

CAPÍTULO 38

ARTIGO DE REVISÃO

FENOTIPAGEM HEMODINÂMICA E MECANISMOS METABÓLICOS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONTEMPORÂNEA

Autor Principal

Gerson Barbosa do Nascimento

Coautores

Amanda Laghi Sandoval Hamamoto

Orlando Adolfo Vargas Barba

Christiane de Paula Jued Moyses

Francisco Antonio da Silveira Neto

Mario Augusto Mariano

Resumo Hoje, a insuficiência cardíaca (IC) não é mais compreendida como uma patologia singular, mas como um espectro clínico e hemodinâmico complexo, categorizado fundamentalmente pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em três fenótipos: preservada (ICFEp), intermediária (ICFEi) e reduzida (ICFEr). Atualmente, a ICFEp representa um dos maiores desafios da cardiologia, sendo responsável por mais de metade das hospitalizações globais por IC. A sua fisiopatologia é marcada por uma transição de paradigma, onde a clássica sobrecarga de pressão cede lugar à "hipótese metabólica", que identifica a desregulação de adipocinas e a inflamação sistêmica de baixo grau como os gatilhos primordiais da disfunção miocárdica. Nesse cenário, o papel das comorbidades — notadamente a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 — é central. O tecido adiposo epicárdico (TAE) atua como um órgão endócrino e parácrino, secretando mediadores inflamatórios que induzem o estresse oxidativo e a disfunção microvascular coronária. Esse ambiente pró-inflamatório reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), comprometendo a via de sinalização NO-sGC-cGMP-PKG, o que resulta na hipofosforilação da titina e no consequente aumento da rigidez passiva dos cardiomiócitos, além de promover a fibrose intersticial. Paralelamente, a ICFEr é caracterizada pela perda de unidades contráteis e pelo remodelamento ventricular excêntrico, impulsionado por uma superativação neuro-hormonal deletéria. A nova era da insuficiência cardíaca é, portanto, definida pela integração de tecnologias, como a inteligência artificial para o "fenomapeamento" de pacientes e a medicina genômica para a identificação de alvos moleculares específicos. A revolução terapêutica consolidou o uso de novas classes farmacológicas, como os ARNIs e os inibidores da SGLT2, que oferecem proteção multiorgânica e remodelamento reverso, enquanto a monitorização hemodinâmica remota via sensores implantáveis permite uma gestão proativa e personalizada da síndrome, reduzindo drasticamente a morbidade e a mortalidade.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Fração de ejeção preservada; Adipocinas; Inflamação sistêmica; Inibidores da SGLT2; Inteligência artificial.

1. INTRODUÇÃO: ALÉM DA MECÂNICA VENTRICULAR

A classificação da insuficiência cardíaca evoluiu significativamente, deixando de ser uma análise meramente descritiva para tornar-se uma ferramenta de estratificação biológica. Atualmente, a prática clínica e as diretrizes internacionais reconhecem três faces distintas da síndrome, baseadas na capacidade contrátil residual do ventrículo esquerdo. Esta diferenciação é essencial, pois cada subtipo carrega assinaturas moleculares, trajetórias prognósticas e respostas terapêuticas únicas.

1.1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

A ICFEp é definida por uma FEVE $\geq 50\%$. Diferente do modelo clássico de IC, este fenótipo não se caracteriza por uma falha proeminente na ejeção de sangue, mas por um comprometimento severo no enchimento ventricular e no relaxamento diastólico. Ela é frequentemente associada a um perfil de paciente idoso, com múltiplas comorbidades metabólicas, onde a rigidez miocárdica é o fator limitante.

1.2. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária ou levemente reduzida (ICFEi)

Localizada na "zona cinzenta" hemodinâmica, a ICFEi compreende pacientes com FEVE entre 41% e 49%. Historicamente negligenciada em ensaios clínicos, essa categoria é hoje entendida como uma fase dinâmica de transição: pode representar um estágio de recuperação funcional de um coração anteriormente reduzido (IC com fração de ejeção recuperada) ou um declínio insidioso de um coração preservado que começa a perder reserva contrátil.

1.3. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)

Com FEVE $\leq 40\%$, este é o fenótipo mais extensivamente estudado. Ele reflete a perda massiva de cardiomiócitos e o remodelamento excêntrico, onde o coração dilata na tentativa frustrada de compensar a queda do débito cardíaco. A fisiopatologia aqui é dominada pela superativação neuro-hormonal simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que, embora tentem manter a perfusão sistêmica, aceleram a fibrose e a morte celular.

