

TERAPIAS-ALVO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO NARRATIVA DOS MECANISMOS MOLECULARES E DAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EMERGENTES

TARGETED THERAPIES IN HEART FAILURE: A NARRATIVE REVIEW OF MOLECULAR MECHANISMS AND EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES

TERAPIAS DIRIGIDAS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: REVISIÓN NARRATIVA DE LOS MECANISMOS MOLECULARES Y LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EMERGENTES

Luís Augusto Maurício Troncha Tavares¹

Gabriel Nogueira Rizzi²

Silvano Farias Dias Junior³

Guilherme Marques Silveira⁴

Isabella de Martino Ribeiro⁵

Vinícius Ruis Dias Milan de Souza⁶

Gabriel Alves Barbosa⁷

Jeyse Aliana Martins Rocha⁸

RESUMO: A insuficiência cardíaca constitui uma síndrome cardiovascular de elevada morbimortalidade, caracterizada por fisiopatologia complexa e heterogênea, envolvendo ativação neuro-hormonal, remodelamento ventricular, inflamação sistêmica, alterações imunometabólicas e disfunção celular intracardíaca, fatores que contribuem para progressão clínica, hospitalizações recorrentes e elevada mortalidade cardiovascular. Diante da ampliação do conhecimento translacional em cardiologia e do desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas a vias moleculares específicas, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura acerca das bases fisiopatológicas da insuficiência cardíaca e dos avanços contemporâneos relacionados às terapias-alvo emergentes, enfatizando seus mecanismos de ação, aplicabilidade clínica, limitações terapêuticas e perspectivas futuras no contexto da medicina cardiovascular de precisão. Trata-se de uma revisão narrativa, de natureza descritiva, analítica e interpretativa, realizada por meio das bases PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS, Scopus e Google Acadêmico, incluindo artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas, consensos científicos e ensaios clínicos publicados entre 2020 e 2025, além de estudos seminais de elevada relevância científica. Os resultados evidenciaram que a insuficiência cardíaca deve ser compreendida como síndrome molecularmente complexa, resultante da interação simultânea entre mecanismos neuro-hormonais, inflamatórios, metabólicos e estruturais, destacando-se o papel da inflamação sistêmica, da fibrose miocárdica, do imunometabolismo e da disfunção mitocondrial na progressão da doença. Observou-se ainda

¹Graduando em Medicina no Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO).

²Graduando em Medicina no Centro Universitário de Brasília (UNICEUB).

³Graduando em Medicina na Universidade Paranaense (UNIPAR).

⁴Graduando em Medicina na Universidade de Uberaba (UNIUBE).

⁵Graduada em Medicina pela Faculdade Santa Marcelina (FASM).

⁶Graduado em Medicina pela Faculdade Santa Marcelina (FASM).

⁷Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourado (UFGD).

⁸Graduada em Medicina pela Universidade Nilton Lins (UNINILTONLINS).

que o aprofundamento da compreensão dessas vias fisiopatológicas possibilitou importante expansão terapêutica, especialmente a partir da consolidação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, do sacubitril/valsartana e de novos moduladores metabólicos e contráteis. Entretanto, persistem desafios relacionados à elevada heterogeneidade fenotípica da síndrome, particularmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, além da variabilidade de resposta terapêutica e das limitações para ampla incorporação clínica da medicina cardiovascular de precisão. Conclui-se que a integração entre conhecimento fisiopatológico, inovação translacional e estratificação molecular poderá contribuir significativamente para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas, biologicamente orientadas e potencialmente mais eficazes no manejo contemporâneo da insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapias-alvo. Remodelamento cardíaco. Medicina cardiovascular de precisão.

