

CAPÍTULO 6

ARTIGO DE REVISÃO

TERAPIAS EMERGENTES E ESTRATÉGIAS DE MANEJO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Autor Principal

Simone Silva Savero

Coautores

Israel Lemos Barcelos Neto

Felipe Pereira dos Santos

Marcos Vinicius de Souza Martins

João Vitor de Lima Martins

Ernane Oliveira Rodrigues

Luís Felipe Lopes Corrêa

Glauber Sousa Mendes Mota

Camila Guerreiro Bentes

Resumo A insuficiência cardíaca avançada (ICA) permanece como um dos maiores e mais complexos desafios da prática clínica contemporânea, atuando como um fator contínuo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas disruptivas. No cenário das abordagens emergentes, ganham destaque as terapias baseadas em biologia celular, a engenharia de tecidos, o uso de exossomos e as aplicações da nanotecnologia. As terapias celulares, que utilizam desde células-tronco mesenquimais até cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes, têm como objetivo central a regeneração do tecido miocárdico lesionado e a restauração da função mecânica e elétrica do órgão. Embora ensaios clínicos demonstrem melhorias na contratilidade e na perfusão miocárdica, barreiras como a baixa taxa de retenção das células transplantadas e a imunogenicidade ainda representam desafios a serem superados pela ciência. A engenharia tecidual apresenta-se como uma alternativa robusta, empregando biomateriais e suportes (*scaffolds*) tridimensionais para facilitar a reparação do coração. Avanços como a bioimpressão 3D de tecidos e a diferenciação celular orientada são marcos na criação de enxertos funcionais. Os exossomos, vesículas extracelulares, destacam-se por promover a regeneração sem os riscos intrínsecos ao transplante de células vivas, atuando na modulação inflamatória e na proteção contra danos oxidativos. Paralelamente, a nanotecnologia inova ao permitir a entrega direcionada de fármacos e moléculas, aumentando a biodisponibilidade e reduzindo efeitos adversos. Esta revisão detalha como essas tecnologias prometem transformar o prognóstico da ICA, ressaltando a necessidade de validação clínica para garantir eficácia e segurança.

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

1. INTRODUÇÃO: O DESAFIO GLOBAL DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida mundialmente como uma condição de saúde pública crítica, afetando de forma significativa aproximadamente 64 milhões de pessoas em todo o planeta. Observa-se uma tendência de crescimento contínuo em sua prevalência, fenômeno que se explica, em sua maioria, pelo envelhecimento progressivo da população global e pela incidência cada vez maior de fatores de risco cardiovascular, tais como a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus e a obesidade.

Além de representar uma carga econômica imensa para os sistemas de saúde — com custos anuais que alcançam a casa dos bilhões de dólares —, a insuficiência cardíaca deteriora profundamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O quadro clínico é marcado por sintomas limitantes, como a dispneia (dificuldade respiratória), a fadiga persistente e uma redução drástica na capacidade de realizar atividades físicas cotidianas, o que invariavelmente leva a uma diminuição na expectativa de vida.

Nas últimas décadas, o tratamento da IC passou por transformações profundas devido aos avanços em pesquisas clínicas. Terapias farmacológicas clássicas, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) e diuréticos, formaram a base do tratamento tradicional, visando o alívio sintomático e a melhora funcional. O uso de dispositivos implantáveis, como o cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), trouxe benefícios adicionais em termos de redução de mortalidade e hospitalização.

Para os casos de estágio terminal, o transplante cardíaco é considerado a intervenção definitiva. No entanto, a implementação desta estratégia é severamente limitada pela escassez de órgãos para doação. Apesar dessas opções, muitos pacientes não respondem adequadamente ou sofrem com efeitos colaterais e regimes de tratamento complexos. Assim, surge a necessidade urgente de novas estratégias que incluam medicina regenerativa, medicina de precisão e intervenções tecnológicas avançadas para otimizar os resultados e a qualidade de vida.

