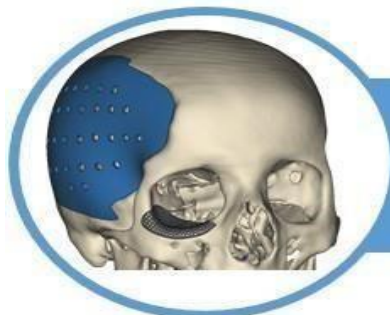




Inovações Terapêuticas na Insuficiência Cardíaca: Uma Análise Abrangente das Estratégias de Tratamento Atuais

Camile Pereira Flor¹, Letícia Perim de Moraes ², Maria Fernanda Miranda Barbosa ², Flávia Bacheti Carminate², Débora Contin Ferreira Oliveira²

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A evolução das abordagens terapêuticas na insuficiência cardíaca representa um marco significativo na prática clínica contemporânea. Diante dessa complexa condição médica, os avanços recentes têm proporcionado um leque de opções farmacológicas que prometem não apenas alívio sintomático, mas também melhorias substanciais na qualidade de vida dos pacientes afetados. Este estudo empreende uma análise abrangente e aprofundada dessas inovações terapêuticas, visando não somente à compreensão detalhada de cada intervenção, mas também à sua aplicabilidade prática no contexto clínico. Para atingir esse objetivo, uma revisão integrativa da literatura foi meticulosamente conduzida, envolvendo uma busca criteriosa de artigos científicos em bases de dados indexadas. Cada referência foi avaliada em termos de relevância e contemporaneidade, sendo selecionados estudos que não apenas investigaram a eficácia de diferentes abordagens, mas também se destacaram por seu papel inovador no cenário terapêutico da insuficiência cardíaca. A organização das referências seguiu o rigoroso estilo de Vancouver, garantindo assim a precisão e a integridade da revisão. Dentre as intervenções identificadas como pilares fundamentais no tratamento da insuficiência cardíaca, destacam-se avanços impressionantes, como a terapia com inibidores da neprilisina, que tem demonstrado não apenas eficácia na melhoria dos sintomas, mas também um impacto substancial na progressão da doença. Além disso, a evolução dos dispositivos de assistência ventricular representa um salto notável na gestão da insuficiência cardíaca avançada, proporcionando aos pacientes uma perspectiva mais otimista em relação à sua condição. Esta revisão integrativa não apenas revela a vasta gama de intervenções farmacológicas à disposição para o tratamento da insuficiência cardíaca, mas também enfatiza a necessidade de uma abordagem verdadeiramente individualizada e multidisciplinar. A personalização do tratamento, levando em consideração as particularidades clínicas e as características únicas de cada paciente, emerge como um pilar essencial na otimização dos resultados terapêuticos. Ademais, a vigilância constante da segurança e eficácia a longo prazo das intervenções farmacológicas se apresenta como uma responsabilidade inalienável no cuidado desses pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Tratamento farmacológico, Saúde cardiovascular.

Therapeutic Innovations in Heart Failure: A Comprehensive Analysis of Current Treatment Strategies

ABSTRACT

The evolution of therapeutic approaches in heart failure represents a significant milestone in contemporary clinical practice. Faced with this complex medical condition, recent advancements have provided a range of pharmacological options that promise not only symptomatic relief but also substantial improvements in the quality of life for affected patients. This study undertakes a comprehensive and in-depth analysis of these therapeutic innovations, aiming not only for a detailed understanding of each intervention but also for their practical applicability in the clinical context. To achieve this goal, an integrative literature review was meticulously conducted, involving a careful search for scientific articles in indexed databases. Each reference was evaluated in terms of relevance and contemporaneity, selecting studies that not only investigated the effectiveness of different approaches but also stood out for their innovative role in the therapeutic landscape of heart failure. The organization of references followed the rigorous Vancouver style, thus ensuring the precision and integrity of the review. Among the interventions identified as fundamental pillars in the treatment of heart failure, impressive advancements stand out, such as neprilysin inhibitor therapy, which has demonstrated not only efficacy in symptom improvement but also a substantial impact on disease progression. Furthermore, the evolution of ventricular assist devices represents a remarkable leap in the management of advanced heart failure, providing patients with a more optimistic outlook regarding their condition. This integrative review not only reveals the wide range of pharmacological interventions available for the treatment of heart failure but also emphasizes the need for a truly individualized and multidisciplinary approach. The customization of treatment, taking into account the clinical particularities and unique characteristics of each patient, emerges as an essential pillar in optimizing therapeutic outcomes. Moreover, the ongoing vigilance of the long-term safety and efficacy of pharmacological interventions presents itself as an inalienable responsibility in the care of these patients.