ABSTRACT: Heart failure is a cardiovascular syndrome associated with high morbidity and mortality, characterized by a complex and heterogeneous pathophysiology involving neurohormonal activation, ventricular remodeling, systemic inflammation, immunometabolic alterations, and intracardiac cellular dysfunction, all of which contribute to disease progression, recurrent hospitalizations, and elevated cardiovascular mortality. In light of the expansion of translational knowledge in cardiology and the development of targeted therapies directed at specific molecular pathways, the present study aimed to conduct a narrative literature review addressing the pathophysiological bases of heart failure and contemporary advances related to emerging targeted therapies, emphasizing their mechanisms of action, clinical applicability, therapeutic limitations, and future perspectives within the context of precision cardiovascular medicine. This narrative review, descriptive, analytical, and interpretative in nature, was conducted using the PubMed/MEDLINE, SciELO, VHL, Scopus, and Google Scholar databases, including original articles, systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines, scientific consensus, and clinical trials published between 2020 and 2025, in addition to seminal studies of high scientific relevance. The findings demonstrated that heart failure should be understood as a molecularly complex syndrome resulting from the simultaneous interaction among neurohormonal, inflammatory, metabolic, and structural mechanisms, highlighting the role of systemic inflammation, myocardial fibrosis, immunometabolism, and mitochondrial dysfunction in disease progression. Furthermore, advances in the understanding of these pathophysiological pathways have enabled significant therapeutic expansion, particularly through the consolidation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, sacubitril/valsartan, and novel metabolic and contractile modulators. Nevertheless, important challenges remain regarding the marked phenotypic heterogeneity of the syndrome, especially in heart failure with preserved ejection fraction, as well as variability in therapeutic response and limitations related to the broad clinical implementation of precision cardiovascular medicine. It is concluded that the integration of pathophysiological knowledge, translational innovation, and molecular stratification may significantly contribute to the development of more individualized, biologically oriented, and potentially more effective therapeutic strategies in the contemporary management of heart failure.

Keywords: Heart failure. Targeted therapies. Cardiac remodeling. Precision cardiovascular medicine.

RESUMEN: La insuficiencia cardíaca constituye un síndrome cardiovascular de elevada morbimortalidad, caracterizado por una fisiopatología compleja y heterogénea que involucra activación neurohormonal, remodelado ventricular, inflamación sistémica, alteraciones inmunometabólicas y disfunción celular intracardíaca, factores que contribuyen a la progresión clínica, hospitalizaciones recurrentes y elevada mortalidad cardiovascular. Ante la expansión del conocimiento traslacional en cardiología y el desarrollo de terapias dirigidas a vías moleculares específicas, el presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión narrativa de la literatura sobre las bases fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca y los avances contemporáneos relacionados con las terapias dirigidas emergentes, enfatizando sus mecanismos de acción, aplicabilidad clínica, limitaciones terapéuticas y perspectivas futuras en el contexto de la medicina cardiovascular de precisión. Se trata de una revisión narrativa, de naturaleza descriptiva, analítica e interpretativa, realizada mediante las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO, BVS, Scopus y Google Académico, incluyendo artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas, consensos científicos y ensayos clínicos publicados entre 2020 y 2025, además de estudios seminales de elevada relevancia científica. Los resultados evidenciaron que la insuficiencia cardíaca debe comprenderse como un síndrome molecularmente complejo, resultante de la interacción simultánea entre mecanismos neurohormonales, inflamatorios, metabólicos y estructurales, destacándose el papel de la inflamación sistémica, la fibrosis miocárdica, el inmunometabolismo y la disfunción mitocondrial en la progresión de la enfermedad. Asimismo, se observó que la profundización en la comprensión de estas vías fisiopatológicas permitió una importante expansión terapéutica, especialmente a partir de la consolidación de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, del sacubitrilo/valsartán y de nuevos moduladores metabólicos y contráctiles. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con la elevada heterogeneidad fenotípica del síndrome, particularmente en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, además de la variabilidad de respuesta terapéutica y las limitaciones para la amplia incorporación clínica de la medicina cardiovascular de precisión. Se concluye que la integración entre conocimiento fisiopatológico, innovación traslacional y estratificación molecular podrá contribuir significativamente al desarrollo de estrategias terapéuticas más individualizadas, biológicamente orientadas y potencialmente más eficaces en el manejo contemporáneo de la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Terapias dirigidas. Remodelado cardíaco. Medicina cardiovascular de precisión.

I. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca constitui uma das principais síndromes cardiovasculares de relevância global, configurando importante causa de morbimortalidade, hospitalizações recorrentes e comprometimento funcional progressivo. Caracteriza-se pela incapacidade do coração em manter débito cardíaco suficiente para suprir adequadamente as demandas metabólicas teciduais, resultando em repercussões sistêmicas complexas e expressiva limitação da qualidade de vida (Heidenreich *et al.*, 2022). Sua elevada prevalência, associada ao envelhecimento populacional e ao aumento da carga de doenças crônicas, confere à insuficiência

cardíaca significativo impacto clínico, social e econômico, consolidando-a como um dos maiores desafios contemporâneos da prática cardiovascular (Savarese *et al.*, 2022).