2. O ENIGMA DA ICFEp: UMA ANÁLISE DE SUA HETEROGENEIDADE ETIOLÓGICA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) emergiu como o maior desafio da era moderna, não apenas pela sua prevalência alarmante, mas pela frustração acadêmica em encontrar tratamentos que repliquem o sucesso observado na ICFEr. Ela é responsável por mais de 50% de todas as internações por insuficiência cardíaca, evidenciando uma lacuna imensa no entendimento biológico da síndrome até anos recentes.

2.1. A transição para a hipótese metabólica

Por décadas, a ICFEp foi tratada como uma "IC sem disfunção sistólica". Entretanto, pesquisas publicadas nos últimos dois anos provocaram uma mudança de paradigma: a proposta de que a disfunção metabólica, especificamente a desregulação das adipocinas, é o gatilho central para o desenvolvimento e a progressão da doença. Este novo modelo se afasta da visão puramente centrada na pós-carga (hipertensão) e foca na inflamação sistêmica crônica.

2.2. Mecanismos fisiopatológicos da desregulação adiposa

O tecido adiposo, anteriormente visto como um simples reservatório de gordura, é hoje reconhecido como um órgão endócrino dinâmico. Na ICFEp, o excesso de adiposidade (especialmente a visceral) altera o perfil secretório dessas moléculas, favorecendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias que infiltram a circulação sistêmica.

Este estado inflamatório de baixo grau desencadeia uma cascata deletéria:

- **Inflamação microvascular:** As citocinas afetam o endotélio dos microvasos coronários, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico.
- **Estresse oxidativo:** Aumenta a produção de radicais livres, que danificam as proteínas estruturais dos cardiomiócitos.
- **Fibrose miocárdica intersticial:** A sinalização inflamatória estimula os fibroblastos a produzirem colágeno de forma descontrolada, "endurecendo" o coração e impedindo o seu enchimento adequado durante a diástole.
- **Ativação neuro-hormonal mal adaptativa:** Contribui para a retenção de sódio e água, exacerbando a congestão mesmo na ausência de falha contrátil.

2.3. O Papel central das comorbidades: obesidade e diabetes

A obesidade figura como o fator de risco mais proeminente, com atenção acadêmica especial voltada para o tecido adiposo epicárdico (TAE). Localizado em contato direto com o miocárdio, o TAE expandido secreta substâncias inflamatórias diretamente nas câmaras cardíacas, promovendo o remodelamento ventricular e a disfunção diastólica de forma parácrina. Secundariamente, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atua como um potente catalisador, aumentando a rigidez miocárdica através da glicação avançada de proteínas e alterações microvasculares, consolidando a ICFEp como uma patologia intrinsecamente ligada à síndrome metabólica.

3. O DESAFIO DA DOENÇA LATENTE

A identificação precoce da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) constitui um dos maiores entraves na prática cardiológica contemporânea, uma vez que a patologia frequentemente permanece em estado latente,

manifestando-se apenas sob condições de estresse hemodinâmico. Diferente da falência sistólica, onde a redução da fração de ejeção é prontamente detectável pelo ecocardiograma de repouso, a ICfEp exige uma investigação que integre biomarcadores de inflamação, sinais de congestão subclínica e a avaliação da reserva funcional miocárdica durante o esforço.

3.1. A semiótica bioquímica: CA-125 e a Proteína C-reativa

No arsenal de biomarcadores, a busca por indicadores que transcendam o NT-proBNP — que pode apresentar valores falsamente baixos em pacientes obesos com ICfEp — levou à valorização do antígeno carboidrato 125 (CA-125) e da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as). O CA-125, classicamente utilizado na oncologia, demonstrou ser um marcador robusto de estresse mecânico das células mesoteliais em resposta à congestão venosa e ao derrame seroso. Na ICfEp, níveis elevados de CA-125 correlacionam-se diretamente com o grau de sobrecarga hídrica e com o risco de reinternação, oferecendo uma leitura da "congestão tecidual" que muitas vezes precede a manifestação da dispneia.

Simultaneamente, a PCR-as atua como um termômetro da inflamação sistêmica de baixa intensidade, base central da hipótese metabólica. A elevação persistente deste marcador sinaliza a ativação do endotélio microvascular e a secreção de citocinas pró-fibróticas, permitindo identificar pacientes que, embora assintomáticos em repouso, possuem um substrato inflamatório ativo que predispõe à deterioração diastólica acelerada.

