



HOSPITAL NOVA ESPERANÇA – HNE
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA
MÉDICA DA FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS INOVADORAS PARA O TRATAMENTO DA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

NELSON FERNANDES ARAGÃO NETO

JOÃO PESSOA

2025

NELSON FERNANDES ARAGÃO NETO

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS INOVADORAS PARA O TRATAMENTO DA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Projeto de Pesquisa apresentado à Pró-reitora de Ensino de Residência Médica em Clínica Médica da Faculdade de Medicina Nova Esperança, a ser utilizado como Trabalho de Conclusão de Curso. Orientado por Prof. Dr. George Robson Ibiapina.

JOÃO PESSOA

2025

NELSON FERNANDES ARAGÃO NETO

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS INOVADORAS PARA O TRATAMENTO DA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica
apresentado ao Hospital Nova Esperança, como parte
dos requisitos para obtenção do título de especialista
em Clínica Médica.

João Pessoa, 18 de março de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. George Robson Ibiapina

Orientador

Dr. Júlio César Braga Santiago de Lima

Dr. Rossandro Aranha Batista Filho

A672a

Aragão Neto, Nelson Fernandes

Abordagens terapêutica inovadoras para o tratamento da insuficiência cardíaca: uma revisão integrativa da literatura / Nelson Fernandes Aragão Neto. – João Pessoa, 2025.

81f.; il.

Orientador: Prof.º Dr.º George Robson Ibiapina.

Monografia (Residência Médica em Clínica Médica) – Faculdade Nova Esperança - FAMENE

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Terapia Farmacológica. 3. Dispositivos e Tecnologias Avançadas. 4. Terapia Celulares. 5. Inteligência Artificial. I. Título.

CDU: 612.17

Dedico a conclusão deste trabalho e o aprofundamento no conteúdo à comunidade científica, que seja em prol da busca incessante da verdade, a qual trará benefício para os pacientes que com as descobertas aqui feitas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me colocado neste lugar, onde fui extremamente agraciado com ensinamentos proporcionado pelos preceptores, residentes e equipe multidisciplinar.

Agradeço a minha esposa, Rayssa Britto, por ser minha maior incentivadora para exercer a medicina com excelência nessa jornada da residência.

Agradeço aos meus pais Michelle e Severino, assim como minhas irmãs, Larissa e Vanessa, por toda paciência, compressão e amor.

Por fim, agradeço a Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), principalmente ao Hospital Nova Esperança (HNE), local de muito aprendizado nesses últimos dois anos, em especial a meu professor e orientador Dr. George Robson Ibiapina, o qual me proporcionou crescimento exponencial e aprendizado nessa ciência que é a Clínica Médica.

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Residência Médica analisou abordagens terapêutica inovadoras para o tratamento de insuficiência cardíaca, desde uso medicamentoso, dispositivos, terapia genética e inteligência artificial. Através de uma revisão integrativa da literatura, foram analisados estudos publicados nos últimos dez anos sobre insuficiência cardíaca associada a terapia medicamentosa (inibidores de SGLT2, GLP-1, sacubitril-valsartana, carboximaltose férrica, omcamtiv mecarbíl e vericiguat), dispositivos e tecnologias avançadas, dentre elas, as terapia celulares e regenerativas, assim como, a inteligência artificial. Este estudo teve como objetivo avaliar os benefícios terapêuticos desde terapia medicamentosa até uso da inteligência artificial no manejo da insuficiência cardíaca, além de identificar áreas que necessitam de investigação. A metodologia adotada foi uma revisão integrativa, com pesquisa em bases de dados como PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025. Foram analisados ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises relevantes. Os resultados apontaram que, determinadas classes de drogas como inibidores de SGLT2, agonistas do GLP-1, sacubitril-valsartana, carboximatose férrica, dispositivos como terapia de ressincronização e inteligência artificial apresentam resultados promissores na terapêutica da insuficiência cardíaca, dentre os benefícios, como redução do risco de hospitalização e morte por doença cardiovascular. No entanto, apesar da busca por novas terapêuticas com uso de dispositivos, terapia gênica e inteligência artificial, necessita de mais estudos para validação e otimização do tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, terapia farmacológica, dispositivos e tecnologias avançadas, terapia celulares e inteligência artificial.

ABSTRACT

This Medical Residency Completion Work analyzed innovative therapeutic approaches for the treatment of heart failure, from medication use, devices, gene therapy and artificial intelligence. Through an integrative literature review, studies published in the last ten years on heart failure associated with drug therapy (SGLT2 inhibitors, GLP-1, sacubitril-valsartan, ferric carboxymaltose, omcamtiv mecarbil and vericiguat), devices and advanced technologies, including cell and regenerative therapies, as well as artificial intelligence, were analyzed. This study aimed to evaluate the therapeutic benefits from drug therapy to the use of artificial intelligence in the management of heart failure, in addition to identifying areas that require investigation. The methodology adopted was an integrative review, with research in databases such as PubMed, SciELO, Cochrane Library and Embase, including studies published between 2015 and 2025. Clinical trials, systematic reviews and relevant meta-analyses were analyzed. The results showed that certain classes of drugs such as SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, sacubitril-valsartan, ferric carboxymaltose, devices such as resynchronization therapy and artificial intelligence show promising results in the treatment of heart failure, among the benefits, such as reduced risk of hospitalization and death from cardiovascular disease. However, despite the search for new therapies using devices, gene therapy and artificial intelligence, further studies are needed to validate and optimize the treatment of patients with heart failure.

Keywords: Heart failure, drug therapy, advanced devices and technologies, cell therapy and artificial intelligence.

SUMÁRIO

1 1 INTRODUÇÃO	9
2 JUSTIFICATIVA	12
3 METODOLOGIA	14
3.1 Desenho do estudo	14
3.1.1 Objetivos do desenho	14
3.1.2 Justificativa do desenho	14
3.2 Metodologia da Revisão da Literatura	14
3.2.1 Bases de dados consultadas	15
3.2.2 Período de publicação	15
3.3 Critérios de Inclusão	15
3.4 Critérios de Exclusão	15
3.5 Termos de Busca	16
3.6 Seleção dos Estudos	16
3.7 Extração e Análise de Dados	16
3.8 Síntese dos Resultados	17
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
4.1 Insuficiência cardíaca: desafios e abordagens terapêuticas.....	18
4.1.1 Terapia Farmacológica	23
4.1.2 Dispositivos	24
4.1.3 Terapia Gênica	26
4.1.4 Inteligência Artificial	27
4.2 Mecanismo de ação do tratamento farmacológico	29
4.3 Mecanismo de ação dos Dispositivos Implantáveis	30
4.4 Mecanismo de ação da Terapia Gênica	32
4.5 Mecanismo de ação da Inteligência Artificial	32
4.6 Desfechos com tratamento farmacológico	34
4.7 Desfechos com uso de Dispositivos Implantáveis	35
4.8 Desfechos com a Terapia Gênica	37
4.9 Desfechos com a Inteligência Artificial	38
4.10 Benefícios do tratamento farmacológico	40
4.11 Benefícios do uso de Dispositivos Implantáveis	42
4.12 Benefícios com a Terapia Gênica	44
4.13 Benefícios com a Inteligência Artificial	45
4.14 Impacto da terapia farmacológica	48
4.15 Impacto do uso de Dispositivos Implantáveis	50
4.16 Impacto da Terapia Gênica	51
4.17 Impacto da Inteligência Artificial	52
5 RESULTADO E DISCUSSÃO	54
3.1 Terapias farmacológicas	59
3.2 Dispositivos implantáveis	61
3.3 Terapia gênica e regenerativa	65
3.4 Inteligência artificial no manejo da IC	66
6 CONCLUSÃO	74

6.1 Considerações finais	74
6.2 Perspectivas futuras para o tratamento da IC	75

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa um dos principais desafios de saúde pública global, afetando aproximadamente 26 milhões de pessoas em todo o mundo. A sua prevalência cresce significativamente com o envelhecimento da população, tornando-se uma das principais causas de hospitalização e morbimortalidade em indivíduos com idade superior a 65 anos (Fonseca, 2017). Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, a IC continua a ser uma síndrome de difícil manejo, associada a elevadas taxas de readmissão hospitalar e impactos substanciais na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores. (Fonseca, 2017)

A abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca tem evoluído consideravelmente, incorporando novas modalidades farmacológicas e dispositivos médicos inovadores. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i), por exemplo, demonstraram benefícios na redução da hospitalização e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC, estabelecendo-se como um dos pilares do tratamento da IC com fração de ejeção reduzida. (Silva-Cardoso et al., 2021)

Outras estratégias terapêuticas inovadoras incluem o uso de ativadores seletivos da miosina cardíaca, como o omecamtiv mecarbil, que melhora a contratilidade do miocárdio sem aumentar o consumo de oxigênio, proporcionando uma alternativa promissora para pacientes com IC crônica e fração de ejeção reduzida (Teerlink et al., 2020). Da mesma forma, o vericiguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, demonstrou eficácia na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com IC avançada, representando um avanço significativo no manejo da doença. (González-Juanatey et al., 2022)

O desenvolvimento de terapias combinadas, como o sacubitril/valsartana, também trouxe melhorias substanciais na abordagem da IC, ao proporcionar uma maior modulação dos sistemas neuro-hormonais envolvidos na fisiopatologia da doença (Cheng et al., 2020). Além disso, a reposição de ferro tem sido considerada uma estratégia relevante para pacientes com IC e deficiência de ferro, reduzindo a hospitalização e melhorando a capacidade funcional desses indivíduos. (Correia & Mesquita, 2022)

Novas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas para melhorar os resultados clínicos em pacientes com IC. Entre essas abordagens, destaca-se a terapia de ativação barorreflexa (BAT), um dispositivo implantável que promove a modulação autonômica cardíaca. Estudos têm demonstrado a segurança e eficácia da BAT em pacientes com ICFER, oferecendo uma alternativa

promissora para aqueles inelegíveis para terapia de ressincronização cardíaca (TRC). (Zile et al., 2020)

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é uma opção de tratamento estabelecida para IC sintomática, especialmente em pacientes com disfunção ventricular esquerda (VE) e dissincronismo elétrico. A TRC tem demonstrado melhorar a classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e a fração de ejeção em pacientes selecionados. No entanto, uma porcentagem significativa de pacientes não responde favoravelmente à TRC, o que motivou a busca por métodos de seleção mais precisos e individualizados. (Chen et al., 2022)

Além das terapias mencionadas, o CardioMEMS, um sistema de monitorização hemodinâmica remota, tem surgido como uma ferramenta promissora no manejo da IC crônica. O CardioMEMS permite o acompanhamento contínuo da pressão da artéria pulmonar (PAP), auxiliando na otimização da terapia e na detecção precoce de descompensações. Estudos europeus têm demonstrado o potencial do CardioMEMS para reduzir as taxas de hospitalização e melhorar a qualidade de vida em pacientes com IC. (Radhoea, 2023)

Outra estratégia terapêutica inovadora é o implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE), que oferece suporte circulatório mecânico para pacientes com IC avançada. Os DAVE têm se mostrado eficazes como ponte para o transplante cardíaco, terapia de destino e, em alguns casos, até mesmo para a recuperação miocárdica. Com o avanço da tecnologia e aprimoramento das técnicas cirúrgicas, os DAVE têm apresentado resultados clínicos cada vez melhores, proporcionando sobrevida prolongada e melhor qualidade de vida para pacientes com IC refratária. (Varshney et al., 2022)

A terapia gênica surge como uma técnica promissora para o tratamento de distúrbios monogênicos. As opções terapêuticas para pacientes com cardiomiopatias genéticas estão gradualmente se expandindo com abordagens novas e cada vez mais direcionadas. A terapia gênica representa a terapia personalizada mais inovadora, visando curar distúrbios genéticos na raiz do mecanismo fisiopatológico. (Argiro et al., 2024)

A terapia celular também apresenta resultados promissores no tratamento da IC. Ao contrário do infarto agudo do miocárdio, onde os resultados têm sido consistentemente negativos por mais de uma década, no contexto da IC, os resultados dos ensaios de Fase I-II são encorajadores, tanto na cardiomiopatia isquêmica quanto na não isquêmica. Vários estudos de Fase II bem projetados atingiram seu objetivo primário e demonstraram um sinal de eficácia, o que é notável considerando que apenas uma dose de células foi utilizada. (Bolli et al., 2021)

A terapia com células-tronco tem demonstrado potencial para melhorar a função cardíaca em modelos de cardiomiopatia dilatada. As células estromais mesenquimais derivadas do cordão umbilical mostraram melhorar a função cardíaca em ratos com cardiomiopatia dilatada. Além disso, células-tronco mesenquimais derivadas do sangue do cordão umbilical demonstraram melhorar a função cardíaca em modelos transgênicos de camundongos com cardiomiopatia dilatada. (Tsai & Sun, 2024)

A terapia gênica para doenças cardíacas isquêmicas e insuficiência cardíaca tem sido esperada como um novo método de tratamento desde a descoberta da estrutura do DNA em 1953. A morbidade de doenças cardiovasculares permanece notável apesar da melhora das intervenções percutâneas e do tratamento farmacológico, ressaltando a necessidade de novas terapêuticas. A angiogênese terapêutica mediada por terapia gênica poderia ajudar aqueles que não obtiveram alívio sintomático suficiente com os métodos de tratamento tradicionais. (Korpela et al., 2021)

A inteligência artificial (IA) e machine learning (ML) têm demonstrado um grande potencial na gestão da insuficiência cardíaca, desde o diagnóstico até a otimização do tratamento. A IA pode auxiliar na análise de grandes volumes de dados, como registros eletrônicos de saúde (EHRs) e dados de telemonitoramento, para identificar padrões e prever eventos adversos. (Choi, 2023)

Dispositivos wearables integrados com IA/ML podem monitorar continuamente pacientes com IC, detectando sinais precoces de descompensação. Esses dispositivos podem medir diversos parâmetros fisiológicos, como frequência cardíaca, atividade e qualidade do sono, permitindo uma intervenção mais rápida e personalizada. Além disso, algoritmos de IA podem analisar dados de eletrocardiogramas (ECGs) e gravações acústicas para detectar mudanças na pressão da artéria pulmonar. (Gautam, 2022)

A incorporação da IA em modalidades diagnósticas, como angiografia cardíaca, ecocardiografia e eletrocardiograma (ECG), revolucionou o diagnóstico de distúrbios cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, arritmia e doença cardíaca valvar. A IA tem o potencial de revolucionar o diagnóstico médico, tratamento, previsão de riscos, atendimento clínico e descoberta de medicamentos, interpretando vastos bancos de dados de forma mais eficiente do que o cérebro humano. (Yasmin, 2021)

Os modelos de machine learning podem ser usados para identificar e priorizar pacientes com exacerbações de insuficiência cardíaca, permitindo intervenções mais oportunas e eficazes⁶. Esses modelos podem ser treinados usando dados de casos de pacientes simulados e opiniões de especialistas, com o objetivo de melhorar a precisão e a segurança das decisões clínicas. (Morrill, 2021)

2. JUSTIFICATIVA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, representando um desafio crescente para os sistemas de saúde devido ao seu impacto clínico e socioeconômico. Caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma eficiente para suprir as necessidades metabólicas do organismo, a IC está associada a elevados índices de hospitalização, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade.

Nas últimas décadas, avanços significativos no entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca permitiram o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que vão além do tratamento sintomático convencional. Estratégias inovadoras, como o uso de novos fármacos moduladores neuro-hormonais, terapias celulares, dispositivos implantáveis e abordagens personalizadas, vêm demonstrando potencial para modificar a evolução da doença e melhorar a sobrevida dos pacientes.

Apesar dos avanços terapêuticos, a IC continua associada a altas taxas de hospitalização, mortalidade e custos elevados. As terapias tradicionais, embora eficazes, podem não ser suficientes para todos os pacientes com IC. Uma parcela significativa dos pacientes permanece sintomática e com risco de hospitalização e morte. A busca por novas terapias se justifica pela necessidade de complementar a ação sobre o sistema neuro-humoral e o remodelamento cardíaco, com benefícios adicionais à terapia padrão otimizada. A IC impacta a qualidade de vida, capacidade de exercício e bem-estar geral dos pacientes.