2. ESTRATIFICAÇÃO CLÍNICA: ICFER, ICFEP E A TRANSIÇÃO INTERMEDIÁRIA

A compreensão moderna da insuficiência cardíaca exige uma distinção precisa entre seus diferentes fenótipos clínicos, baseando-se principalmente na função mecânica do ventrículo esquerdo.

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é caracterizada por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) inferior a 40%. Este fenótipo está frequentemente associado a uma falha na capacidade contrátil do músculo

cardíaco, sendo comumente causada por doença cardíaca isquêmica, miocardiopatias ou processos inflamatórios como a miocardite.

Em contrapartida, os pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) apresentam uma FEVE igual ou superior a 50%. Nestes casos, o problema central não é a sístole, mas sim a diástole: o ventrículo esquerdo apresenta um relaxamento prejudicado e uma rigidez aumentada, dificultando o enchimento sanguíneo adequado. Este quadro ocorre tipicamente em contextos de envelhecimento, hipertensão e diabetes.

Reconhecendo as limitações dessas duas categorias polares, a *European Society of Cardiology* (ESC) definiu uma terceira via: a insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEm), que engloba pacientes em uma zona de transição clínica. Todas essas formas de insuficiência cardíaca crônica demandam um manejo médico rigoroso e contínuo para evitar a progressão da doença e manter a estabilidade hemodinâmica do paciente.

3. FISIOPATOLOGIA: DA ARQUITETURA VENTRICULAR AO CONTROLE NEURO-HORMONAL

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é um campo de interação complexa entre fatores estruturais, funcionais e moleculares.

3.1 Remodelamento ventricular e disfunção mecânica

O processo central da doença é o remodelamento ventricular esquerdo, que consiste em mudanças graduais no tamanho, no formato e na estrutura da câmara cardíaca. Essas alterações resultam frequentemente de agressões como o infarto do miocárdio ou a sobrecarga crônica de pressão e volume, o que acaba por prejudicar a contratilidade e reduzir o volume sistólico ejetado.

Na hipertensão crônica, a sobrecarga de pressão induz a hipertrofia ventricular. Inicialmente, o aumento da espessura da parede do ventrículo serve como uma resposta compensatória para suportar a carga de trabalho elevada. No entanto, com o passar do tempo, essa resposta torna-se mal adaptativa, levando à rigidez, fibrose miocárdica e disfunção diastólica, características marcantes da ICFEp e ICFEm.

3.2 O papel dos sistemas de compensação neuro-hormonal

Em resposta à queda do débito cardíaco, o organismo ativa mecanismos compensatórios que, embora úteis a curto prazo, são deletérios no longo prazo. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é mobilizado, elevando os níveis de angiotensina II e aldosterona, o que causa vasoconstrição periférica e retenção de sódio e água. Essa resposta aumenta a carga sobre o coração, alimentando o ciclo da insuficiência cardíaca.

Simultaneamente, o sistema nervoso simpático (SNS) é ativado, aumentando a frequência cardíaca e a força de contração. Embora essa ativação tente manter a

perfusão sistêmica, sua persistência causa danos miocárdicos adicionais. Como mecanismo contrarregulador, o coração libera peptídeos natriuréticos (ANP e BNP) em resposta ao estiramento das paredes ventriculares, exercendo efeitos vasodilatadores e diuréticos para tentar equilibrar a pressão interna.

Nas células, observa-se inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção endotelial, com redução do óxido nítrico e aumento da endotelina-1, o que compromete o fluxo sanguíneo coronário e a funcionalidade dos miócitos. Alterações no manuseio do cálcio e nos padrões de expressão gênica levam à disfunção contrátil e à morte celular programada (apoptose).

4. A NATUREZA MULTIFATORIAL: COMORBIDADES E FATORES DE RISCO

A insuficiência cardíaca não é uma entidade patológica isolada, mas o estágio final comum de diversas condições cardíacas e não cardíacas. A doença arterial coronária, episódios de infarto e quadros de isquemia crônica são os principais impulsionadores, especialmente da ICFeR. Outras causas incluem as cardiomiopatias (dilatada, hipertrófica e restritiva), valvulopatias como a estenose aórtica e arritmias mal controladas que interrompem a dinâmica normal do coração.