Historicamente interpretada sob perspectiva predominantemente hemodinâmica, a insuficiência cardíaca passou a ser compreendida, nas últimas décadas, como síndrome biologicamente heterogênea e molecularmente complexa, cuja progressão envolve interação dinâmica entre ativação neuro-hormonal, remodelamento miocárdico, inflamação sistêmica, disfunção endotelial, alterações imunometabólicas e mecanismos intracelulares de lesão miocárdica (Murphy; Ibrahim; Januzzi, 2020). O aprofundamento da compreensão fisiopatológica da doença possibilitou importante expansão do conhecimento translacional em cardiologia, favorecendo a identificação de biomarcadores emergentes e de múltiplas vias moleculares potencialmente susceptíveis à intervenção terapêutica direcionada (Groenewegen *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a incorporação das terapias-alvo promoveu substancial transformação no manejo clínico da insuficiência cardíaca, particularmente a partir da consolidação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, dos inibidores da neprilisina associados aos bloqueadores do receptor da angiotensina e de novos moduladores metabólicos e moleculares (McDonagh *et al.*, 2023). Paralelamente, o reconhecimento da expressiva heterogeneidade fenotípica da síndrome, especialmente entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada, reforçou as limitações dos modelos terapêuticos universalizados e impulsionou o desenvolvimento da medicina cardiovascular de precisão (Vaduganathan *et al.*, 2020). Entretanto, apesar dos avanços terapêuticos observados, persistem desafios substanciais relacionados à variabilidade de resposta clínica, à persistência de elevada mortalidade cardiovascular e à dificuldade de implementação ampla dessas estratégias na prática assistencial (Greene *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, torna-se imprescindível compreender de forma integrada os mecanismos fisiopatológicos e moleculares envolvidos na insuficiência cardíaca, bem como sua interface com o desenvolvimento das terapias-alvo contemporâneas. Assim, o presente estudo objetiva realizar uma revisão narrativa da literatura acerca das bases fisiopatológicas da insuficiência cardíaca e dos avanços recentes relacionados às terapias-alvo emergentes, enfatizando seus mecanismos de ação, aplicabilidade clínica, limitações terapêuticas e perspectivas futuras no âmbito da cardiologia translacional e da medicina cardiovascular de precisão.

2. Material e Métodos

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de natureza descritiva, analítica e interpretativa, desenvolvida com o objetivo de examinar criticamente as evidências científicas relacionadas às bases fisiopatológicas da insuficiência cardíaca e aos avanços contemporâneos das terapias-alvo emergentes. A escolha pela revisão narrativa fundamentou-se na necessidade de integrar evidências fisiopatológicas, translacionais e terapêuticas heterogêneas, provenientes de diferentes modelos de investigação clínica e experimental. A investigação concentrou-se na análise dos principais mecanismos moleculares envolvidos na progressão da insuficiência cardíaca, incluindo ativação neuro-hormonal, remodelamento ventricular, inflamação sistêmica, fibrose miocárdica, imunometabolismo, disfunção mitocondrial e heterogeneidade fenotípica da síndrome, bem como na avaliação crítica das estratégias terapêuticas direcionadas a essas vias fisiopatológicas específicas. A abordagem metodológica fundamentou-se na análise qualitativa e na integração sistematizada da literatura científica contemporânea, buscando correlacionar mecanismos fisiopatológicos, evidências translacionais e aplicabilidade clínica das terapias-alvo emergentes.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre julho de 2025 e maio de 2026 por meio das bases de dados PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e Google Acadêmico. Para elaboração das estratégias de busca, utilizaram-se descritores controlados indexados nos sistemas Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados a termos livres relacionados à insuficiência cardíaca, remodelamento cardíaco, mecanismos moleculares, cardiologia translacional, medicina cardiovascular de precisão e terapias-alvo emergentes, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais, revisões de literatura, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas, consensos científicos, estudos translacionais e ensaios clínicos publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês, admitindo-se também estudos seminais de elevada relevância científica anteriores ao recorte temporal estabelecido. O processo de seleção ocorreu mediante leitura criteriosa de títulos, resumos e textos completos, sendo excluídos estudos duplicados, publicações indisponíveis na íntegra, trabalhos sem relação direta com o escopo temático proposto e estudos experimentais sem relevância translacional. Os achados foram sistematizados em dois eixos temáticos centrais: bases fisiopatológicas e mecanismos moleculares envolvidos na insuficiência cardíaca; e terapias-alvo emergentes, enfatizando avanços farmacológicos,

aplicabilidade clínica, limitações terapêuticas e perspectivas futuras da medicina cardiovascular de precisão.