Keywords: Heart Failure, Pharmacological Treatment, Cardiovascular Health.

Instituição afiliada – ¹Universidade Vale do Rio Doce – Univale. ² Afya faculdade de ciências médicas de Ipatinga (Univaço)

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Setembro e publicado em 08 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p2405-2415>

Autor correspondente Camile Pereira Flor - camilepflor@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) permanece uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, representando um desafio substancial para os sistemas de saúde. Nos últimos anos, avanços significativos têm sido alcançados no campo das inovações terapêuticas para o tratamento da insuficiência cardíaca. Estas inovações representam um marco fundamental na prática clínica contemporânea, prometendo não apenas alívio sintomático, mas também melhorias substanciais na qualidade de vida dos pacientes afetados (Guo et al., 2023).

Compreender e integrar essas novas abordagens terapêuticas tornou-se essencial para os profissionais de saúde no manejo eficaz da insuficiência cardíaca. Desde o desenvolvimento de novos fármacos até avanços em técnicas cirúrgicas e intervenções baseadas em dispositivos, a gama de opções terapêuticas disponíveis tem se expandido de maneira impressionante. Esta revisão tem como objetivo fornecer uma análise abrangente dessas inovações, destacando não apenas as intervenções farmacológicas, mas também as abordagens cirúrgicas e procedimentos inovadores que estão moldando o paradigma de tratamento da insuficiência cardíaca (Packer et al., 2023).

A terapia farmacológica para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (IC-FER) tem experimentado notáveis avanços, impulsionados por uma compreensão mais profunda das bases fisiopatológicas da doença. Novas classes de medicamentos, como os inibidores da neprilisina e os moduladores da via sacubitril/valsartana, demonstraram eficácia notável na melhoria dos sintomas e na redução da progressão da IC. Além disso, aprimoramentos em terapias já estabelecidas, como os betabloqueadores e os inibidores da enzima conversora de angiotensina, têm proporcionado opções terapêuticas mais refinadas e personalizadas para os pacientes (Mercurio et al., 2022).

Além disso, é imperativo considerar o impacto dessas inovações na prática clínica diária. A personalização do tratamento, levando em conta as características individuais dos pacientes, torna-se cada vez mais relevante na

busca por resultados terapêuticos otimizados. O acompanhamento a longo prazo da eficácia e segurança dessas intervenções também se apresenta como um aspecto crítico para assegurar a qualidade e a eficácia dos cuidados prestados aos pacientes com insuficiência cardíaca. Dessa forma, este artigo busca fornecer uma visão atualizada e abrangente das inovações terapêuticas disponíveis para o tratamento da insuficiência cardíaca, visando contribuir para uma prática clínica baseada em evidências e voltada para a otimização dos desfechos clínicos (Nguyen et al., 2022).

METODOLOGIA

A primeira etapa envolveu a identificação e seleção de fontes relevantes para a revisão, por meio da busca em bases de dados acadêmicas e literatura científica especializada, incluindo PubMed e Scopus, utilizando palavras-chave pertinentes como "Heart Failure" e "Therapeutic Innovations". As referências foram selecionadas com base em sua relevância para o tema do estudo, priorizando abordagens que destacassem os avanços e desafios na pesquisa e tratamento da insuficiência cardíaca.

Os artigos selecionados foram submetidos a uma criteriosa triagem, baseada em critérios de inclusão, focando em estudos provenientes de ensaios clínicos, metanálises, testes controlados e aleatórios, assim como revisões sistemáticas, todos datados dos últimos cinco anos (2018 a 2023). Após essa seleção, as referências foram minuciosamente analisadas e categorizadas conforme as diferentes abordagens empregadas nos estudos em relação ao tratamento e compreensão da insuficiência cardíaca.