Fatores sistêmicos desempenham papel crucial: a hipertensão crônica é a base para a ICFeP, enquanto o diabetes não controlado e a obesidade aumentam o risco de insuficiência cardíaca através de danos microvasculares e sobrecarga metabólica. A relação entre o coração e os rins é bidirecional, onde a falência de um órgão frequentemente precipita a do outro. Condições como a DPOC, hipertensão pulmonar, anemia grave, abuso de álcool e exposição a substâncias cardiotoxícas também contribuem para o desenvolvimento e agravamento da síndrome. Por fim, mutações genéticas e predisposições familiares são fatores determinantes em muitas formas de cardiomiopatias.

5. CENÁRIO ATUAL DE TRATAMENTO: ESTRATÉGIAS CONVENCIONAIS E SEUS IMPACTOS

O tratamento da insuficiência cardíaca passou por uma evolução notável nas últimas décadas, movendo-se de uma abordagem puramente baseada no alívio de sintomas para uma estratégia complexa voltada à melhoria da qualidade de vida, redução drástica das hospitalizações e prolongamento da sobrevivência. Atualmente, as intervenções são estritamente adaptadas ao fenótipo e ao estágio da doença, com uma clara distinção terapêutica entre os casos de ICFeR e ICFeP.

5.1 Intervenções farmacológicas: a pedra angular da terapia médica

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) estabeleceram-se como a base no manejo da ICFeR. Estes agentes atuam reduzindo a síntese de angiotensina II, um dos mais potentes vasoconstritores endógenos, e de

aldosterona, resultando em vasodilatação sistêmica e na diminuição da retenção patológica de sódio e água. Fármacos como o enalapril, lisinopril e ramipril são as principais referências desta classe. O estudo histórico CONSENSUS foi fundamental para consolidar o papel do enalapril, ao observar uma redução significativa da mortalidade em pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca grave.

Para pacientes que apresentam intolerância clínica aos inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs), como a losartana e a valsartana, surgem como uma alternativa robusta. Eles atuam bloqueando a ação da angiotensina II diretamente ao nível do receptor, demonstrando eficácia comprovada na redução da morbidade e mortalidade.

Complementarmente, os betabloqueadores — incluindo carvedilol, metoprolol e bisoprolol — tornaram-se uma opção terapêutica crítica. Estes medicamentos antagonizam os efeitos deletérios das catecolaminas no coração, reduzindo a frequência cardíaca e o consumo miocárdico de oxigênio, ao mesmo tempo em que promovem a melhora da contratilidade a longo prazo. O estudo CIBIS-II, por exemplo, demonstrou de forma inequívoca a eficácia do bisoprolol na redução da mortalidade em pacientes com ICFEr.

Outra classe essencial é composta pelos antagonistas do receptor mineralocorticoide (MRAs), como a espironolactona e a eplerenona. Estes fármacos têm como alvo os receptores de aldosterona, neutralizando seus efeitos de retenção hídrica e fibrose. O estudo RALES destacou os benefícios da espironolactona especificamente na redução da mortalidade em casos de ICFEr grave.

A inovação mais recente nesta área é a combinação de sacubitril (um inibidor da neprilisina) e valsartana. Este composto aumenta os níveis de peptídeos natriuréticos benéficos enquanto bloqueia os efeitos prejudiciais da angiotensina II. O estudo PARADIGM-HF foi um marco ao demonstrar resultados superiores desta combinação em relação ao enalapril isolado, especialmente na redução da mortalidade cardiovascular e das internações.

Para a gestão diária da sobrecarga de fluidos, os diuréticos como a furosemida e a hidroclorotiazida permanecem essenciais, aliviando prontamente os sintomas de congestão. Contudo, seu uso crônico exige vigilância constante devido ao risco de desequilíbrios eletrolíticos e disfunção renal. Outras opções incluem a digoxina, utilizada para o controle da frequência na fibrilação atrial e melhora sintomática, e a ivabradina, que atua na corrente *If* do nó sinoatrial para reduzir a frequência cardíaca sem comprometer a contratilidade em pacientes que permanecem sintomáticos apesar da terapia otimizada.