3.2. Provas de esforço e a assinatura metabólica da intolerância ao exercício

A intolerância ao exercício é, frequentemente, a primeira e única manifestação da ICfEp inicial. Fisiopatologicamente, este fenômeno decorre da incapacidade do ventrículo esquerdo rígido de aumentar o volume diastólico final sem elevar drasticamente a pressão capilar pulmonar durante a taquicardia do esforço. Estudos de cicloergometria revelaram que estes pacientes apresentam uma assinatura metabólica distinta, marcada pela hiperlactatemia precoce e pela redução acentuada do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx). Esta diminuição da eficiência aeróbica não é apenas um reflexo da baixa performance cardíaca, mas também de uma disfunção na extração periférica de oxigênio pelos músculos esqueléticos, evidenciando o caráter multissistêmico da síndrome.

4. A FENOMAPEAÇÃO ASSISTIDA POR INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: SUPERANDO A HETEROGENEIDADE CLÍNICA

Dada a natureza multiforme da ICfEp, a abordagem diagnóstica tradicional "tamanho único" revelou-se insuficiente. A integração de algoritmos de *Machine Learning* permitiu a transição para a "fenomapeação", um processo que utiliza análise tecnológica para agrupar pacientes com características biológicas e clínicas semelhantes em subgrupos (fenogrupos) distintos, facilitando a personalização do tratamento.

4.1. Estratificação em fenogrupos e trajetórias prognósticas

Através da análise de grandes coortes, a inteligência artificial identificou três perfis principais que dominam o cenário da ICFEp:

1. **Perfil metabólico-renal:** Caracterizado por pacientes com obesidade grave, diabetes mellitus e doença renal crônica (DRC). Nestes indivíduos, a inflamação sistêmica e a sobrecarga volêmica são os estímulos primários.
2. **Perfil arritmogênico:** Dominado por pacientes com predominância de fibrilação atrial e remodelamento atrial esquerdo significativo, onde o estresse de parede atrial é o principal biomarcador.
3. **Perfil hipertrófico jovem:** Grupos mais jovens com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) proeminente e rigidez arterial elevada.

Esta estratificação é essencial, pois o subdiagnóstico ou a classificação errônea associam-se a uma mortalidade em cinco anos significativamente maior. A IA permite detectar desvios mínimos na geometria cardíaca e na cinética do fluxo diastólico que escapam à observação humana, garantindo que o paciente receba a intervenção adequada antes da falência cardíaca terminal.

5. SINERGIA PATOLÓGICA: A FIBRILAÇÃO ATRIAL COMO AMPLIFICADOR HEMODINÂMICO NA ICFEp

A fibrilação atrial (FA) e a ICFEp coexistem numa relação de "feedback" positivo deletério: a rigidez ventricular na ICFEp causa dilatação atrial e fibrose, o que predispõe à FA. Por sua vez, a perda da contração atrial e a taquicardia na FA agravam as pressões de enchimento ventricular. Estima-se que mais de metade dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentem FA, e a sua presença é um fator independente de pior prognóstico e redução da qualidade de vida.

5.1. Impacto da restauração do ritmo: evidências da ablação por cateter

A restauração e manutenção do ritmo sinusal através da ablação por cateter emergiu como uma estratégia transformadora. Ao eliminar os focos arritmogênicos e permitir a recuperação da função mecânica do átrio esquerdo, o procedimento interrompe a cascata de transmissão retrógrada de pressões para a vasculatura pulmonar. Os dados clínicos são contundentes ao demonstrar a reversão da disfunção atrioventricular:

- **Melhoria da capacidade aeróbica:** O aumento do VO₂ relativo de pico (de 20,2 para 23,1 mL/kg/min) reflete uma melhoria na reserva cronotrópica e no débito cardíaco efetivo.
- **Descompressão pulmonar:** A redução da pressão de oclusão da artéria pulmonar (PCWP) durante o pico do exercício sinaliza que o coração recuperou parte da sua complacência, permitindo o esforço com menores pressões de enchimento.

- **Normalização de biomarcadores:** A queda drástica nos níveis de NT-proBNP (de 794 para 141 ng/L) é o marcador bioquímico de que o estresse de estiramento das câmaras cardíacas foi reduzido, traduzindo-se numa melhoria substantiva na pontuação de qualidade de vida dos pacientes.