3. Resultados e Discussões

3.1 Bases Fisiopatológicas e Mecanismos Moleculares Envolvidos na Insuficiência Cardíaca

A análise narrativa da literatura evidencia que a insuficiência cardíaca configura uma síndrome cardiovascular multifatorial e biologicamente heterogênea, cuja fisiopatologia ultrapassa o paradigma hemodinâmico clássico ao envolver complexa interação entre ativação neuro-hormonal, remodelamento miocárdico, inflamação sistêmica, alterações imunometabólicas e disfunção celular intracardíaca. Independentemente da etiologia inicial, a agressão miocárdica desencadeia hiperatividade persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo respostas inicialmente compensatórias que, de forma progressiva, tornam-se deletérias (Khan *et al.*, 2025; Metra *et al.*, 2019). A perpetuação dessas vias associa-se à retenção hidrossalina, aumento do estresse oxidativo, apoptose de cardiomiócitos e progressão do remodelamento ventricular, estabelecendo importante substrato para deterioração funcional cardíaca. A elucidação desses mecanismos possibilitou o desenvolvimento de terapias-alvo voltadas à modulação neuro-hormonal e à atenuação do remodelamento estrutural (Munzel *et al.*, 2017).

6

O remodelamento cardíaco destaca-se como um dos principais determinantes da progressão clínica da síndrome. A ativação contínua de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos favorece hipertrofia miocárdica, deposição de matriz extracelular e fibrose intersticial, culminando em perda progressiva da eficiência contrátil e aumento da rigidez ventricular. Citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, apresentam associação consistente com piora funcional e aumento da mortalidade cardiovascular (Frangogiannis, 2019). Apesar da sólida fundamentação biológica da inflamação na insuficiência cardíaca, os resultados inconsistentes observados em ensaios clínicos envolvendo terapias anti-inflamatórias sugerem que os mecanismos imunológicos da doença permanecem parcialmente compreendidos e possivelmente variam conforme os diferentes fenótipos clínicos, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas mais individualizadas (Mensah *et al.*, 2025; Murphy; Ibrahim; Januzzi, 2020).

Nas últimas décadas, a disfunção mitocondrial e o imunometabolismo cardíaco emergiram como componentes centrais da progressão da insuficiência cardíaca. Evidências

recentes demonstram redução da eficiência bioenergética dos cardiomiócitos, associada à menor produção de adenosina trifosfato, aumento da formação de espécies reativas de oxigênio e alteração na utilização de substratos energéticos. Simultaneamente, processos relacionados à autofagia desregulada, ferroptose e morte celular programada vêm sendo progressivamente reconhecidos como mecanismos relevantes da deterioração miocárdica (Honka *et al.*, 2021; Lopaschuk *et al.*, 2021). A modulação dessas vias metabólicas parece explicar parte dos benefícios clínicos observados com os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, cujos efeitos ultrapassam o controle glicêmico e incluem melhora da eficiência metabólica cardíaca, proteção endotelial e redução da atividade inflamatória sistêmica (Deedwania; Banga, 2026).

Outro aspecto fundamental refere-se à heterogeneidade fisiopatológica entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada. Enquanto a forma reduzida apresenta predomínio de remodelamento excêntrico e disfunção contrátil miocárdica, a fração de ejeção preservada associa-se a uma fisiopatologia sistêmica complexa, caracterizada por inflamação crônica de baixo grau, obesidade visceral, disfunção microvascular coronariana, senescência celular e elevada carga de comorbidades metabólicas (Fernandez *et al.*, 2024; Kanagala *et al.*, 2020). Essa diversidade biológica contribui para a resposta terapêutica variável observada na prática clínica, sobretudo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, condição em que persistem importantes lacunas terapêuticas. Nesse cenário, biomarcadores emergentes, como galectina-3, ST2 solúvel, microRNAs e perfis transcriptômicos, vêm ampliando a compreensão dos fenótipos moleculares da doença e fortalecendo o conceito de medicina cardiovascular de precisão (Bourlag *et al.*, 2023; Gao *et al.*, 2026).