5.2 Terapias baseadas em dispositivos e suporte mecânico

Quando a terapia farmacológica atinge seus limites, os dispositivos implantáveis oferecem uma camada adicional de proteção e suporte. O cardioversor

desfibrilador implantável (CDI) é indicado para pacientes com ICFEr sob risco de morte súbita cardíaca, monitorando ritmos fatais e administrando choques quando necessário. Já a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), através de um marcapasso biventricular, sincroniza a contração dos ventrículos em pacientes com atrasos de condução intraventricular, resultando em melhora sintomática e redução de mortalidade.

Em casos mais avançados, os dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVADs) atuam como bombas mecânicas implantadas para assumir a função de bombeamento do coração. Estes são utilizados tanto como uma ponte para o transplante quanto como terapia definitiva em pacientes não candidatos ao procedimento cirúrgico.

5.3 Transplante cardíaco: a fronteira da terapia definitiva

O transplante cardíaco é, até hoje, considerado a intervenção definitiva para a insuficiência cardíaca em estágio terminal, reservado para quando os tratamentos médicos e dispositivos não são mais eficazes. No entanto, sua aplicabilidade em larga escala enfrenta o obstáculo intransponível da escassez crítica de órgãos doadores, o que limita severamente sua disponibilidade global.

5.4 Medidas não farmacológicas e estilo de vida

O sucesso do tratamento depende intrinsecamente da adesão a mudanças no estilo de vida. A restrição rigorosa de sódio na dieta é fundamental para reduzir a retenção hídrica e a congestão. Da mesma forma, o monitoramento e a restrição de ingestão diária de líquidos são recomendados em fases avançadas.

O controle do peso corporal, a cessação do tabagismo e a abstinência de álcool são medidas preventivas vitais para evitar danos adicionais ao miocárdio. Além disso, a prática de exercícios físicos regulares sob supervisão é essencial, pois melhora a aptidão cardiovascular, a força muscular e a qualidade de vida geral dos pacientes.

5.5 Desafios e limitações das terapias vigentes

Apesar dos avanços na ICFEr, a ICFEp permanece um desafio, sem uma terapia modificadora da doença consolidada até o momento. Medicamentos convencionais podem acarretar efeitos colaterais como hipotensão e disfunção renal, exigindo monitoramento constante. Além disso, a resistência a medicamentos, os riscos cirúrgicos de dispositivos (infecções, sangramentos) e a complexidade da adesão do paciente a regimes multifacetados evidenciam as lacunas que a inovação contínua busca preencher.

6. A NECESSIDADE CONTÍNUA DE INOVAÇÃO E MEDICINA DE PRECISÃO

O cenário atual aponta para a medicina de precisão como o próximo grande passo, utilizando perfis genéticos, moleculares e clínicos para personalizar o tratamento e minimizar efeitos colaterais. A busca por novos agentes farmacológicos que visem

vias moleculares específicas continua sendo uma prioridade da pesquisa científica.

Estratégias baseadas em biomarcadores — como a galectina-3, o ST2 solúvel e as troponinas de alta sensibilidade — prometem uma identificação mais precoce da doença e uma melhor estratificação de risco. Tecnologias de telemedicina e monitoramento remoto facilitam a coleta de dados em tempo real, permitindo intervenções precoces diante da piora de sintomas. Além disso, o uso de algoritmos de Inteligência Artificial e aprendizado de máquina está sendo explorado para otimizar regimes de medicação e criar planos de tratamento altamente individualizados.

7. ESTRATÉGIAS EMERGENTES E INTERDISCIPLINARES

A intersecção de diversas áreas do conhecimento médico-científico tem permitido a exploração de métodos regenerativos sem precedentes.

7.1 Terapias com células-tronco: o caminho da cura celular

O uso de células-tronco para estimular a cura do miocárdio representa uma das abordagens mais promissoras da medicina regenerativa. Entre as linhagens pesquisadas, as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e as células-tronco embrionárias (ESCs) destacam-se pela sua capacidade única de autorrenovação e diferenciação em diversos tipos celulares, incluindo cardiomiócitos.