6. A ENIGMÁTICA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO LEVEMENTE REDUZIDA (ICFEi)

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEi), definida por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) situada entre 41% e 49%, representa um dos campos mais dinâmicos e debatidos da cardiologia moderna. Anteriormente tratada como uma simples zona de indefinição diagnóstica, a ICFEi é hoje compreendida como um fenótipo de transição que exige uma abordagem terapêutica altamente personalizada. A complexidade deste grupo reside na sua natureza proteica: para muitos pacientes, a ICFEi é um estágio temporário de recuperação funcional (fração de ejeção recuperada) após um insulto agudo, enquanto para outros sinaliza o declínio progressivo de um coração previamente preservado.

6.1. O paradoxo dos betabloqueadores e a dependência da fração de ejeção

Uma das discussões técnicas mais densas na ICFEi refere-se à eficácia dos betabloqueadores. Embora estes agentes sejam bases inquestionáveis na ICFE, a sua utilidade decresce à medida que a fração de ejeção se aproxima da normalidade. Fisiologicamente, o bloqueio simpático prolonga a diástole e reduz o consumo de oxigênio, o que é vital para um coração dilatado e mecanicamente ineficiente. No entanto, em corações com FEVE superior a 50%, o benefício da redução da frequência cardíaca pode ser anulado pela rigidez ventricular, onde o débito cardíaco torna-se dependente da frequência e não do volume sistólico. Análises de subgrupos sugerem que o uso indiscriminado de betabloqueadores em pacientes com FEVE próxima a 60% pode estar associado a um aumento paradoxal do risco de hospitalização e redução da sobrevida, evidenciando que a modulação do sistema nervoso simpático deve ser guiada pela reserva contrátil específica do indivíduo.

6.2. A eficácia transversal dos iSGLT2 e antagonistas de mineralocorticoides

Diferente de outras classes, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) demonstraram um benefício contínuo e consistente em todo o espectro da fração de ejeção, incluindo a ICFEi. O mecanismo de ação da dapagliflozina e da empagliflozina neste grupo envolve a redução da pressão capilar pulmonar e a melhoria da função diastólica através da diminuição do estresse oxidativo mitocondrial. Além disso, a introdução da finerenona, um antagonista não esteroide do receptor de mineralocorticoide, revelou-se eficaz na redução do risco composto de morte cardiovascular e agravamento da IC. Ao contrário dos antagonistas clássicos, a finerenona apresenta uma afinidade superior e uma

distribuição tecidual mais equilibrada, diminuindo a fibrose mediada pela aldosterona sem os efeitos colaterais sistêmicos severos, mesmo em populações idosas com função renal limítrofe.

7. MECANISMOS MOLECULARES DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFER)

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), marcada por uma FEVE $\leq 40\%$, é o desfecho de uma cascata de eventos celulares que culminam na falência mecânica da bomba. A fisiopatologia da ICFER é dominada pelo remodelamento ventricular excêntrico, onde a perda de cardiomiócitos (por apoptose ou necrose) impõe uma carga de trabalho excessiva às células sobreviventes.

7.1. O colapso da homeostase do cálcio e a crise bioenergética

No coração comprometido, o acoplamento excitação-contração é severamente prejudicado. O "vazamento" de cálcio do retículo sarcoplasmático durante a diástole, mediado por receptores de rianodina (RyR2) disfuncionais, reduz a quantidade de cálcio disponível para a contração sistólica e eleva as pressões diastólicas. Paralelamente, ocorre uma crise bioenergética: as mitocôndrias tornam-se ineficientes na produção de ATP e geram quantidades excessivas de espécies reativas de oxigênio (ROS). Este ambiente oxidativo promove a desnaturação de proteínas do citoesqueleto e agrava a instabilidade elétrica, predispondo o paciente a arritmias ventriculares malignas e morte súbita.

8. FRONTEIRAS DA NEUROMODULAÇÃO: A TERAPIA DE ATIVAÇÃO DO BARORREFLEXO (BAT)

A compreensão de que a insuficiência cardíaca é impulsionada por um desequilíbrio autonômico persistente levou ao desenvolvimento da terapia de ativação do barorreflexo (TAB). Em pacientes com ICFER, o sistema nervoso simpático opera em um estado de hiperatividade crônica, enquanto o tônus parassimpático protetor está severamente deprimido. A TAB utiliza um dispositivo implantável que estimula eletricamente os barorreceptores do seio carotídeo, "enganando" o sistema nervoso central para que este perceba uma pressão arterial elevada.