As abordagens inovadoras visam melhorar esses aspectos, proporcionando alívio dos sintomas e melhorando a capacidade funcional dos pacientes. A IC é uma das principais causas de hospitalização, gerando custos significativos para o sistema de saúde. As terapias inovadoras têm o potencial de reduzir as taxas de hospitalização e, conseqüentemente, os custos associados à doença. A pesquisa em IC tem revelado novos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da doença. Esse conhecimento tem levado ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes, como a terapia de ativação barorreflexa e a terapia gênica. As abordagens terapêuticas inovadoras permitem uma maior personalização do tratamento, levando em consideração as características individuais de cada paciente, como etiologia da IC, fração de ejeção, comorbidades e perfil genético. Essa individualização do tratamento pode otimizar os resultados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A deficiência de ferro (DF) é uma comorbidade comum na ICFER, associada a piores resultados. A reposição de ferro endovenoso, como a carboximaltose férrica, demonstrou melhorar os sintomas, a

capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com ICFER e DF.

Os inibidores de SGLT2, como a dapagliflozina reduz as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular. Os inibidores de SGLT2 são o quarto pilar da terapia modificadora do prognóstico da ICFER. O vericiguat tem potencial de integrar o grupo de medicações com efeito sobre sintomas e re-hospitalizações em pacientes com ICFER.

Diante desse cenário, a investigação e implementação de abordagens terapêuticas inovadoras são fundamentais para otimizar o manejo da insuficiência cardíaca, reduzindo internações, melhorando a qualidade de vida e promovendo maior sustentabilidade para os sistemas de saúde. O presente estudo se justifica pela necessidade de consolidar e analisar essas novas estratégias terapêuticas, contribuindo para a atualização dos profissionais da área e fomentando a adoção de tratamentos mais eficazes e acessíveis na prática clínica.

3. METODOLOGIA

1. Desenho do Estudo

Este estudo adota a forma de uma revisão de literatura integrativa com o objetivo de compilar, analisar e interpretar criticamente os estudos existentes sobre análise das abordagens terapêutica inovadoras no tratamento da insuficiência cardíaca, com ênfase na terapia farmacológica, dispositivos, gênica e inteligência artificial. A escolha por uma revisão integrativa se justifica por ser um método adequado para sintetizar e integrar as evidências científicas sobre um tema específico, especialmente quando a diversidade de abordagens e a complexidade do tema não permitem a aplicação de uma metodologia de revisão sistemática. A revisão integrativa oferece uma abordagem ampla, análise crítica e sintetiza o conhecimento, os achados e permite uma compreensão ampla das tendências e consensos existentes na literatura, além de ajudar a identificar lacunas no conhecimento.

i. Objetivos do Desenho

- Identificar e selecionar artigos científicos relevantes publicados nos último dez anos sobre novas abordagens terapêuticas para insuficiência cardíaca.
- Comparar a eficácia e segurança das diferentes estratégias terapêuticas inovadoras disponíveis, considerando seus impactos na morbimortalidade e qualidade de vida dos pacientes.
- Sintetizar as evidências científicas de forma estruturada, possibilitando recomendações baseadas em evidências para a prática clínica.
- Apontar lacunas no conhecimento atual e sugerir novas direções para pesquisas futuras sobre o tema.

ii. Justificativa do Desenho

Este tipo de estudo foi escolhido para oferecer uma visão abrangente sobre o tema, integrando diversas fontes e tipos de estudos, como ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. A revisão integrativa da literatura analisa e sintetiza as abordagens terapêuticas inovadoras utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca, avaliando sua eficácia, segurança e aplicabilidade clínica.

2. Metodologia da Revisão de Literatura

A revisão de literatura foi conduzida para sintetizar as evidências científicas sobre as abordagens terapêutica inovadora no tratamento da insuficiência cardíaca, com foco em novos fármacos, dispositivos, genética e inteligência artificial. A pesquisa seguiu as etapas descritas a seguir:

i. Bases de Dados Consultadas

Os estudos foram buscados nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase, escolhidas pela sua relevância na literatura médica e por disponibilizar estudos clínicos revisados por pares.

ii. Período de Publicação

Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos (2015 a 2025), visando obter uma visão atualizada sobre os avanços da terapêutica na insuficiência cardíaca. Este período foi escolhido para refletir as mais recentes evidências, especialmente em relação aos novos fármacos, dispositivos, terapia gênica e inteligência artificial. Estudos anteriores a esse período foram excluídos.

3.3 Critérios de Inclusão

- Ensaio clínico, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliem novas estratégias terapêuticas, incluindo fármacos, terapias celulares, dispositivos implantáveis e outras abordagens inovadoras
- Estudo com pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção, que tenham sido submetidos a terapias inovadoras.
- Estudos que apresentem dados sobre eficácia, segurança, impacto na qualidade de vida e redução de hospitalizações e mortalidade.
- Estudos publicados em inglês ou português.
- Estudos publicados nos últimos 10 anos para garantir a atualidade das evidências.

3.4 Critérios de Exclusão

- Estudos publicados antes do período estabelecido para a revisão.
- Artigos sem resultados quantitativos ou qualitativos relevantes para a avaliação de abordagens inovadoras no tratamento da insuficiência cardíaca.
- Artigos que não estejam disponíveis em bases de dados reconhecidas ou que não possuam revisão por pares.
- Estudos com população não representativa para insuficiência cardíaca ou que abordem condições não diretamente relacionadas ao tema.

- Estudos com metodologia fraca ou com viés significativo, conforme avaliação crítica da qualidade dos artigos.

3.5 Termos de Busca

As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “heart failure”, “SGLT2 inhibitors”, “GLP-1 receptor agonists”, “ferric carboxymaltose”, “vericiguat”, “omecantiv mercabil”, “sacubitril-valsartan”, “baroreflex activation”, “cardiac resynchronization therapy”, “implantable ventricular assist device”, “recruitment of the cardiac conduction system”, “gene therapy” e “artificial intelligence”. Operadores booleanos (AND, OR) foram empregados para otimizar a combinação dos descritores e encontrar estudos relevantes.

3.6 Seleção dos Estudos

A seleção inicial dos artigos foi facilitada pelo uso do software Rayyan, que permite a triagem sistemática de estudos. Os títulos e resumos identificados nas buscas foram importados para o Rayyan, onde foram revisados de forma cega e independente pelos revisores. Estudos considerados relevantes foram lidos na íntegra para garantir a aderência aos critérios de inclusão. Estudos duplicados foram automaticamente identificados e excluídos pelo software. Esta metodologia foi adotada para garantir a transparência e a reprodutibilidade do processo de seleção dos estudos.

3.7 Extração e Análise dos Dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos e organizados em uma tabela contendo: autores, ano de publicação, tipo de estudo, número de participantes, intervenções, principais abordagens inovadoras no tratamento da insuficiência cardíaca. Durante a análise, também foi realizada uma avaliação qualitativa para compreender as diferentes abordagens terapêuticas propostas para insuficiência cardíaca, desde uso de medicamentos, dispositivos, genética e inteligência artificial.

3.8 Síntese dos Resultados

Após a extração, os dados foram analisados e comparados para identificar padrões consistentes na avaliação de melhora dos parâmetros clínicos, qualidade de vida e a capacidade funcional. Foram avaliados os parâmetros clínicos como melhora dos sintomas, qualidade de vida e capacidade funcional pelo NYHA, redução de hospitalizações, sobrevida e morte cardiovascular. Além disso, a síntese incluiu a identificação de lacunas na literatura, como baixa disponibilidade de artigos sobre o uso

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. Insuficiência Cardíaca: Desafios e Abordagens Terapêuticas

A insuficiência cardíaca (IC) se configura como um desafio de saúde pública em escala global, marcante pelas altas taxas de hospitalização, morbidade e mortalidade que a caracterizam. Apesar dos progressos alcançados tanto no tratamento farmacológico quanto no desenvolvimento de dispositivos implantáveis, a IC persiste como uma das principais causas de internação e óbito por doenças cardiovasculares. A complexidade da síndrome da IC reside em sua natureza multifacetada, abrangendo uma variedade de etiologias, fenótipos e mecanismos fisiopatológicos, o que representa um desafio para o tratamento. A necessidade de abordagens terapêuticas inovadoras que visem aprimorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com IC é, portanto, evidente (Ambrosy, 2014).