Estes cardiomiócitos derivados de iPSCs exibem propriedades funcionais cruciais, como contratilidade mecânica, batimento espontâneo e expressão adequada de canais iônicos. A expectativa científica é que o transplante dessas células melhore a função cardíaca através da contribuição mecânica direta para a contração e de efeitos tróficos regenerativos. Experimentos iniciais e o primeiro transplante clínico documentado com células progenitoras derivadas de ESCs humanas mostraram melhorias significativas na função cardíaca, validando a viabilidade desta estratégia no tratamento da insuficiência cardíaca isquêmica.

Além disso, as células miogênicas do músculo esquelético, derivadas de células progenitoras, oferecem uma capacidade regenerativa que pode reduzir a fibrose intersticial e aumentar a funcionalidade do coração. Mecanismos parácrinos também desempenham papel fundamental, onde células estromais mesenquimais secretam substâncias biologicamente ativas e vesículas extracelulares que promovem a cura do tecido lesionado.

7.2 Exossomos: mensageiros celulares e potencial terapêutico

Os exossomos consolidam-se como nanovesículas fundamentais, delimitadas por membranas e ricas em uma gama variada de biomoléculas essenciais, tais como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Além de albergarem uma diversidade de complexos proteicos associados às suas superfícies membranosas, estas vesículas exibem uma heterogeneidade molecular pronunciada, sendo originadas

a partir do brotamento tanto na membrana plasmática quanto na endossomal. Uma vez secretados extracelularmente, os exossomos são captados por células-alvo específicas, onde desempenham a função crítica de fornecer informações biológicas e regular vias de sinalização intracelulares complexas.

No contexto da fisiopatologia das doenças cardiovasculares, os exossomos assumem um papel central. Praticamente todos os tipos celulares predominantes no coração — incluindo os cardiomiócitos, as células endoteliais e os fibroblastos — liberam estas nanovesículas, que atuam como mediadores de mensagens intercelulares e modulam funções celulares vitais. Evidências científicas demonstram que grande parte dos efeitos terapêuticos atribuídos às células-tronco ocorre, na realidade, por meio da função parácrina exercida pelos exossomos.

O mecanismo de ação dos cardiomiócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) no resgate de células miocárdicas danificadas fundamenta-se nos exossomos. Eles atuam protegendo o miocárdio contra processos de apoptose, necrose, inflamação, remodelamento negativo e fibrose após um infarto. Durante uma lesão cardíaca, a introdução exógena de exossomos pode promover o reparo tecidual através de efeitos antiapoptóticos, pró-angiogênicos e proliferativos, permitindo um tratamento altamente individualizado.

Devido à sua estrutura de bicamada lipídica e escala nanométrica, os exossomos protegem seu conteúdo da fixação do complemento e da depuração por macrófagos, o que prolonga sua meia-vida na circulação e potencializa sua atividade biológica. Por essa razão, são considerados veículos ideais para a administração direcionada de medicamentos no tratamento da insuficiência cardíaca. O potencial de atingir seletivamente tipos celulares específicos abre as portas para a medicina de precisão na cardiologia. Estratégias inovadoras, como o bloqueio prévio da endocitose de exossomos por macrófagos, têm demonstrado sucesso em melhorar a distribuição dessas vesículas terapêuticas no tecido cardíaco. Em suma, os exossomos superam limitações de transportadores artificiais, como toxicidade e imunogenicidade, oferecendo uma nova via para o tratamento preciso da insuficiência cardíaca.

7.3 Biomateriais e engenharia de tecidos: reconstruindo o miocárdio

O uso de biomateriais surge como uma estratégia revolucionária para prevenir e tratar a insuficiência cardíaca, especialmente no período pós-infarto do miocárdio. O objetivo central da engenharia de tecidos nesta área é mitigar a escassez crítica de órgãos para doação através da fabricação *in vitro* de estruturas biológicas que sejam funcionalmente equivalentes ao tecido nativo.