Em conjunto, os estudos analisados demonstram que a insuficiência cardíaca deve ser compreendida como síndrome molecularmente complexa, resultante da interação simultânea de múltiplas vias fisiopatológicas interdependentes. O avanço no entendimento dos mecanismos relacionados à inflamação, fibrose, imunometabolismo e disfunção celular impulsionou o desenvolvimento de terapias-alvo mais específicas e consolidou importantes avanços na cardiologia translacional (Mensah *et al.*, 2025). Ainda assim, parcela significativa dos pacientes permanece sintomática e com elevada mortalidade cardiovascular, refletindo a heterogeneidade fenotípica da doença, as limitações dos modelos terapêuticos convencionais e os desafios relacionados à implementação plena da medicina de precisão na prática clínica (Greene *et al.*, 2023).

3.2 Desafios Complicações Maternas, Desafios Clínicos e Prognóstico Reprodutivo

A literatura contemporânea demonstra que as terapias-alvo vêm promovendo profunda transformação no manejo da insuficiência cardíaca, deslocando o enfoque terapêutico tradicionalmente hemodinâmico para abordagens direcionadas à modulação de vias neuro-hormonais, metabólicas, inflamatórias e moleculares específicas. Entre os principais avanços recentes, destacam-se os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, que passaram a ocupar posição central no tratamento da insuficiência cardíaca independentemente da presença de diabetes mellitus (Heindenreich *et al.*, 2022; Vahid *et al.*, 2025). Além da redução consistente de hospitalizações e mortalidade cardiovascular, seus efeitos parecem envolver melhora da eficiência bioenergética miocárdica, modulação inflamatória, redução do estresse oxidativo e proteção cardiorrenal integrada. Contudo, apesar da robustez dos desfechos clínicos observados, os mecanismos exatos responsáveis por seus benefícios cardioprotetores ainda não foram completamente esclarecidos (Packer, 2023; Braunwald, 2022).

A introdução do sacubitril/valsartana representou outro marco relevante ao permitir modulação simultânea do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do eixo dos peptídeos natriuréticos. Estudos clínicos demonstraram redução significativa da mortalidade e da progressão do remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, sobretudo quando associado precocemente à terapia quádrupla contemporânea composta por betabloqueadores, antagonistas mineralocorticoides e inibidores do SGLT₂ (Hubers; Brown, 2016; Murphy; Ibrahim; Januzzi, 2020). Apesar dos benefícios amplamente documentados, a efetividade dessas estratégias na prática clínica permanece parcialmente limitada pela subutilização terapêutica, frequentemente relacionada à hipotensão, disfunção renal, dificuldade de titulação e baixa adesão medicamentosa (Swat *et al.*, 2023).

Entre as terapias emergentes direcionadas a mecanismos moleculares específicos, o vericiguat e o omecamtiv mecarbil destacam-se pelo racional fisiopatológico inovador. O vericiguat atua restaurando parcialmente a sinalização da via óxido nítrico-GMPc, comprometida na insuficiência cardíaca avançada em decorrência da disfunção endotelial e do estresse oxidativo (Maddox *et al.*, 2024). O omecamtiv mecarbil, por sua vez, atua diretamente sobre a miosina cardíaca, promovendo aumento da eficiência contrátil sem elevação significativa do cálcio intracelular ou do consumo energético miocárdico. Entretanto, embora promissores, os benefícios clínicos observados até o momento permanecem modestos e predominantemente restritos a subgrupos específicos de pacientes de maior gravidade,

evidenciando a limitação dos modelos terapêuticos universalizados diante da elevada heterogeneidade biológica da síndrome (Psočka *et al.*, 2020; Teerlink *et al.*, 2021).

As limitações terapêuticas persistentes na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada representam um dos principais desafios contemporâneos da cardiologia. Diferentemente da forma reduzida, a fração de ejeção preservada apresenta fisiopatologia marcadamente heterogênea, envolvendo inflamação sistêmica crônica, obesidade visceral, rigidez ventricular, disfunção microvascular e múltiplas comorbidades metabólicas (Khan *et al.*, 2025; DelBuono *et al.*, 2021). Tal complexidade contribui para a dificuldade histórica de reproduzir benefícios terapêuticos consistentes nessa população. Nesse contexto, biomarcadores emergentes, perfis transcriptômicos, proteômica cardiovascular e modelos de inteligência artificial vêm sendo incorporados à estratificação fenotípica da doença, fortalecendo progressivamente o conceito de medicina cardiovascular de precisão. Ainda assim, a limitada padronização desses marcadores, associada aos elevados custos tecnológicos e à restrita validação clínica, permanece como importante obstáculo para ampla incorporação assistencial (Liang; Shimada, 2021; Chow *et al.*, 2017).