A resposta fisiológica a essa estimulação é a inibição da eferência simpática e o aumento da atividade vagal. Este processo resulta em:

- **Vasodilatação sistêmica:** Redução da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pós-carga imposta ao ventrículo esquerdo.
- **Supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona:** Diminuição da retenção hídrica e da fibrose intersticial.

- **Melhoria da capacidade funcional:** Estudos clínicos demonstraram que pacientes submetidos à TAB apresentam melhoras significativas na classe funcional NYHA e na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, além de uma redução marcante nos níveis de NT-proBNP, refletindo o alívio do estresse de estiramento miocárdico.

9. VERICIGUAT: A MODULAÇÃO DIRETA DA VIA DA GUANILATO CICLASE

O vericiguat representa uma mudança radical no tratamento farmacológico da ICFeR ao atuar como um estimulador direto da guanilato ciclase solúvel (sGC). Em estados de insuficiência cardíaca, o estresse oxidativo massivo consome o óxido nítrico (NO) disponível, impedindo a ativação natural da sGC. Sem esta enzima, a produção de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) é interrompida, o que desativa a proteína quinase G (PKG) e resulta em disfunção endotelial e rigidez miocárdica.

Diferente dos nitratos orgânicos, o vericiguat estimula a sGC de forma independente do óxido nítrico e aumenta a sensibilidade da enzima ao NO endógeno remanescente. Ao restaurar os níveis de GMPc, o medicamento promove:

1. **Melhora do relaxamento miocárdico:** Através da fosforilação da titina e de outras proteínas sarcoméricas.
2. **Proteção microvascular:** Redução da inflamação endotelial e da permeabilidade vascular pulmonar.
3. **Redução de eventos:** Dados do estudo VICTORIA confirmam que a adição de vericiguat à terapia padrão reduz de forma consistente o risco de morte cardiovascular e hospitalizações em pacientes de alto risco que sofreram eventos recentes de agravamento.

10. A FRONTEIRA DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 (GLP-1 RAs): ALÉM DO CONTROLO PONDERAL

O advento dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs) representa uma das mudanças mais significativas na farmacologia cardiovascular dos últimos anos. Originalmente utilizados para o tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade, estes agentes demonstraram possuir propriedades cardioprotetoras diretas que transcendem a simples redução da glicemia ou da massa corporal. Na insuficiência cardíaca, particularmente no fenótipo de fração de ejeção preservada (ICFEp) associado à obesidade, os GLP-1 RAs atuam como moduladores multissistêmicos da função miocárdica e vascular.

10.1. Hemodinâmica e descompressão mecânica

A administração de agentes como a semaglutida e a tirzepatida promove uma melhoria substantiva no perfil hemodinâmico dos pacientes. Fisiopatologicamente, a redução acentuada da adiposidade visceral e do tecido adiposo epicárdico (TAE) alivia a compressão mecânica extrínseca sobre as câmaras cardíacas e a vasculatura pulmonar. Este fenômeno traduz-se numa redução mensurável das pressões sistólica, diastólica e média da artéria pulmonar. Estudos clínicos evidenciaram que esta diminuição pressórica ocorre mesmo em pacientes com pressões de enchimento cronicamente elevadas, sugerindo que o tratamento melhora a reserva diastólica e reduz a resistência vascular pulmonar de forma sustentada, permitindo ao paciente realizar atividades físicas com menor carga de dispneia.

10.2. Estabilização iônica e sinalização intracelular

No ambiente molecular, os GLP-1 RAs exercem efeitos antiarrítmicos e inotrópicos positivos através da modulação do manuseio do cálcio (Ca^{2+}). Em corações falidos, observa-se frequentemente um "vazamento" patológico de cálcio através dos receptores de rianodina (RyR2) durante a diástole e um aumento da corrente tardia de sódio (INaL). A semaglutida demonstrou capacidade de estabilizar estes canais, reduzindo o estresse oxidativo e inibindo a via da quinase II dependente de calmodulina (CaMKII). Ao normalizar os transientes de cálcio sistólico, o medicamento melhora a força de contração (inotropismo) e o relaxamento (lusitropismo), agindo de forma análoga a um protetor biológico do sarcômero.