Uma das aplicações mais proeminentes é o remendo cardíaco (*cardiac patch*), um bloco de tecido vivo projetado em laboratório para mimetizar ao máximo as propriedades do miocárdio natural. Estes remendos são utilizados para substituir áreas do músculo ventricular que foram danificadas ou comprometidas por doenças, apresentando resultados promissores em modelos experimentais. Eles

possuem o potencial de interromper o processo de dilatação e remodelamento ventricular, restaurando a função cardíaca e prevenindo a evolução para estágios avançados de insuficiência.

Outra inovação significativa reside nos andaimes (*scaffolds*) de biomateriais injetáveis, desenvolvidos para promover a regeneração endógena do coração. Estes materiais são entregues diretamente no local da lesão por meio de cateteres, facilitando o acesso ao interior do órgão de forma minimamente invasiva. Originalmente concebidos para transportar células, descobriu-se que o próprio biomaterial desempenha um papel ativo na prevenção da remodelação ventricular esquerda. Além de fornecer suporte estrutural, estes materiais injetáveis podem ser carregados com agentes terapêuticos, como fatores de crescimento e genes, visando maximizar a sobrevivência celular e a recuperação funcional.

A bioimpressão 3D eleva a engenharia de tecidos a um novo patamar, permitindo a criação de estruturas heterogêneas complexas através da integração de células e materiais avançados. Recentemente, estruturas intrincadas que imitam a anatomia macroscópica do coração foram bioimpressas com sucesso, incluindo válvulas cardíacas de três folhetos, corações de colágeno em escala neonatal e modelos de ventrículos humanos. O uso desta tecnologia oferece estratégias sem precedentes para o reparo de defeitos cardíacos e a superação das limitações dos tratamentos convencionais.

7.4 Nanotecnologia: diagnóstico e terapêutica de alta precisão

A nanotecnologia representa um campo multidisciplinar e dinâmico que manipula estruturas atômicas e moleculares com propriedades mecânicas, elétricas e magnéticas únicas, consolidando-se como uma das áreas mais promissoras da cardiologia moderna. O uso de nanopartículas funcionalizadas permite o diagnóstico da insuficiência cardíaca em estágios extremamente precoces com altíssima sensibilidade e precisão, ao ligarem-se especificamente a proteínas e biomarcadores selecionados. Esta detecção precoce é crucial para aumentar as chances de cura e melhorar o prognóstico dos pacientes.

Além do diagnóstico, a nanotecnologia facilita a entrega eficaz de biomoléculas a alvos específicos, permitindo que moléculas terapêuticas atravessem barreiras biológicas complexas sem expor células saudáveis a riscos desnecessários. Um exemplo é a transferência do gene adenoviral S100A1 via nanotecnologia, que demonstrou a capacidade de normalizar a expressão proteica e reverter a disfunção contrátil em modelos de insuficiência cardíaca *in vitro* e *in vivo*.

Estudos experimentais confirmaram que os cardiomiócitos são capazes de internalizar nanomateriais sem apresentar sinais de toxicidade, transportando-os para regiões celulares estratégicas. A viabilidade da administração de fármacos, proteínas e materiais genéticos baseados em nanotecnologia fornece a base para uma revolução no tratamento da insuficiência cardíaca. Ao encapsular fármacos em nanopartículas, é possível contornar as limitações das terapias convencionais, aumentando a concentração da substância ativa no local desejado e reduzindo a

toxicidade sistêmica. Contudo, desafios relacionados à biocompatibilidade e ao direcionamento de longo prazo ainda precisam ser plenamente resolvidos antes da aplicação clínica em larga escala.

8. TERAPIAS PERSONALIZADAS E FENOTIPAGEM INDIVIDUAL DO PACIENTE

A variabilidade genética exerce um papel determinante na resposta individual ao tratamento da insuficiência cardíaca. A integração de informações genéticas aos dados clínicos convencionais permite adaptar as condutas terapêuticas às necessidades específicas de cada indivíduo, otimizando os resultados finais. O surgimento de novos medicamentos tornou a fenotipagem do paciente ainda mais relevante, uma vez que a tolerância a determinados fármacos varia amplamente.