A relevância do tema “Abordagens Terapêuticas Inovadoras para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca” reside na busca contínua por aprimorar os resultados clínicos e mitigar o impacto da doença. As terapias convencionais, a exemplo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), betabloqueadores e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM), demonstraram eficácia na redução da mortalidade e hospitalização em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida (ICFER). Contudo, uma parcela considerável dos pacientes não responde de forma adequada a essas terapias, e as taxas de re-hospitalização permanecem elevadas. Adicionalmente, o tratamento da IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) se apresenta como um desafio particular, uma vez que poucas terapias demonstraram benefícios consistentes nessa população. O desenvolvimento e a implementação de novas abordagens terapêuticas são, portanto, cruciais para otimizar o tratamento da IC e aprimorar o prognóstico dos pacientes (Fonseca, 2017).

A abordagem terapêutica da IC enfrenta diversos desafios, como a complexidade da síndrome, heterogeneidade dos pacientes e ausência de terapias eficazes para todos os fenótipos da doença. A identificação de alvos terapêuticos específicos e o desenvolvimento de terapias personalizadas são essenciais para superar esses desafios. A adesão ao tratamento e a otimização das doses dos medicamentos também são importantes para garantir a eficácia das terapias. A integração de diferentes modalidades terapêuticas, como farmacoterapia, dispositivos implantáveis e intervenções não farmacológicas, pode ser necessária para alcançar os melhores resultados clínicos. A implementação de programas de manejo integrado da IC, com equipes multidisciplinares e acompanhamento próximo dos pacientes, também é fundamental

para aprimorar a qualidade dos cuidados e reduzir as taxas de re-hospitalização (Marques et al., 2017).

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) é complexa e multifatorial, envolvendo alterações estruturais e funcionais no coração que levam à incapacidade de bombear sangue suficiente para atender às necessidades do organismo. A ativação neuro-hormonal, a disfunção miocárdica, o remodelamento ventricular e a inflamação são mecanismos importantes envolvidos no desenvolvimento e progressão da IC. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras (Pereira, 2021).

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central na fisiopatologia da IC. A redução do débito cardíaco leva à ativação desses sistemas, resultando em aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, da retenção de sódio e água e da vasoconstrição. Embora, inicialmente, esses mecanismos compensem a disfunção cardíaca, a ativação crônica do SNS e do SRAA leva a efeitos deletérios a longo prazo, como remodelamento ventricular, fibrose miocárdica e aumento do estresse oxidativo (Marcondes-Braga, 2020).

A disfunção miocárdica é uma característica central da IC, podendo ser causada por diversas etiologias, como doença arterial coronariana, hipertensão, cardiomiopatias e valvopatias. A disfunção contrátil resulta em diminuição do débito cardíaco e aumento das pressões de enchimento ventricular. A disfunção diastólica, caracterizada por um relaxamento ventricular prejudicado, também contribui para a IC, especialmente na IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). A deficiência de ferro também contribui para disfunção miocárdica, e a suplementação de ferro pode trazer benefícios. (Pereira, 2021).

O remodelamento ventricular é um processo adaptativo inicial que, cronicamente, contribui para a progressão da IC. Envolve alterações na forma, tamanho e função do ventrículo esquerdo, incluindo dilatação, hipertrofia e fibrose. O remodelamento ventricular é influenciado por fatores como a sobrecarga de volume e pressão, a ativação neuro-hormonal e a inflamação (Nascimento, 2022).

A inflamação também desempenha um papel importante na fisiopatologia da IC. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), foram observados em pacientes com IC. A inflamação contribui para a disfunção miocárdica, o remodelamento ventricular e a progressão da doença (Pereira, 2021).

Tabela 1 – Classificação dos estágios da IC, segundo American College of Cardiology/American Heart Association.

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Tratamento clínico otimizado* Medidas adicionais * Considerar TRC, CDI e tratamento cirúrgico Considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

* Ver figura 7.1 de IC Crônica para tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. CDI: cardiodesfibrilador implantável; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; TRC: terapia de ressincronização cardíaca. Fonte: Adaptado de "Hunt SA et al.,⁸ 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines. J Am Coll Cardiol. 2009;53:e1–90".

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017.

Tabela 2 – Classificação funcional, segundo a New York Heart Association (NYHA).

Quadro 1.2 – Classificação funcional, segundo a New York Heart Association

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de "The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston: Little, Brown, 1994".

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017.

Tabela 3 – Classificação da IC pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), segundo o congresso de Medicina Interna do American College of Physician (ACP).

Classificação da IC	FEVE
Reduzida (ICFEr)	≤ 40%
Melhorada (ICFEm)	FEVE > 40%, a partir de um valor basal ≤ 40%
Levemente reduzida (ICFElr)	41 e 49%
Preservada (ICFEp)	≥ 50%

Fonte: American College of Physician (ACP), 2024.

O impacto da insuficiência cardíaca (IC) é vasto e abrange diversas dimensões, incluindo a carga global da doença, o impacto na qualidade de vida dos pacientes e os custos econômicos associados ao seu tratamento. A IC é uma síndrome clínica complexa que impõe desafios significativos aos pacientes, sistemas de saúde e à sociedade como um todo (Stevens, 2018).

A IC está associada a uma elevada taxa de morbidade e mortalidade, sendo uma das principais causas de hospitalização e morte cardiovascular em todo o mundo. A IC compromete drasticamente a sobrevivência e a qualidade de vida de doentes e cuidadores. Após um primeiro internamento, os doentes com IC apresentam um elevado risco de re-hospitalização precoce e morte. Cerca de um em cada quatro doentes com mais de 65 anos será readmitido aos 30 dias e cerca de metade até aos seis meses após a alta. A IC é uma condição debilitante que limita a capacidade funcional dos pacientes, resultando em fadiga, dispneia e intolerância ao exercício. A progressão da IC leva à diminuição da capacidade de exercício aeróbico e resistência.

A IC causa impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando a sua capacidade de realizar atividades diárias, participar de atividades sociais e manter a independência. Os sintomas da IC, como fadiga, dispneia e edema, podem limitar a mobilidade e a capacidade de autocuidado dos pacientes. Além disso, a IC está associada a um aumento do risco de depressão, ansiedade e declínio cognitivo, o que pode afetar ainda mais a qualidade de vida dos pacientes. A ferropenia, comum na IC, está associada a uma pior classe funcional e maior risco de morte.

Os custos econômicos associados à IC são substanciais e representam uma carga significativa para os sistemas de saúde. A hospitalização representa cerca de 60-80% dos custos com a síndrome. Estima-se que os custos aumentem em cerca de duas vezes e meia até 2030. Os custos diretos incluem despesas com hospitalizações, consultas médicas, medicamentos e dispositivos implantáveis, enquanto os custos indiretos incluem perda de produtividade devido à doença e ao absentismo. A reabilitação cardíaca é uma estratégia eficaz e segura para melhorar a capacidade funcional, a qualidade de vida e reduzir as hospitalizações em pacientes com IC.

1.1 Terapia Farmacológica:

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome complexa que requer uma abordagem terapêutica multifacetada. Nos últimos anos, várias terapias farmacológicas inovadoras têm demonstrado benefícios promissores no tratamento da IC, incluindo inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, sacubitril-valsartana, vericiguat, omecantiv mecarbil e carboximaltose férrica.