11. INIBIDORES DA SGLT2 (iSGLT2): O MANEJO DO EIXO CARDIORRENAL

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) consolidaram-se como o "quarto pilar" transversal da insuficiência cardíaca. A sua eficácia não é limitada pela fração de ejeção, oferecendo benefícios tanto na ICFe quanto na ICFeP. O sucesso desta classe reside na sua capacidade de promover uma proteção multiorgânica através de mecanismos hemodinâmicos e metabólicos únicos.

11.1. Feedback tubuloglomerular e natriurese diferenciada

Diferente dos diuréticos convencionais, os iSGLT2 (como a empagliflozina e a dapagliflozina) atuam restaurando o feedback tubuloglomerular. Ao inibir a reabsorção de sódio no túbulo proximal, estes medicamentos aumentam a oferta de sódio na mácula densa, o que induz a vasoconstrição da arteríola aferente renal e reduz a pressão intraglomerular. Este processo não apenas protege o rim contra a progressão da doença renal crônica (DRC), mas também promove uma natriurese que reduz o volume intersticial sem causar a depleção volumétrica intravascular abrupta que ativa o sistema nervoso simpático.

11.2. O "combustível superotimizado" e a proteção miocárdica

Um dos mecanismos metabólicos mais fascinantes dos iSGLT2 é a indução de um estado de cetose fisiológica leve. Ao aumentar a produção de corpos cetônicos (como o β -hidroxibutirato), os iSGLT2 fornecem ao miocárdio um substrato energético mais eficiente do que os ácidos gordos livres ou a glicose. Este "combustível superotimizado" permite que o coração gere mais ATP com um consumo menor de oxigênio, melhorando a eficiência mecânica da bomba. Além disso, os iSGLT2 reduzem a inflamação tecidual e a fibrose através da inibição do inflamassoma NLRP3, o que se traduz em menores taxas de hospitalização e morte cardiovascular em todo o espectro da doença, incluindo cenários de cardiotoxicidade induzida por quimioterapia.

12. ARNIs (SACUBITRIL/VALSARTANA) NA EXPANSÃO DOS MÉTODOS DE TRATAMENTO

Os inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina (ARNI) revolucionaram o tratamento da ICFe e agora expandem a sua utilidade para frações de ejeção mais elevadas. A lógica por trás do uso de ARNI na ICFe e na ICFei baseia-se na potenciação dos peptídeos natriuréticos endógenos, que combatem a vasoconstrição, a retenção de sódio e a fibrose.

12.1. Hemodinâmica de precisão e redução do NT-proBNP

Em pacientes com fração de ejeção superior a 40%, o uso de sacubitril/valsartana demonstrou ser superior à valsartana isolada na redução dos níveis de NT-proBNP, especialmente na população feminina e naqueles com fração de ejeção levemente reduzida. A análise das "forças hemodinâmicas" através de técnicas avançadas de imagem revelou que o ARNI melhora os gradientes de pressão intraventricular e reduz a tensão diastólica. Este efeito de "remodelamento reverso" é fundamental para estabilizar pacientes que sofreram agravamentos recentes da doença, garantindo que o coração opere sob condições pressóricas mais favoráveis e menos propensas à congestão.

13. SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO E A BIOENERGÉTICA MITOCONDRIAL

A deficiência de ferro (DF) é uma das comorbidades mais prevalentes e debilitantes na insuficiência cardíaca, presente em cerca de 50% dos doentes. O ferro não é necessário apenas para a síntese de hemoglobina. Ele é um cofator essencial nas enzimas da cadeia de transporte do elétron mitocondrial, responsável pela produção de energia celular.

13.1. Recuperação da reserva energética

Em pacientes com IC e saturação de transferrina inferior a 20%, o miocárdio e os músculos esqueléticos entram num estado de falência bioenergética. A suplementação intravenosa com carboximaltose férrica ou derisomaltose férrica

restaura estes depósitos, melhorando a função mitocondrial e, conseqüentemente, a capacidade de exercício e a qualidade de vida. Meta-análises de grandes ensaios clínicos (como o IRONMAN e o HEART-FID) confirmam que a correção da deficiência de ferro reduz significativamente o risco de hospitalizações recorrentes por IC e morte cardiovascular, consolidando esta intervenção como base essencial no manejo holístico do doente cardiometabólico.