Pacientes com insuficiência cardíaca exibem uma vasta gama de variações no estado hemodinâmico, grau de congestão e função renal. Portanto, a adaptação da terapia médica orientada por diretrizes (GDMT) baseada no perfil individual é uma abordagem racional e necessária.

8.1 Desafios em subgrupos específicos: fibrilação atrial e doença renal

Em pacientes que apresentam concomitantemente insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, a frequência ventricular de repouso ideal parece situar-se entre 60 e 80 batimentos por minuto. Para este grupo, a anticoagulação é recomendada de forma ampla, a menos que existam contraindicações formais ou que o risco hemorrágico supere o benefício preventivo.

A interação entre insuficiência cardíaca e doença renal crônica é outro ponto crítico, afetando até 50% dos pacientes. A presença de disfunção renal (taxa de filtração glomerular $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) dobra o risco de mortalidade, sendo um indicador prognóstico até mais poderoso que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Durante o tratamento, as alterações na função renal devem ser interpretadas com cautela. É notável que betabloqueadores e certas classes de inibidores de SGLT2, como a dapagliflozina e a empagliflozina, demonstraram segurança e eficácia em melhorar resultados cardiovasculares e renais mesmo em pacientes com função renal significativamente reduzida.

9. REABILITAÇÃO BASEADA EM EXERCÍCIOS: O PAPEL DO CONDICIONAMENTO FÍSICO

Pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca sofrem uma redução drástica em sua capacidade funcional, o que repercute negativamente nas atividades diárias e na qualidade de vida, elevando as taxas de internação. Para aqueles com disfunção sistólica, o treinamento físico supervisionado é um complemento inestimável ao programa de gerenciamento clínico.

O exercício regular promove mudanças benéficas no consumo de oxigênio (VO_2 máximo), na função hemodinâmica, no sistema nervoso autônomo e na

funcionalidade vascular e muscular periférica. Tais adaptações permitem que o indivíduo realize esforços com frequências cardíacas mais baixas. Embora o treinamento não aumente necessariamente o débito cardíaco durante o esforço submáximo, ele retarda o alcance do limiar ventilatório e melhora a eficiência do consumo de oxigênio. Além disso, em pacientes com disfunção sistólica, o exercício tem demonstrado reduzir o estresse na parede do ventrículo esquerdo durante a diástole.

10. INTERVENÇÕES NUTRICIONAIS E SUPLEMENTAÇÃO DIETÉTICA

A implementação de medidas dietéticas é essencial para o controle da insuficiência cardíaca e suas comorbidades associadas, como obesidade e diabetes. Devido às restrições de sódio e líquidos, muitos pacientes podem apresentar ingestão insuficiente de micronutrientes, vitaminas e minerais.

Pesquisas indicam que os ácidos graxos ômega-3 são eficazes na redução do risco de morte súbita por arritmias e na mortalidade geral em pacientes coronariopatas. Estes ácidos graxos, encontrados em sementes de linhaça, nozes e peixes, também auxiliam no controle da hipertensão e hiperlipidemia. A abordagem ideal reside no consumo desses nutrientes através da alimentação direta, uma vez que alimentos como o peixe oferecem benefícios adicionais pela presença de arginina, glutamina e selênio.

11. O PAPEL DA ACUPUNTURA NA CARDIOLOGIA INTEGRATIVA

A acupuntura, base da Medicina Tradicional Chinesa, tem demonstrado efeitos favoráveis no sistema cardiovascular através de vias neuro-humorais complexas. Quando utilizada de forma complementar aos medicamentos convencionais, ela pode potencializar a eficácia do tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Evidências obtidas por ecocardiografia, além de melhorias nos níveis de nitrogênio ureico e creatinina, sustentam sua aplicação. Ensaio clínico sugerem que a acupuntura é uma opção terapêutica viável e eficaz para diversos distúrbios cardiovasculares.

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, Beleznai 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 Investig*. 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.