Inibidores de SGLT2: Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) demonstraram reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com ICEFp. A empagliflozina, por exemplo, também diminuiu as internações por IC que requerem cuidados intensivos, o uso de drogas vasopressoras ou inotrópicos positivos e a necessidade de intensificar a terapia com diuréticos em pacientes ambulatoriais². Além disso, a probabilidade de melhora na classe funcional da NYHA foi maior nos pacientes que receberam empagliflozina². Os inibidores de SGLT-2 surgiram como o quarto pilar da terapia farmacológica modificadora da doença em pacientes com ICFEr, independentemente da presença ou ausência de diabetes tipo 2³. (Silva-Cardoso et al., 2021)

Agonistas do GLP-1: Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) podem trazer benefícios cardiovasculares, de mortalidade e renais em pacientes com diabetes tipo 2, sobretudo, na insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEp), especialmente em pacientes obesos. (Kristensen et al., 2022)

Sacubitril/Valsartana: A combinação de sacubitril e valsartana oferece uma abordagem inovadora para o tratamento da IC. A neprilisina é uma enzima que degrada os peptídeos natriuréticos, que têm efeitos protetores no sistema cardiovascular. Ao inibir a neprilisina, o sacubitril aumenta os níveis de peptídeos natriuréticos, promovendo a vasodilatação, natriurese e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Em pacientes com ICFEr, o sacubitril/valsartana demonstrou ser superior aos IECAs na redução da mortalidade e hospitalização por IC. Estudos mostraram que o sacubitril/valsartana pode melhorar a classe funcional NYHA e aumentar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O sacubitril/valsartana pode ser considerado como substituto de IECA/BRA em pacientes ambulatoriais sintomáticos ou como terapia inicial em pacientes com IC nova ou descompensada após a estabilização. (Chun et al., 2020)

Vericiguat: O vericiguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (GCs) que aumenta a produção de GMPc, suprindo o déficit relativo que ocorre na IC. O estudo VICTORIA demonstrou que o vericiguat reduziu a incidência de morte cardiovascular ou

hospitalização por IC em pacientes com ICFEr e descompensação recente. O benefício do desfecho composto deveu-se prioritariamente à redução de hospitalizações, não havendo benefício estatisticamente significativo em morte cardiovascular ou em mortalidade total. (González-Juanatey et al., 2022)

Omecamtiv Mecarbil: O omecamtiv mecarbíl é um ativador seletivo da miosina cardíaca, uma proteína responsável pela contração muscular do coração. Ao aumentar a contratilidade da miosina cardíaca, o omecamtiv mecarbíl pode melhorar a função cardíaca e o débito cardíaco em pacientes com IC. Embora os resultados de alguns estudos iniciais tenham sido promissores, o estudo ATOMIC-AHF não mostrou um benefício significativo no tratamento da IC aguda. (Teerlink et al., 2016)

Carboximaltose Férrica: A deficiência de ferro é uma comorbidade comum em pacientes com IC e está associada a piores resultados clínicos. A carboximaltose férrica é uma forma de ferro endovenoso que demonstrou melhorar os sintomas, a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com ICFER. Além disso, a carboximaltose férrica pode reduzir o risco de hospitalização por IC. (Anker et al., 2018)

Em resumo, o tratamento da insuficiência cardíaca tem evoluído significativamente com o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. Os inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, sacubitril-valsartana, vericiguat, omecamtiv mecarbíl e carboximaltose férrica representam abordagens terapêuticas promissoras que podem melhorar os resultados clínicos em pacientes com IC. A escolha da terapia ideal deve ser individualizada, levando em consideração o fenótipo da IC, as comorbidades do paciente e as diretrizes clínicas mais recentes.

1.2 Dispositivos Implantáveis:

A utilização de dispositivos implantáveis é parte integrante do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC), oferecendo terapias adjuvantes ao tratamento farmacológico padrão. Embora o número desses dispositivos esteja crescendo, apenas alguns são sustentados por evidências robustas. Os dispositivos atuais visam melhorar a hemodinâmica, promover a remodelação reversa ou fornecer terapia elétrica.

Dispositivos Recomendados e seus Benefícios:

Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC): A TRC tem recomendações em

diretrizes e demonstrou melhorar resultados. A TRC beneficia pacientes com IC sintomática, disfunção ventricular esquerda e dissincronismo elétrico. A técnica demonstrou uma melhora significativa na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e na fração de ejeção em pacientes com disfunção ventricular grave e bloqueio de ramo esquerdo. A TRC pode reduzir a duração do QRS, o intervalo PR, o índice de forma diastólica final, o índice de forma sistólica final, o volume sistólico e a massa miocárdica. A TRC pode levar ao remodelamento reverso do VE, conforme avaliado pelo índice de excentricidade sistólica e diastólica final. A TRC está associada a uma melhora significativa na qualidade de vida, conforme avaliado pelo Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). (Nascimento et al., 2022)

Terapia de Ativação do Barorreflexo (BAT): A BAT foi desenvolvida para restaurar a sensibilidade do barorreflexo e modular o desequilíbrio na função autonômica cardíaca presente em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Estudos anteriores demonstraram que a BAT pode melhorar a sensibilidade do barorreflexo e produzir uma função autonômica cardíaca aferente. O estudo BeAT-HF demonstrou a segurança e eficácia da BAT em pacientes com ICFEr. A ativação do barorreflexo pode prevenir arritmias induzidas por infarto agudo do miocárdio por meio da modulação autonômica. A BAT é uma estratégia terapêutica para insuficiência cardíaca diastólica. (Zile et al., 2020)

Dispositivos de Assistência Ventricular (DAVs): Os DAVs são dispositivos implantáveis que auxiliam na função de bombeamento do coração. Eles são usados em pacientes com IC avançada que não respondem a outras terapias. Um DAV pode melhorar a hemodinâmica e a qualidade de vida em pacientes com IC. Em pacientes considerados para um marca-passo ou terapia de ressincronização cardíaca (TRC), a decisão deve ser baseada nas melhores evidências disponíveis, considerando os riscos e benefícios individuais de cada opção, as preferências do paciente e os objetivos dos cuidados. A assistência mecânica circulatória de longo prazo demonstrou melhorar os resultados. (Poglajen et al., data não especificada)

CardioMEMS: O sistema de monitoramento de pressão da artéria pulmonar CardioMEMS pode ser utilizado em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca sintomática. O CardioMEMS é um sistema de monitorização remota sem fios da pressão da artéria pulmonar utilizado na gestão da IC. A terapia guiada pela pressão da artéria pulmonar

pode reduzir as hospitalizações por IC em pacientes com ICFEp. (Radhoe et al., 2023)

A TRC, BAT, os DAVs e o CardioMEMS representam abordagens para melhorar os resultados em pacientes com IC, atuando em diferentes mecanismos fisiopatológicos. A BAT visa modular o sistema nervoso autônomo, os DAVs auxiliam diretamente na função de bombeamento do coração e o CardioMEMS permite o monitoramento remoto da pressão da artéria pulmonar para orientar o tratamento.

1.3 Terapia Gênica

A terapia gênica é uma técnica emergente para o tratamento de distúrbios monogênicos, incluindo cardiomiopatias. As estratégias de terapia gênica incluem abordagens como substituição e edição de genes. A terapia gênica exerce seu impacto através da transcrição e/ou tradução de material genético transferido, e/ou integrando-se ao genoma do hospedeiro.

Terapia Gênica para Doença Cardíaca Isquêmica (DCI) e Insuficiência Cardíaca (IC)
Pacientes com DCI que não responderam à terapia convencional receberam DNA plasmídeo nu codificando VEGF-A (phVEGF165) injetado diretamente no miocárdio isquêmico via abertura de toracotomia. Melhora subjetiva notável foi observada na medicação para angina e, objetivamente, na imagem de perfusão SPECT. O número de segmentos miocárdicos bem perfundidos aumentou de 6 para 8 no dia 60 após a terapia gênica. Em um estudo, a terapia gênica aumentou a função do ventrículo esquerdo (VE) em comparação com a terapia farmacológica tradicional. No futuro, pacientes mais saudáveis devem ser incluídos nos ensaios, em vez de pacientes sem opção. (Korpela et al., 2021)

Desafios da terapia gênica

Apesar da angiogênese robusta e melhora funcional observada em animais de laboratório, respostas semelhantes não foram alcançadas em humanos. Isso pode ser devido à diferença de tamanho entre pequenos animais experimentais e humanos. Pacientes incluídos em ensaios de terapia gênica sofrem de doença em estágio terminal grave com múltiplas comorbidades, o que significa que a capacidade regenerativa é muito menor do que em animais de laboratório saudáveis. Novos biomarcadores para selecionar pacientes ideais estão sob investigação. (Korpela et al., 2021)

1.4 Inteligência Artificial

A inteligência artificial (IA) tem um potencial significativo na insuficiência cardíaca (IC), auxiliando no diagnóstico, desenvolvimento de fármacos e tratamento. A IA pode aumentar a capacidade dos médicos de prever eventos clínicos, selecionar pacientes para ensaios clínicos e otimizar terapias.