Essas análises incluíram investigações sobre terapias com células-tronco, inibidores de mieloperoxidase, modificações metabólicas, intervenções farmacológicas e o papel do sistema imunológico na progressão da condição. Além disso, alguns estudos exploraram as adaptações metabólicas em resposta à hipertrofia por sobrecarga de pressão. Portanto, essa seleção proporciona uma ampla variedade de perspectivas para enriquecer a compreensão da complexidade e tratamento da insuficiência cardíaca. Essa revisão seguiu rigorosos padrões éticos, garantindo a integridade e confiabilidade das informações utilizadas. Todas as fontes foram devidamente

citadas, respeitando os direitos autorais dos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada por Guo et al., (2023), indica que os inibidores do SGLT-2 demonstram efeitos cardiovasculares benéficos, incluindo a redução de hospitalizações e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, o estudo destaca a importância da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) no prognóstico da insuficiência cardíaca. Outro aspecto abordado pelos autores é a possível ocorrência de efeitos adversos, como depleção de volume. Embora a depleção de volume possa ser uma preocupação inicial, especialmente em pacientes com diabetes tipo 1, o estudo não encontrou um aumento significativo no risco de depleção de volume em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF) ou preservada (HFpEF). Como resultado, observou-se uma melhora significativa na capacidade de exercício, medida pelo teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Isso pode ser atribuído à inclusão de pacientes com HFrEF e HFpEF, bem como a um período de acompanhamento mais longo, de até 6 meses.

Para Mercurio et al., (2022), devido aos avanços na medicina molecular, novas estratégias de tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF) estão sendo investigadas. Recentemente, um peptídeo denominado SAMbA demonstrou a capacidade de prevenir a fragmentação das mitocôndrias e melhorar a função cardíaca tanto em modelos animais como em pacientes humanos com HFrEF. Além disso, a terapia gênica tem se concentrado na redução da atividade da proteína cinase G acoplada a receptores (GRK2), a qual atua como inibidora da sinalização beta-adrenérgica, resultando na perda de responsividade dos receptores beta-adrenérgicos. Paralelamente, os microRNAs emergiram como promissores reguladores da sinalização neuro-hormonal na insuficiência cardíaca. Essas abordagens terapêuticas representam novas esperanças para o tratamento da HFrEF, sublinhando a relevância de acompanhar constantemente as descobertas mais recentes na gestão

farmacológica dessa condição clínica.

Um dos principais resultados das inovações terapêuticas envolve os efeitos parácrinos e a secreção de fatores tróficos, onde a ativação da via de sinalização AKT tem demonstrado a capacidade de reduzir a apoptose, diminuir o tamanho do infarto e melhorar a espessura da parede do ventrículo esquerdo em corações infartados. Olatunji et al., (2023) demonstra que a diferenciação das células-tronco em células cardíacas e a regeneração de tecidos cardíacos têm mostrado avanços promissores, embora desafios relacionados a arritmias persistam. Além disso, a modulação das respostas imunológicas e da inflamação desempenha um papel essencial na sobrevivência das células-tronco em ambientes adversos. Estratégias estão sendo desenvolvidas para melhorar a sobrevivência das células-tronco, como a regulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a investigação de mecanismos de indução de apoptose. Este estudo contribuiu para evidenciar resultados promissores, incluindo melhorias na função cardíaca e na estrutura, como a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a redução do volume sistólico final, sugerindo que as inovações terapêuticas com células-tronco representam uma abordagem promissora para o tratamento da insuficiência cardíaca.

