impacto profundo no tratamento da insuficiência cardíaca. A administração direcionada de fármacos encapsulados em nanopartículas contornará muitas das limitações das terapias convencionais, aumentando a concentração de fármacos eficazes no local de ação pretendido e reduzindo doses sistêmicas e efeitos colaterais adversos. No entanto, a biocompatibilidade, toxicidade e direcionamento de tecido-órgão de nanotransportadores ainda são desafios a serem resolvidos⁴⁶.

8. TERAPIAS COM BASE NAS CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DO PACIENTE

A variabilidade genética em resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca também é considerada e, nesse caso, as informações genéticas podem complementar os dados clínicos convencionais, visando adaptar a terapia de acordo com as necessidades individuais do paciente com o objetivo, em última análise, melhorar os resultados. O surgimento de novos medicamentos eficazes para insuficiência cardíaca destacou a crescente

importância da fenotipagem do paciente, pois certos indivíduos podem ser incapazes de tolerar determinados medicamentos⁴⁷.

Pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca apresentam uma ampla gama de variações em termos de congestão, estado hemodinâmico e função renal. Portanto, parece racional adaptar ou priorizar medicamentos com base em perfis individuais, garantindo que cada paciente receba todas as vantagens da terapia médica orientada por diretrizes (GDMT)⁴⁷.

- **Pacientes com IC com insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e pressão arterial normal** – a frequência ventricular de repouso ideal para pacientes com insuficiência cardíaca e fibrilação atrial ainda não foi estabelecida, mas está potencialmente dentro da faixa de 60 a 80 batimentos por minuto (bpm). A anticoagulação é recomendada para todos os pacientes com fibrilação atrial, a menos que os riscos superem os benefícios ou haja contraindicações específicas para esses medicamentos⁴⁷.
- **Pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica** – a doença renal crônica, caracterizada por uma taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m², afeta aproximadamente 4,5% da população em geral, mas pode acometer até 50% dos indivíduos com insuficiência cardíaca. A doença renal crônica representa o dobro do risco de mortalidade geral, tornando-a um indicador prognóstico mais poderoso do que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Durante a progressão da insuficiência cardíaca, podem surgir alterações dinâmicas na taxa de filtração glomerular, necessitando de consideração cuidadosa ao interpretar suas implicações. Os betabloqueadores podem ser administrados com segurança a pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada tão baixa quanto 30 mL/min/1,73 m², oferecendo uma vantagem distinta relacionada à redução da mortalidade. Estudos demonstraram a eficácia e a segurança da dapagliflozina e da empagliflozina na melhora dos resultados cardiovasculares e renais em pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada maior do que 20-25 mL/min/1,73 m²⁴⁷.

9. TERAPIAS COMPLEMENTARES E ADJUNTAS E O PAPEL DOS PROGRAMAS DE REABILITAÇÃO BASEADOS EM EXERCÍCIOS

Pacientes com insuficiência cardíaca sofrem reduções significativas em sua capacidade de se exercitar, levando a impactos negativos em seu desempenho de atividades diárias, qualidade de vida relacionada à saúde e, finalmente, suas taxas de hospitalização e mortalidade. No caso de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, o treinamento físico é reconhecido como um complemento valioso para um programa de gerenciamento baseado em evidências. Ele tem o potencial de trazer mudanças benéficas em vários aspectos, como VO₂ máximo, função hemodinâmica central, função do

sistema nervoso autônomo, função vascular e muscular periférica e capacidade de exercício. Essas adaptações contribuem para um efeito de treinamento, permitindo que os indivíduos atinjam cargas de trabalho de pico mais altas em uma frequência cardíaca mais baixa durante o esforço submáximo⁴⁸.