Aplicações da Inteligência Artificial na Insuficiência Cardíaca como análise de dados complexos que IA pode analisar grandes conjuntos de dados clínicos para identificar padrões e prever resultados em pacientes com IC.

Auxílio ao Diagnóstico: A IA pode auxiliar na interpretação de exames de imagem, como ecocardiogramas e ressonância magnética cardíaca, para detectar sinais precoces de IC e auxiliar no diagnóstico diferencial.

Predição de Mortalidade: Modelos de aprendizado de máquina (ML) podem prever a mortalidade em pacientes hospitalizados com IC, utilizando dados como idade, sexo, histórico de hospitalizações, duração da internação, diagnósticos, classe funcional da New York Heart Association (NYHA), procedimentos médicos e prescrições de medicamentos.

Monitoramento Remoto: A IA pode ser utilizada em conjunto com wearables e monitoramento remoto para coletar dados fisiológicos dos pacientes em tempo real, permitindo o acompanhamento contínuo e a detecção precoce de descompensações.

Personalização do Tratamento: A IA pode auxiliar na individualização do tratamento, identificando os pacientes que têm maior probabilidade de responder a determinadas terapias e otimizando as doses dos medicamentos.

Aumento da Inteligência: A inteligência artificial (IA) ou o aumento da inteligência (IA) podem ser o futuro.

Transformação do Futuro: A inteligência artificial transforma o futuro dos cuidados de saúde. (Hassani et al., 2020)

Modelos de Predição de Risco:

Modelos de ML, como ACD-VC e SMART-HF, demonstraram superioridade sobre os modelos de risco convencionais, como SHFM e MAGGIC, na predição de mortalidade em pacientes com IC. O modelo SMART-HF utiliza variáveis facilmente disponíveis no Japanese Acute Care Diagnosis Procedure Combination (ACD), como dados demográficos e histórico de hospitalizações, o que o torna aplicável mesmo por não profissionais de saúde. (Tohyama et al., 2021)

Limitações e Desafios:

Apesar do grande potencial, a implementação da IA na prática clínica ainda enfrenta desafios, como a necessidade de validação em grandes estudos multicêntricos e a garantia da privacidade e segurança dos dados dos pacientes. É importante ressaltar que os modelos de IA são baseados em dados históricos e podem não ser aplicáveis a todas as populações de pacientes. A ausência de dados clínicos detalhados pode ser uma limitação. (Rajkomar et al., 2019).

- 2 Mecanismo de ação dos inibidores de SGLT2, agonista de GLP-1, sacubitril-valsartana, vericiguat, omecamtiv mecarbil e carboximaltose férrica.

2.1 Inibidores de SGLT2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) atuam em novas vias terapêuticas, diferentes daquelas em que os agentes neuro-hormonais são ativos. Além dos efeitos diuréticos e hemodinâmicos, os inibidores de SGLT2 podem ter impacto no metabolismo miocárdico, transportadores de íons, fibrose, adipocinas e função vascular. Eles demonstraram reduzir hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2. Em pacientes com IC, a empagliflozina e a dapagliflozina mostraram reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Os iSGLT2 parecem seguros e bem tolerados, mesmo em pacientes com pressão arterial sistólica baixa. O mecanismo de ação proposto inclui a melhora do metabolismo miocárdico e a redução da sobrecarga de sódio e água, levando a benefícios clínicos em pacientes com ICFeR. (Silva-Cardoso et al., 2021)

2.2 Agonistas de GLP-1

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) têm demonstrado potencial como agentes anti-inflamatórios na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Estudos demonstraram que liraglutida e semaglutida estão associados a resultados cardiovasculares positivos em pacientes com diabetes tipo 2. Os GLP-1 RAs podem melhorar os biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo. O mecanismo de ação dos agonistas de GLP-1 envolve a promoção da secreção de insulina dependente da glicose, a supressão da secreção de glucagon e o retardo do esvaziamento gástrico. Além disso, podem exercer efeitos cardioprotetores diretos, como a melhora da função endotelial e a redução da inflamação. (Marso et al., 2016; Holman et al., 2017)

2.3 Sacubitril/Valsartana

Sacubitril/valsartana é um inibidor da neprilisina e bloqueador do receptor da angiotensina (INRA). O sacubitril inibe a neprilisina, uma enzima que degrada os peptídeos natriuréticos, aumentando assim os níveis desses peptídeos, que promovem a vasodilatação, natriurese e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O valsartana bloqueia o receptor da angiotensina II, antagonizando os efeitos vasoconstritores e de retenção

de sódio desse hormônio. A combinação de sacubitril e valsartana demonstrou ser superior aos IECA na redução da mortalidade e hospitalização por IC. O sacubitril/valsartana pode ser considerado como terapia inicial em pacientes com IC em situações especiais. O uso de ARNIs foi recomendado para pacientes com HFrEF para reduzir a morte cardíaca súbita (SCD) e mortalidade por todas as causas. (McMurray et al., 2014)

2.4 Vericiguat

Vericiguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (GCs) que aumenta a produção de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). A GMPc promove a vasodilatação, natriurese e inibe o crescimento celular. Ao estimular diretamente a GCs, o vericiguat aumenta os níveis de GMPc, compensando a deficiência dessa molécula observada na IC. O estudo VICTORIA demonstrou que a adição de vericiguat ao tratamento médico otimizado reduziu a incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com IC-FEr e descompensação recente. (Armstrong et al., 2018)

2.5 Omecantiv Mecarbil

Omecantiv mecarbil é um ativador seletivo da miosina cardíaca que melhora a contratilidade miocárdica sem aumentar o consumo de oxigênio ou o risco de arritmias. Ao aumentar a duração da sístole e o tempo de ejeção ventricular, o omecantiv mecarbil pode melhorar a função cardíaca em pacientes com ICFEr. (Teerlink et al., 2020)

2.6 Carboximaltose Férrica

A carboximaltose férrica é uma forma de ferro endovenoso utilizada para tratar a deficiência de ferro (DF) em pacientes com insuficiência cardíaca. A DF é comum em pacientes com IC e está associada a pior prognóstico. A reposição de ferro com carboximaltose férrica demonstrou melhorar os sintomas, a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com ICFER estável. Além disso, pode reduzir o risco de hospitalização por IC. A carboximaltose férrica repõe os estoques de ferro, permitindo a produção de hemoglobina e outras proteínas contendo ferro, o que melhora o transporte de oxigênio e a função celular. (Anker et al., 2018)

3. Mecanismo de ação dos dispositivos implantáveis

Os dispositivos implantáveis desempenham um papel importante no tratamento da

insuficiência cardíaca (IC), oferecendo terapias adjuvantes aos tratamentos medicamentosos. Esses dispositivos visam melhorar a hemodinâmica, promover a remodelação reversa ou fornecer terapia elétrica.

3.1 Terapia de Ativação Barorreflexa (BAT): A terapia de ativação barorreflexa (BAT) é projetada para restaurar a sensibilidade do barorreflexo e modular o desequilíbrio na função autonômica cardíaca presente em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). A disfunção autonômica é um fator fundamental na fisiopatologia da síndrome da IC e provavelmente contribui para o risco residual aumentado de morbidade e mortalidade. Ao estimular os barorreceptores carotídeos, o BAT resulta em um sinal aferente processado no cérebro, levando a uma redução equilibrada na atividade simpática, juntamente com um aumento na atividade parassimpática. Esse reequilíbrio do tônus simpático e/ou parassimpático anormal na ICFEr é um aspecto inovador do BAT. Estudos demonstraram que o BAT pode melhorar a sensibilidade do barorreflexo e produzir um sinal aferente. (Liao et al., 2014; Brandt et al., 2011; Madershahian et al., 2014)

3.2 A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) atua no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) através da correção da dessincronia ventricular, que se refere à falta de coordenação na ativação elétrica e na contração mecânica dentro ou entre os ventrículos. A IC frequentemente leva a distúrbios hemodinâmicos e dessincronia mecânica, exacerbados por anormalidades na condução intra ou interventricular, que podem não ser totalmente corrigidas pela farmacoterapia. A TRC, tradicionalmente realizada por meio do pacing biventricular (BVP), tem se mostrado importante na melhora do prognóstico de pacientes com IC ao tentar restabelecer uma sequência de ativação ventricular mais sincronizada. (Chen et al., 2022)