14. A FRONTEIRA DA PRECISÃO NA AMILOIDOSE CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA (ATTR-CM)

A amiloidose cardíaca, especificamente a forma por transtirretina (ATTR-CM), deixou de ser considerada uma doença rara e incurável para tornar-se uma causa frequentemente identificada de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em idosos. Fisiopatologicamente, a ATTR-CM é caracterizada pelo desdobramento (*misfolding*) da proteína transtirretina — sintetizada primordialmente no fígado — em monômeros instáveis que se agregam em fibrilas amiloides insolúveis. Estas fibrilas depositam-se progressivamente no espaço extracelular do miocárdio, infiltrando o tecido e resultando num espessamento proeminente das paredes ventriculares.

14.1. Mecanismo de restrição e impacto clínico

Este processo infiltrativo altera radicalmente as propriedades mecânicas do coração. A deposição amiloide aumenta a rigidez miocárdica de forma exponencial, conduzindo a uma fisiologia restritiva onde as pressões de enchimento se elevam drasticamente mesmo com volumes diastólicos reduzidos. Clinicamente, os pacientes apresentam uma qualidade de vida significativamente inferior quando comparados a outros fenótipos de insuficiência cardíaca, apresentando escores mais baixos no questionário KCCQ devido à limitação física severa. O risco de morte é triplicado e o de reinternação em 90 dias é duplicado em pacientes onde a amiloidose coexiste com quadros de IC aguda, evidenciando que esta infiltração compromete não apenas a função diastólica, mas também a integridade elétrica e a reserva hemodinâmica global.

14.2. Estabilizadores da transtirretina: a revolução do tafamidis

A introdução do tafamidis marcou o início de uma nova era no manejo da ATTR-CM. O medicamento atua como um estabilizador do tetrâmero da TTR, ligando-se aos sítios de ligação da tiroxina e impedindo que a proteína se dissocie em monômeros, interrompendo assim o fornecimento de material para a formação de novas fibrilas amiloides. A eficácia desta intervenção manifesta-se na preservação da estrutura biventricular e na estabilização da capacidade funcional após 12 meses de terapia contínua. Novas moléculas, como o acoramidis, e o uso de biomarcadores como a troponina T de alta sensibilidade e a albuminúria, têm permitido uma estratificação de risco mais refinada, transformando uma doença antes terminal em uma condição passível de gestão crônica de alta precisão.

15. SÍNDROME DE TAKOTSUBO: A FISIOPATOLOGIA DO ESTRESSE E DISFUNÇÃO MICROVASCULAR

A Síndrome de Takotsubo, frequentemente referida como "síndrome do coração partido", é caracterizada por uma disfunção ventricular esquerda transitória que mimetiza um infarto do miocárdio, mas ocorre na ausência de doença arterial coronariana obstrutiva. O mecanismo central envolve uma descarga massiva de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) em resposta a um estresse emocional ou físico agudo, resultando em atordoamento miocárdico e desregulação do eixo autônomo cérebro-corção.

15.1. O papel da disfunção microcirculatória coronária (DMC)

A investigação contemporânea revelou que a disfunção da microcirculação coronária (DMC) é a base fisiopatológica da TTS. Em cerca de 35% dos casos, observa-se uma resistência microcirculatória significativamente elevada, especialmente no fenótipo apical. O excesso de catecolaminas induz espasmos microvasculares e toxicidade direta nos cardiomiócitos, comprometendo a perfusão capilar e resultando no balonamento ventricular característico. No manejo farmacológico, dados de registros nacionais (como o SWEDEHEART) trouxeram advertências críticas: o uso de inotrópicos e diuréticos em fase aguda pode exacerbar a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e aumentar a mortalidade, enquanto os inibidores da ECA e as estatinas parecem oferecer um benefício protetor a longo prazo ao estabilizar o endotélio e modular a resposta inflamatória.

16. CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA E A ERA DOS INIBIDORES DA MIOSINA

A cardiomiopatia hipertrófica é a doença cardíaca genética mais comum, afetando proteínas do sarcômero e resultando em hipertrofia ventricular esquerda (HVE) assimétrica. O coração destes pacientes opera num estado de "hipercontratibilidade", onde o excesso de pontes cruzadas entre a actina e a miosina consome energia de forma ineficiente e gera gradientes de pressão obstrutivos na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE).

16.1. Mavacamten e aficamten: modulando a força contrátil

A descoberta dos inibidores da miosina cardíaca representa o maior avanço terapêutico na cardiomiopatia hipertrófica em décadas. Medicamentos como o mavacamten e o aficamten ligam-se especificamente à miosina cardíaca, reduzindo o número de cabeças de miosina capazes de interagir com a actina. Fisiopatologicamente, isto reduz o estado de supercontratibilidade, alivia o gradiente obstrutivo e melhora o relaxamento miocárdico (lusitropismo). Resultados do estudo SEQUOIA-HCM demonstraram que o aficamten reduz gradientes de forma drástica e melhora a capacidade de exercício medida pelo VO₂ de pico, oferecendo uma alternativa não invasiva à miectomia cirúrgica ou à ablação septal com álcool.