As perspectivas futuras apontam para uma cardiologia progressivamente orientada por mecanismos biológicos individualizados. Estratégias envolvendo modulação de microRNAs, terapias gênicas, RNA interferente, imunometabolismo, terapias antifibróticas, manipulação epigenética e regeneração miocárdica despontam como áreas promissoras da cardiologia translacional contemporânea (Fumarulo *et al.*, 2025; D'amato *et al.*, 2024). Paralelamente, o reconhecimento da participação da microbiota intestinal, da ferroptose e da disfunção mitocondrial vem ampliando substancialmente a compreensão molecular da insuficiência cardíaca. Dessa forma, os estudos analisados sugerem que o futuro terapêutico da síndrome dependerá progressivamente da transição de uma cardiologia baseada exclusivamente na fração de ejeção para um modelo fundamentado na estratificação molecular, fenotípica e mecanística individualizada (Snelson *et al.*, 2025; Mamic; Snyder; Tang, 2023).

4. CONCLUSÕES

Os achados desta revisão narrativa evidenciam que a insuficiência cardíaca deve ser compreendida como uma síndrome cardiovascular molecularmente complexa e biologicamente heterogênea, cuja progressão resulta da interação dinâmica entre ativação neuro-hormonal, remodelamento ventricular, inflamação sistêmica, alterações imunometabólicas e disfunção

celular intracardíaca. O aprofundamento da compreensão desses mecanismos fisiopatológicos possibilitou importante expansão das estratégias terapêuticas contemporâneas, especialmente a partir do desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas à modulação de vias moleculares específicas. Nesse contexto, observou-se que avanços relacionados aos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, ao sacubitril/valsartana e aos novos moduladores metabólicos e contráteis representam marcos relevantes na cardiologia translacional, contribuindo para redução de hospitalizações, melhora funcional e diminuição da mortalidade cardiovascular em diferentes fenótipos da síndrome.

Entretanto, a análise crítica da literatura demonstra que persistem importantes limitações relacionadas à elevada heterogeneidade fenotípica da insuficiência cardíaca, particularmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, além de desafios associados à variabilidade de resposta terapêutica, subutilização medicamentosa e dificuldade de incorporação ampla da medicina cardiovascular de precisão na prática clínica. Paralelamente, biomarcadores emergentes, estratégias de estratificação molecular, inteligência artificial e terapias direcionadas ao imunometabolismo, à disfunção mitocondrial e à modulação genética despontam como perspectivas promissoras para individualização terapêutica futura. Dessa forma, os resultados desta revisão reforçam a necessidade de integração entre conhecimento fisiopatológico, inovação translacional e aplicabilidade clínica, contribuindo para consolidação de modelos terapêuticos mais precisos, individualizados e biologicamente orientados no manejo contemporâneo da insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

BORLAUG, Barry A. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: JACC scientific statement. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 18, p. 1810-1834, 2023.

BRAUNWALD, Eugene. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 21, p. 2024-2034, 2022.

CHOW, Sheryl L. *et al.* Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 135, n. 22, p. e1054-e1091, 2017.

D'AMATO, Andrea *et al.* MicroRNA and heart failure: A novel promising diagnostic and therapeutic tool. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 24, p. 7560, 2024.

DEEDWANIA, Prakash; BANGA, Akshat. Sodium-Glucose Cotransporter 1&2 Inhibitors in Heart Failure and Diabetes Mellitus: From Foundational Therapy to Emerging Frontiers. **The American Journal of Medicine**, 2026.

DEL BUONO, Marco Giuseppe *et al.* Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 78, n. 13, p. 1352-1371, 2021.

FERNÁNDEZ, Abraham M. *et al.* Distinguishing pathophysiological features of heart failure with reduced and preserved ejection fraction: A comparative analysis of two mouse models. **The Journal of Physiology**, 2024.