Os autores Packer et al., (2023) conduziram um estudo denominado "EMPEROR-Reduced" com o objetivo de avaliar a eficácia da empagliflozina, um medicamento da classe dos inibidores de SGLT2, no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção reduzida. Este estudo envolveu a participação de 3730 pacientes, dos quais 2925 conseguiram sobreviver e permanecer em tratamento com seus respectivos medicamentos até 90 dias antes do encerramento do estudo. Os pacientes foram randomicamente designados para receber placebo ou empagliflozina (10 mg uma vez ao dia), além da terapia recomendada para a insuficiência cardíaca. Este período de encerramento variou entre os pacientes e os locais de pesquisa, com uma mediana de 110 dias. Como resultado, a empagliflozina, quando comparada ao grupo placebo, foi eficaz no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida com diminuição do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca; melhoria na qualidade de vida, conforme avaliado pelo questionário KCCQ-CSS e melhorias na função cardíaca e em outros parâmetros clínicos, como a redução dos níveis de NT-proBNP e da pressão arterial sistólica.

A proteína “Parkin”, que é uma proteína que desempenha um papel importante na regulação de processos celulares, como a eliminação de mitocôndrias danificadas e a proteção contra a necrose de células cardíacas, é codificada pelo gene PARK2 e foi inicialmente associada à doença de Parkinson, uma doença neurodegenerativa. No entanto, o estudo de Sun et al., (2019) revelaram que o Parkin desempenha funções em diferentes sistemas e processos biológicos, incluindo o sistema cardiovascular. Como resultado, o Parkin foi identificado como um regulador negativo da necrose de células cardíacas, protegendo o coração contra lesões causadas por estresse oxidativo e isquemia. O Parkin atua inibindo a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP), que desempenha um papel crítico na necrose. Além disso o mesmo está envolvido na mitofagia, um processo de eliminação seletiva de mitocôndrias danificadas, além de ser uma proteína que desempenha um papel na proteção e manutenção da integridade do coração e de outros sistemas biológicos.

Estratégias terapêuticas têm sido propostas para restaurar a adaptação metabólica em pacientes com insuficiência cardíaca. Esses novos medicamentos têm como alvo a redução dos níveis de ácidos graxos livres (FFA), a inibição da captação de ácidos graxos, a redução da oxidação de ácidos graxos e o aumento da oxidação de glicose e cetonas. Visando isso, Wei et al., (2023) avaliaram algumas terapêuticas e suas principais ações no organismo. O dicloroacetato (DCA), um inibidor da piruvato desidrogenase quinase (PDK), pode ativar o PDH e promover a oxidação da glicose, assim como o semaglutídeo, um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), pode melhorar a sensibilidade à insulina, eficiência metabólica e função mitocondrial, reduzindo o risco de eventos cardiovasculares adversos. Os autores também avaliaram as medicações etomoxir e perhexilina, inibidores da CPT-1 e sua possível ação inibitória na oxidação de ácidos graxos, demonstrando somente a perhexilina como responsável pela melhora da modulação metabólica e a função cardíaca. Para o metabolismo de corpos cetônicos, os ésteres cetônicos (3-hidroxibutirato) têm mostrado resultados promissores na promoção da utilização de β OHB em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, melhorando sua função cardíaca.

Yeoh et al., (2023), acompanharam pacientes hospitalizados com

insuficiência cardíaca que não responderam adequadamente a um diurético de alça intravenoso, recebendo assim tratamento adicional com os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), atuam no túbulo proximal. A hipótese era que um agente que atua nesse segmento do néfron levaria a uma maior descongestão do que um que atua mais distalmente. No entanto, os resultados mostraram que ambas as abordagens proporcionaram uma descongestão semelhante, mas o grupo tratado com dapagliflozina precisou de uma dose total mais alta de furosemida para atingir esse resultado. Além disso, a eficiência diurética, que avalia a relação entre a perda de peso e a dose de furosemida administrada, foi menor no grupo da dapagliflozina. Isso sugere que a ação natriurética da dapagliflozina foi mais modesta do que o esperado. No entanto, o grupo tratado com dapagliflozina apresentou menores alterações nos níveis plasmáticos de sódio e potássio e menores aumentos na ureia e creatinina, em comparação com o grupo da metolazona. Isso está de acordo com a hipótese de que a inibição do SGLT2 causaria menos disfunção renal e distúrbios hidroeletrólitos do que a metolazona.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Principais Resultados
Guo et al. (2023)	Revisão sistemática	Evidências sugerem que os Inibidores de SGLT-2 melhoram a qualidade de vida, a capacidade de exercício e reduzem o volume corporal em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.
Mercurio et al. (2022)	Revisão sistemática	Destaca inovações recentes na terapia médica para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento.
Olatunji et al. (2023)	Revisão sistemática	Apresenta uma revisão narrativa das terapias baseadas em células-tronco para o gerenciamento da insuficiência cardíaca, ressaltando a evidência atual e futuras perspectivas.
Packer et al. (2023)	Estudo de Retirada	Indica que a retirada cega do tratamento a longo prazo com empagliflozina ou placebo em pacientes com insuficiência cardíaca não demonstrou diferenças significativas nos resultados clínicos.
Sun et al. (2019)	Pesquisa Original	Apresenta que o Parkin regula a necrose programada e a lesão de isquemia/reperfusão miocárdica visando a ciclofilina-D, contribuindo para a compreensão dos mecanismos envolvidos.
Wei et al.	Revisão	Analisa as adaptações metabólicas em hipertrofia do