17. SAÚDE DIGITAL E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: O FUTURO DA MONITORIZAÇÃO REMOTA

A integração da inteligência artificial (IA) e da saúde digital está redefinindo o acompanhamento da insuficiência cardíaca crônica. A análise de grandes volumes de dados (Big Data) permite a criação de modelos preditivos que identificam sinais de descompensação semanas antes da manifestação dos sintomas físicos.

17.1. Sensores implantáveis e gestão proativa

O uso de sensores de pressão na artéria pulmonar (como o sistema CardioMEMS) permite uma monitorização hemodinâmica em tempo real sem a necessidade de visitas hospitalares. Estes dispositivos detectam o aumento nas pressões de enchimento — um precursor absoluto da congestão pulmonar — permitindo ajustes proativos na medicação diurética. Além disso, algoritmos de IA aplicados a eletrocardiogramas (ECG-IA) têm demonstrado uma acuidade impressionante no diagnóstico precoce da cardiomiopatia hipertrófica e da amiloidose em populações de rastreamento, permitindo intervenções precoces que alteram a história natural destas doenças anteriormente subdiagnosticadas.

CONSIDERAÇÕES INTEGRATIVAS

A insuficiência cardíaca na atualidade é uma entidade proteica que exige uma abordagem que combine a fisiopatologia molecular com a tecnologia digital. A superação da visão baseada apenas na fração de ejeção em prol de uma medicina de fenótipos e de precisão é o marco definitivo desta década. Desde a hipótese metabólica na ICFEp até aos inibidores da miosina na MCH, cada avanço reforça que o coração não falha isoladamente, mas sim como parte de um ecossistema biológico complexo. O futuro reside na personalização absoluta do cuidado, onde cada paciente é mapeado geneticamente, monitorizado remotamente e tratado com terapias que visam a raiz molecular de sua disfunção miocárdica.

REFERÊNCIAS

1. 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:E895–E1032.
2. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12:8–42.
3. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient with Cardiac Amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2023;81:1076–1126.

4. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2024;149:e1239–e1311.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved). *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1451–1461.
6. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER). *N. Engl. J. Med.* 2022;387:1089–1098.
7. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: A pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404:949–961.
8. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). *N. Engl. J. Med.* 2025;392:427–437.
9. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396:819–829.
10. Packer M. The Adipokine Hypothesis of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2025;86:1269–1373.
11. Alogna A, Koepp KE, Sabbah M, Netto JME, Jensen MD, Kirkland JL, et al. Interleukin-6 in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2023;11:1549–1561.
12. Crum Y, Hoendermis ES, Van Veldhuisen DJ, van Woerden G, Lobeek M, Dickinson MG, et al. Epicardial adipose tissue and pericardial constraint in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024;11:1698–1706.
13. Anker SD, Khan MS, Butler J, von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2023;25:1080–1090.
14. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: An updated meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2023;25:528–537.
15. Sherrod CF, Saberi S, Nassif ME, Claggett BL, Coats CJ, Garcia-Pavia P, et al. Effect of Aficamten on Health Status Outcomes in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy (SEQUOIA-HCM). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2024;84:1773–1785.

16. Masri A, Bhattacharya P, Medoff B, Ejaz AU, Elman MR, Chandrashekar P, et al. A Multicenter Study of Contemporary Long-Term Tafamidis Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC CardioOncology*. 2025;7:282–293.
17. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally CJ, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. 2022;145:1002–1019.
18. Wu J, Biswas D, Ryan M, Bernstein BS, Rizvi M, Fairhurst N, et al. Artificial intelligence methods for improved detection of undiagnosed heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2024;26:302–310.
19. Desai MY, Jadam S, Abusafia M, Rutkowski K, Ospina S, Gaballa A, et al. Real-World Artificial Intelligence–Based Electrocardiographic Analysis to Diagnose Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Clin. Electrophysiol*. 2025;11:1324–1333.
20. Victoria-Castro AM, Martin ML, Yamamoto Y, Melchinger H, Weinstein J, Nguyen A, et al. Impact of Digital Health Technology on Quality of Life in Patients with Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12:336–348.