O treinamento físico não parece aumentar o débito cardíaco durante o exercício submáximo em indivíduos com insuficiência cardíaca. No entanto, há efeitos observados do treinamento, como um atraso em atingir o limiar ventilatório – uma medida consistente de aptidão cardiovascular – e de alcançá-lo em um nível mais alto de consumo de oxigênio (VO₂). A pressão da artéria pulmonar, a pressão capilar pulmonar e a resistência vascular sistêmica permanecem inalteradas após o treinamento, tanto em repouso quanto durante o exercício. Em relação à função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com disfunção sistólica, o treinamento físico mostrou uma redução significativa no estresse da parede diastólica do VE em taxas de trabalho mais baixas (50% do pico de VO₂)⁴⁹.

10. INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS E SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca precisam da implementação de medidas dietéticas, incluindo a limitação da ingestão de sódio e o cultivo de padrões alimentares saudáveis, para aliviar os sintomas e controlar efetivamente sua condição de longo prazo, pois frequentemente apresentam comorbidades como obesidade, diabetes e doença renal crônica. Consequentemente, eles podem ter uma ingestão inadequada de micronutrientes essenciais, incluindo minerais e vitaminas, devido a restrições alimentares impostas ao consumo de sódio e líquidos. Pesquisas demonstraram que os ácidos graxos ômega-3 reduzem a probabilidade de morte súbita resultante de arritmias cardíacas, assim como as taxas gerais de mortalidade em indivíduos diagnosticados com doença cardíaca coronária⁴⁹.

Além disso, os ácidos graxos ômega-3 são utilizados no tratamento de hiperlipidemia e hipertensão. Semente de linhaça e nozes, por exemplo, são fontes ricas desse ácido graxo. Incorporar ácidos graxos ômega-3 na dieta por meio da alimentação é a abordagem ideal, pois os alimentos naturalmente contêm compostos benéficos adicionais. Nesse caso, o peixe, abundante em arginina, glutamina e selênio, é uma opção alimentar capaz de fornecer vantagens para a saúde cardiovascular e os vasos sanguíneos⁴⁹.

11. PAPEL DA ACUPUNTURA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A acupuntura, uma terapia convencional dentro da Medicina Tradicional Chinesa, demonstrou impactos favoráveis no sistema cardiovascular por meio de uma via neuro-humoral referida como via de circuito longo. A utilização da acupuntura em combinação com medicamentos para insuficiência cardíaca congestiva é capaz de aumentar a eficácia do tratamento. Isso é comprovado por evidências da ecocardiografia Doppler

colorida, alterações nos níveis de nitrogênio ureico e creatinina no sangue, assim como testes de tolerância ao exercício. Evidências de ensaios clínicos envolvendo seres humanos têm consistentemente observado que a acupuntura pode induzir efeitos notáveis no sistema cardiovascular e servir como uma opção de tratamento eficaz para vários distúrbios cardiovasculares⁴⁹.

REFERÊNCIAS

1. Zaree A, Dev S, Yaseen Khan I, et al. Cardiac rehabilitation in the modern era: optimizing recovery and reducing recurrence. *Cureus*. 2023;15:46006.
2. Chaudhary M, Dev S, Kumari A, et al. Holistic approaches to arrhythmia management: combining medication, ablation, and device interventions. *Cureus*. 2023;15:45958.
3. Zakir M, Ahuja N, Surksha M, et al. Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. *Cureus*. 2023;15:45835.
4. Sachdeva P, Kaur K, Fatima S, et al. Advancements in myocardial infarction management: exploring novel approaches and strategies. *Cureus*. 2023;15:45578.
5. Mohamad T, Jyotsna F, Farooq U, et al. Individualizing medicinal therapy post heart stent implantation: tailoring for patient factors. *Cureus*. 2023;15:e43977.
6. Jyotsna F, Ahmed A, Kumar K, et al. Exploring the complex connection between diabetes and cardiovascular disease: analyzing approaches to mitigate cardiovascular risk in patients with diabetes. *Cureus*. 2023;15:e43882.
7. Jyotsna F, Mahfooz K, Sohail H, et al. Deciphering the dilemma: anticoagulation for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cureus*. 2023;15:e43279.
8. Jyotsna F, Mahfooz K, Patel T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of finerenone therapy in patients with cardiovascular and chronic kidney diseases in type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2023;15:e41746.
9. Rogers C, Bush N. Heart failure: Pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. *Nurs Clin North Am*. 2015;50:787-99.

10. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, et al. Managing atrial fibrillation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:HAE0000000000000078.
11. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:553-76.
12. King-Dailey K, Frazier S, Bressler S, King-Wilson J. The role of nurse practitioners in the management of heart failure patients and programs. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:1945-56.
13. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1315-41.
14. Okumura T, Sawamura A, Murohara T. Palliative and end-of-life care for heart failure patients in an aging society. *Korean J Intern Med*. 2018;33:1039-49.
15. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk profiles in heart failure: baseline, residual, worsening, and advanced heart failure risk. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e007132.
16. Mitter SS, Pinney SP. Advances in the management of acute decompensated heart failure. *Med Clin North Am*. 2020;104:601-14.
17. Tompkins R, Romfh A. General principles of heart failure management in adult congenital heart disease. *Heart Fail Rev*. 2020;25:555-67.
18. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:237-48.
19. Lee C, Beleznaï T, Hassan S, Rawat A, Douglas H, Kanagala P, Sankaranarayanan R. Ambulatory management of acute decompensation in heart failure. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:40-5.
20. Heckman GA, Shamji AK, Ladha R, et al. Heart failure management in nursing homes: a scoping literature review. *Can J Cardiol*. 2018;34:871-80.

21. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:286-97.
22. Antohi EL, Ambrosy AP, Collins SP, et al. Therapeutic advances in the management of acute decompensated heart failure. *Am J Ther.* 2019;26:e222-33.
23. Mechler K, Liantonio J. Palliative care approach to chronic diseases: end stages of heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, liver failure, and renal failure. *Prim Care.* 2019;46:415-32.
24. Rikhtegar R, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:304–13.
25. Zimmermann W-H, et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat Med.* 2006;12(4):452–8.
26. Menasche P, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *Eur Heart J.* 2015;36(30):2011–7.
27. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later: For cardiac applications. *Circ Res.* 2017;120(12):1958–68.
28. Hagege AA, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation.* 2006;114(1):1108–13.
29. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem.* 2019;88:487–514.
30. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:67–83.
31. Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC-derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. *Circ Res.* 2017;120(2):407–17.
32. Gao L, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Sci Trans Med.* 2020.
33. Yang PC. Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived exosomes for precision medicine in heart failure. *Circ Res.* 2018;122(5):661–3.
34. de Abreu RC, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):685–97.

35. Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):389–99.
36. Wan Z, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. *Theranostics*. 2020;10(1):218–30.
37. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: toward a new era of medicine. *Annu Rev Med*. 2017;68:29–40.
38. Querdel E, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner. *Circulation*. 2021;143(20):1991–2006.
39. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(8):884–98.
40. Wang Z, et al. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics*. 2021;11(16):7948–69.
41. Lee A, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*. 2019;365(6452):482–7.
42. Hajipour MJ, et al. Nanoscale technologies for prevention and treatment of heart failure: challenges and opportunities. *Chem Rev*. 2019;119(21):11352–90.
43. Aslan K, Grell TA. Rapid and sensitive detection of troponin I in human whole blood samples by using silver nanoparticle films and microwave heating. *Clin Chem*. 2011;57(5):746–52.
44. Most P, et al. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. *J Clin Invest*. 2004;114(11):1550–63.
45. Ruiz-Esparza GU, et al. A specifically designed nanoconstruct associates, internalizes, traffics in cardiovascular cells, and accumulates in failing myocardium: a new strategy for heart failure diagnostics and therapeutics. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):169–78.
46. Nabofa WEE, et al. Cardioprotective effects of curcumin in based poly lactic acid nanoparticle on myocardial infarction in guinea pigs. *Sci Rep*. 2018.
47. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a

position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584-603.

48. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation.* 2001;104:1694-740.

49. Kuehneman T, Gregory M, de Waal D, Davidson P, Frickel R, King C, et al. Academy of nutrition and dietetics evidence-based practice guideline for the management of heart failure in adults. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118:2331-45.