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Principais Resultados
(2023)	sistemática	coração por sobrecarga de pressão, fornecendo informações relevantes sobre as mudanças no metabolismo cardíaco.
Yeoh et al. (2023)	Estudo Comparativo	Compara os efeitos da dapagliflozina e da metolazona em pacientes com insuficiência cardíaca resistente a diuréticos de alça, destacando o potencial de ambas as abordagens no tratamento da condição.

Fonte: Flor et al., (2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos significativos avanços nas terapias contemporâneas destinadas ao tratamento da insuficiência cardíaca, torna-se notório que essas abordagens apresentam perspectivas promissoras no contexto do gerenciamento dessa complexa condição médica. Analogamente aos progressos registrados na área de tratamento da insuficiência cardíaca, pesquisas recentes têm fornecido informações cruciais que exercem um impacto positivo na abordagem dessa patologia.

Em síntese, os avanços recentes no tratamento da insuficiência cardíaca apresentam um cenário promissor. A incorporação de estratégias terapêuticas inovadoras, como os inibidores de SGLT-2, tem demonstrado impactos positivos significativos na qualidade de vida dos pacientes. Esses progressos, aliados ao contínuo desenvolvimento de novas opções terapêuticas, refletem a evolução no tratamento dessa condição médica desafiadora.

No entanto, é fundamental ressaltar que a pesquisa e a inovação devem continuar sendo priorizadas. O investimento contínuo na busca por novas terapêuticas e abordagens é crucial para aprimorar ainda mais as opções de tratamento disponíveis, visando a obtenção de melhores resultados e uma melhor qualidade de vida para os pacientes afetados pela insuficiência cardíaca. Através do trabalho conjunto de pesquisadores, profissionais de saúde e da indústria farmacêutica, é possível continuar avançando no campo do tratamento da insuficiência cardíaca e oferecer esperança e melhorias significativas para aqueles que vivem com essa condição.

REFERÊNCIAS

Campbell, R. T., et al. (2023). Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. **European Heart Journal**, 44, 2966–2977.

Guo, Z., et al. (2023). The role of SGLT-2 inhibitors on health-related quality of life, exercise capacity, and volume depletion in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 45, 547–555.

Mercurio, V., et al. (2022). Innovations in medical therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Italian Federation of Cardiology - I.F.C. All rights reserved. **Heart Failure Reviews**.

Nguyen, D. T., et al. (2022). Opportunities and challenges in heart rhythm research: Rationale and development of an electrophysiology collaboratory. **Heart Rhythm**, 19(11), November.

Olatunji, G., et al. (Year). Stem cell-based therapies for heart failure management: a narrative review of current evidence and future perspectives. **Heart Failure Reviews**.

Packer, M., et al. (2023). Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure. **Circulation**, 148, 1011–1022.

Sun, T., et al. (2019). Parkin Regulates Programmed Necrosis and Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Targeting Cyclophilin-D. **ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING**, 31(16).

Wei, J., et al. (2023). Metabolic adaptations in pressure overload hypertrophic heart. **Heart Failure Reviews**.

Yeoh, S. E., et al. (2023). Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. **European Heart Journal**, 44, 2966–2977.