FORCE, Task *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Journal of Heart Failure**, v. 24, n. 1, 2022.

FRANGOIANNIS, Nikolaos G. The extracellular matrix in ischemic and nonischemic heart failure. **Circulation research**, v. 125, n. 1, p. 117-146, 2019.

FUMARULO, Isabella *et al.* New frontiers of microRNA in heart failure: from clinical risk to therapeutic applications. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 18, p. 6361, 2025.

GAO, Lei *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): translational mechanisms, diagnostic evolution and therapeutic frontiers. **Diabetes Research and Clinical Practice**, p. 113116, 2026.

GREENE, Stephen J. *et al.* Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC review topic of the week. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 4, p. 413-424, 2023.

GREENE, Stephen J.; BUTLER, Javed; FONAROW, Gregg C. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure—optimizing therapy with the need for speed. **JAMA cardiology**, v. 6, n. 7, p. 743-744, 2021.

GROENEWEGEN, Amy *et al.* Epidemiology of heart failure. **European journal of heart failure**, v. 22, n. 8, p. 1342-1356, 2020.

HEIDENREICH, Paul A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 17, p. 1757-1780, 2022.

HONKA, Henri *et al.* Therapeutic manipulation of myocardial metabolism: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 16, p. 2022-2039, 2021.

HUBERS, Scott A.; BROWN, Nancy J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. **Circulation**, v. 133, n. 11, p. 1115-1124, 2016.

KANAGALA, Prathap *et al.* Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: an imaging and plasma biomarker approach. **PloS one**, v. 15, n. 4, p. e0232280, 2020.

KHAN, Sadiya S. *et al.* Prioritising the primary prevention of heart failure. **The Lancet**, v. 406, n. 10508, p. 1138-1153, 2025.

LIANG, Lusha W.; SHIMADA, Yuichi J. Endotyping in Heart Failure—Identifying Mechanistically Meaningful Subtypes of Disease—. **Circulation Journal**, v. 85, n. 9, p. 1407-1415, 2021.

LOPASCHUK, Gary D. *et al.* Cardiac energy metabolism in heart failure. **Circulation research**, v. 128, n. 10, p. 1487-1513, 2021.

MADDOX, Thomas M. *et al.* 2024 ACC expert consensus decision pathway for treatment of heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 83, n. 15, p. 1444-1488, 2024.

MAMIC, Petra; SNYDER, Michael; TANG, WH Wilson. Gut microbiome-based management of patients with heart failure: JACC review topic of the week. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 17, p. 1729-1739, 2023.

MENSAH, George A. *et al.* Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement: a report of the American College of Cardiology. **JACC**, 2025.

METRA, Marco *et al.* Effects of serelaxin in patients with acute heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 8, p. 716-726, 2019. 12

MÜNDEL, Thomas *et al.* Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 2, p. 212-229, 2017.

MURPHY, Sean P.; IBRAHIM, Nasrien E.; JANUZZI JR, James L. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. **Jama**, v. 324, n. 5, p. 488-504, 2020.

PACKER, Milton. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism. **Nature Reviews Cardiology**, v. 20, n. 7, p. 443-462, 2023.

PSOTKA, Mitchell A. Cardiac Calcitropes, Myotropes, and Mitotropes: JACC Review Topic of the Week. In: **JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**. STE 800, 230 PARK AVE, NEW YORK, NY 10169 USA: ELSEVIER SCIENCE INC, 2020. p. 782-782.

SAVARESE, Gianluigi *et al.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. **Cardiovascular research**, v. 118, n. 17, p. 3272-3287, 2022.

SNELSON, Matthew *et al.* Gut-heart axis: the role of gut microbiota and metabolites in heart failure. **Circulation research**, v. 136, n. 11, p. 1382-1406, 2025.

SWAT, Stanley A. *et al.* Clinical inertia among outpatients with heart failure: application of treatment nonintensification taxonomy to EPIC-HF trial. **Heart Failure**, v. 11, n. 11, p. 1579-1591, 2023.

TEERLINK, John R. *et al.* Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 78, n. 2, p. 97-108, 2021.

VADUGANATHAN, Muthiah *et al.* Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. **The Lancet**, v. 396, n. 10244, p. 121-128, 2020.

VAHID, Samin Sadeghi *et al.* Mechanistic insights and clinical horizons of SGLT₂ inhibitors in heart failure management. **Trends in Cardiovascular Medicine**, 2025.