3.3 Os dispositivos implantáveis, como o Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE), desempenham um papel crucial no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), com o objetivo de melhorar os resultados do tratamento e expandir o uso de DAVE implantáveis. O sucesso do implante de DAVE está intrinsecamente ligado ao cuidado contínuo e coordenado de uma equipe multidisciplinar. No entanto, é importante notar que o implante de DAVE pode apresentar algumas complicações como infarto cerebral, hemorragia cerebral, e sangramento gastrointestinal. (Chiu et al., 2005; Seguchi et al., 2016; Rychik et al., 2019)

3.4 CardioMEMS: O sistema CardioMEMS é um sensor implantável que monitora as pressões da artéria pulmonar, permitindo o gerenciamento proativo da IC¹². Uma análise pós-

hoc do ensaio CHAMPION mostrou que ajustes na terapia com diuréticos e vasodilatadores de acordo com a pressão arterial pulmonar reduziu em 46% a razão de incidência de hospitalização por IC em pacientes com ICFEp classe III da NYHA¹². Isso reforça a necessidade de se controlar edema pulmonar e periférico, e indica que diuréticos não só controlam sintomas como também reduzem internações por IC. (Akinawo et al., 2025)

4. Mecanismo de ação das Terapias Gênicas

A terapia gênica é uma técnica emergente para o tratamento de distúrbios monogênicos e pode ser uma oportunidade potencial para o tratamento de diferentes cardiomiopatias. As estratégias de terapia gênica incluem diversas abordagens, como o fornecimento de uma cópia funcional de um gene alterado e a edição que permite corrigir uma mutação genética preexistente. A terapia gênica exerce seu impacto através da transcrição e/ou tradução de material genético transferido e/ou integrando-se ao genoma do hospedeiro. A terapia gênica já está aprovada para distúrbios genéticos como a amaurose congênita de Leber e a atrofia muscular espinhal, e atualmente se estuda seu uso em cardiologia. (Argiro et al., 2024)

Especificamente para cardiomiopatia isquêmica, um estudo fase I injetou diretamente um plasmídeo de DNA nulo codificando VEGF-A (phVEGF165) no miocárdio isquêmico através da abertura da toracotomia em pacientes que falharam na terapia convencional. Uma melhora subjetiva notável foi observada na medicação para angina e objetivamente na imagem de perfusão SPECT. O número de segmentos miocárdicos bem perfundidos aumentou de 6 para 8 no dia 60 após a terapia gênica. (Korpela et al., 2021)

5. Mecanismo de ação da Inteligência Artificial

A inteligência artificial (IA) está transformando o futuro da área da saúde. O uso da IA na insuficiência cardíaca (IC) tem diversas aplicações, incluindo o diagnóstico, a detecção e o tratamento. A IA pode auxiliar na análise de grandes volumes de dados clínicos para identificar padrões e prever resultados em pacientes com IC.

A aplicação da IA na IC inclui:

Aprendizado de máquina: O modelo SMART-HF demonstrou superioridade sobre os modelos de risco convencionais, utilizando informações obtidas de entrevistas, podendo ser operado até mesmo por funcionários não relacionados à área da saúde.

Monitoramento remoto: A IA pode ser utilizada para analisar dados de dispositivos *wearables* e sistemas de monitoramento remoto, permitindo a detecção precoce de sinais de alerta e a otimização do tratamento.

Análise de imagem: A IA pode auxiliar na análise de imagens cardíacas, como ecocardiogramas e ressonâncias magnéticas, para avaliar a função cardíaca e identificar anormalidades.

Previsão de mortalidade: Modelos de aprendizado de máquina podem prever a mortalidade em pacientes hospitalizados com IC, auxiliando na tomada de decisões clínicas e no planejamento de cuidados. (Johnson et al., 2018; Noorbakhsh-Sabet et al., 2019; McCulloch & Pitts, 1990; Lee et al., 2017)

6. Desfechos com terapia farmacológica

Os inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, sacubitril/valsartana, vericiguat, omecamtiv mecarbíl e carboximaltose férrica são terapias farmacológicas utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Abaixo estão os desfechos associados ao uso de cada uma delas:

6.1 Inibidores de SGLT2:

Em pacientes com IC e fração de ejeção preservada (ICFEp), a empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em comparação com placebo. Adicionalmente, diminuiu internações por IC que requerem cuidado intensivo, uso de drogas vasopressoras ou inotrópicos positivos e a necessidade de intensificação da terapia com diuréticos em pacientes ambulatoriais. Para IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a dapagliflozina e a empagliflozina demonstraram redução nas hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular, estabelecendo os inibidores de SGLT-2 como o quarto pilar da terapia modificadora do prognóstico da ICFEr. Os benefícios dos inibidores de SGLT2 incluem a redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e hospitalização por IC em pacientes com diabetes tipo 2. A dapagliflozina também se mostrou eficaz na redução da morte cardiovascular e da piora da IC, independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A empagliflozina também se mostrou benéfica, embora um estudo não tenha demonstrado redução na morte cardiovascular. (Silva-Cardoso et al., 2021; Anker et al., 2021; Correia, 2021)

6.2 Agonista de GLP-1:

O STEP-HFpEF avaliou os efeitos terapêuticos de semaglutida em pessoas com obesidade e ICFEp. O tratamento com semaglutida resultou em benefícios substanciais no escore clínico do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-CSS) e no peso corporal, além de adiposidade abdominal, função de exercício, inflamação sistêmica e níveis de peptídeos natriuréticos. Agonistas do receptor de GLP-1 mostraram resultados promissores na redução de eventos cardiovasculares. (Ferreira et al., 2023)

6.3 Sacubitril/valsartana:

O sacubitril/valsartana é recomendado para pacientes com ICFEr para reduzir a morte cardíaca súbita e mortalidade por todas as causas. Em pacientes com dispositivos

desfibriladores (ICDs ou CRT-Ds), o sacubitril/valsartana mostrou-se superior ao enalapril na redução do risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. O sacubitril/valsartana pode reduzir o risco de morte cardíaca súbita, especialmente em pacientes com ICD no início do tratamento. (Cheng e Zhang et al., 2022)

6.4 Vericiguat:

A adição de vericiguat ao tratamento médico otimizado reduziu significativamente a incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com IC-FEr e descompensação recente. (González-Juanatey et al., 2022)

6.5 Omecamtiv mecarbil:

O omecamtiv mecarbil tem potencial para melhorar a contratilidade cardíaca, mas estudos anteriores com inotrópicos calcitrópicos mostraram sinais de aumento da mortalidade. (Teerlink et al., 2020)

6.6 Carboximaltose férrica:

A carboximaltose férrica endovenosa melhora os sintomas, a capacidade de exercício físico e a qualidade de vida em pacientes com ICFER estáveis, sintomáticos e com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 45\%$, tanto nos anêmicos quanto nos não anêmicos¹³. Também há evidências de redução do risco de hospitalização por IC. (Pereira e Beck-da-Silva, 2021)

7. Desfechos com dispositivos implantáveis

Dispositivos implantáveis formam uma parte integrante do tratamento de pacientes com IC e fornecem terapias adjuvantes, além do tratamento medicamentoso fundamental. Os dispositivos atuais visam melhorar a hemodinâmica, melhorar a remodelação reversa ou fornecer terapia elétrica. (Wang et al., 2014; Jorde et al., 2014)

Os dispositivos implantáveis oferecem abordagens terapêuticas distintas para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Os desfechos associados à terapia barorreflexa, terapia de ressincronização cardíaca (TRC), dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE) e CardioMEMS são descritos a seguir:

7.1 Terapia de Ativação do Barorreflexo (BAT):

Um estudo randomizado multicêntrico com pacientes da classe III da New York Heart Association (NYHA), fração de ejeção $\leq 35\%$, hospitalização prévia por IC ou peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal (NT-proBNP) >400 pg/ml, sem indicação de terapia de ressincronização cardíaca e NT-proBNP <1600 pg/ml foram randomizados para BAT mais tratamento médico otimizado (grupo BAT) ou tratamento médico otimizado isoladamente (controle). O desfecho primário foi mortalidade cardiovascular e morbidade por IC, os desfechos não foram diferentes entre BAT e controle. A taxa neurológica e cardiovascular adversa maior relacionada ao sistema e ao procedimento permaneceu em 97% durante todo o ensaio. A melhora dos sintomas (qualidade de vida, distância de caminhada de 6 minutos, classe NYHA, todos com p nominal $<0,001$) no grupo BAT foi durável no tempo e sustentável em extensão. Razão de ganho (1,26, IC 95% 1,02–1,58) e ausência de morte por todas as causas, implante de DAVE, transplante cardíaco (razão de risco 0,66, IC 95% 0,43–1,01) favoreceram o grupo BAT, mas não atingiram significância estatística. (Zile et al., 20202; Liao et al., 2014; Brandt et al., 2011; Madershahian et al., 2014)

A terapia BAT é segura em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) e melhora significativamente os desfechos sintomáticos centrados no paciente, como qualidade de vida, capacidade de exercício e estado funcional. Esses resultados são apoiados por evidências objetivas de melhora significativa do NT-pró-BNP. (Zile et al., 20202; Liao et al., 2014; Brandt et al., 2011; Madershahian et al., 2014)

A FDA aprovou o BAT (BAROSTIM NEO System, CVRx) em 16 de agosto de 2019, indicando-o para a melhora dos sintomas de IC - qualidade de vida, teste de caminhada de seis minutos e estado funcional - em pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com terapia médica orientada por diretrizes, são classe funcional NYHA III ou classe funcional II (com histórico recente de classe funcional III), têm uma fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$ e um NT-pró-BNP <1.600 pg/ml, excluindo pacientes com indicação de terapia de ressincronização cardíaca (TRC) de acordo com as diretrizes AHA/ACC/ESC2. (Zile et al., 20202...; Liao et al., 2014; Brandt et al., 2011; Madershahian et al., 2014)

7.2 Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC):

A TRC pode beneficiar pacientes com IC avançada, melhorando a classe funcional NYHA e a fração de ejeção em pacientes com disfunção ventricular grave e bloqueio de ramo esquerdo. Um índice de excentricidade anormal por gated SPECT está relacionado a

alterações estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo (VE). O implante de eletrodo do VE guiado por cintilografia gated SPECT é viável. A colocação do eletrodo concordante ou adjacente ao último segmento a se contrair foi um determinante do remodelamento reverso. (Nascimento et al., 2022)

7.3 Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE):

O implante de DAVE visa melhorar os resultados do tratamento, expandir o uso de DAVE implantáveis e introduzir a terapia de destino (DT). O sucesso do implante de DAVE depende do cuidado da equipe a longo prazo. As complicações incluem infarto cerebral, hemorragia cerebral e sangramento gastrointestinal. Resultados do J-MACS de 2019 mostraram melhores resultados clínicos em pacientes japoneses com dispositivos de fluxo contínuo em comparação com pacientes na Europa e nos EUA. (Chiu et al., 2005; Seguchi et al., 2016; Rychik et al., 2019; Yoshioka et al., 2018)

7.4 CardioMEMS:

O sistema de monitoramento remoto de pressão da artéria pulmonar CardioMEMS é usado para monitorar a pressão da artéria pulmonar e detectar sinais de alerta precocemente. Complicações incluem lesão da artéria pulmonar, hemoptise, falha do sensor, mau funcionamento do dispositivo, migração do dispositivo, sangramento relacionado ao local de acesso ou infecção, embolia pulmonar ou trombose do dispositivo. (Tolu-Akinnawo et al., 2025)

8. Desfechos com terapia gênica

Os desfechos da terapia gênica, terapia com células-tronco e terapia regenerativa no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) são descritos a seguir:

8.1 Terapia Genética:

A terapia gênica envolve a transcrição e/ou tradução de material genético transferido ou integrando-o ao genoma do hospedeiro. As estratégias incluem a substituição e a edição de genes. A substituição fornece uma cópia funcional de um gene alterado, e a edição permite corrigir uma mutação genética preexistente. Já é aprovada para distúrbios genéticos como amaurose congênita de Leber e atrofia muscular espinal, e seu uso está sendo estudado em cardiologia. A terapia gênica é uma técnica emergente para o tratamento de distúrbios monogênicos. A injeção direta de um plasmídeo de DNA codificando VEGF-A

(phVEGF165) no miocárdio isquêmico resultou em melhora no sintoma de angina e na imagem de perfusão SPECT. Após terapia gênica, observou-se melhora na capacidade de exercício, qualidade de vida e GLS em 2 de 3 pacientes, bem como entrega e expressão adequadas do transgene em uma biópsia cardíaca. Após a terapia gênica, foi reportada lesão hepática aguda em 31 pacientes (35,5%), no entanto, sem insuficiência hepática aguda, e todos os eventos se recuperaram espontaneamente ou com tratamento com corticosteróides. Uma única injeção sistêmica restaurou a morfologia e função em modelo de camundongos, reduzindo a espessura ventricular esquerda e o conteúdo de glicogênio miocárdico. (Argiro et al., 2024; Korpela et al., 2021)

8.2 Terapia com Células-Tronco:

A terapia com células-tronco tem como objetivo reparar ou regenerar o tecido cardíaco danificado, utilizando células autólogas da medula óssea para melhorar a função cardíaca. Um estudo (FOCUS-CCTR) avaliou o efeito da administração transendocárdica de células mononucleares autólogas da medula óssea na capacidade funcional, função ventricular esquerda e perfusão na insuficiência cardíaca crônica, apresentando dados inconclusivos. (Bolli et al., 2020)

9. Desfechos com inteligência artificial

A inteligência artificial (IA) e a aprendizagem automática (ML) têm sido cada vez mais utilizadas em várias etapas dos cuidados de saúde devido ao seu poder na assimilação e integração de dados multimodimensionais multimodais e na criação de modelos de previsão precisos. Especificamente, no contexto da insuficiência cardíaca (IC), wearables e monitoramento remoto têm o potencial de transformar o fluxo de trabalho de atendimento ambulatorial, com foco particular na redução das hospitalizações por IC. (Gautam et al., 2022)

A incorporação de componentes de IA Deep Learning, particularmente ANN e CNN, para o diagnóstico de IC, juntamente com o monitoramento remoto de pacientes em risco através de IoT e mHealth, pode reduzir drasticamente a mortalidade associada a todas as doenças cardíacas estruturais, particularmente IC2. (Li et al., 2017)

Alguns exemplos de aplicação e resultados incluem:

Previsão de Hospitalização: Análises de monitoramento contínuo vestível preveem hospitalização por insuficiência cardíaca. O estudo LINK-HF utilizou um sensor não invasivo

colocado no peito do paciente para registrar ECG, acelerometria de 3 eixos, impedância da pele, temperatura corporal e postura. (Stehlik et al., 2020)

Otimização da Terapia: Ensaios estão em andamento empregando IA/ML para ampliar o escopo de wearables no tratamento de IC, como otimização de GDMT, adesão à medicação, etc. (Gautam et al., 2022)

Monitoramento Remoto: A CardioMEMS™, um sistema eficiente que requer compliance para gerenciamento de pressão, reduz as admissões hospitalares e os custos, aumentando o envolvimento e a satisfação do paciente. No entanto, é um implante invasivo e caro, necessitando de um sistema de telessaúde adequado. (Adamson et al., 2011)

Detecção de Fibrilação Atrial: O algoritmo DeepEntropy foi desenvolvido para análise de ML do ritmo sinusal durante o sono para identificar adultos saudáveis que irão ou não desenvolver fibrilação atrial de novo nos próximos dez anos. (Gautam et al., 2022)

A análise de grandes quantidades de dados de pacientes monitorizados remotamente permite a delimitação de padrões diários na atividade, adesão à medicação, hemodinâmica cardíaca, etc., o que pode ajudar na criação de planos de gestão de saúde personalizados e fornecer dados reais para futuras pesquisas. (Gautam et al., 2022)

10. Benefícios dos inibidores de SGLT2, agonista de GLP-1, sacubitril-valsartana, vericiguat, omecamtiv mecarbil e carboximaltose férrica na insuficiência cardíaca

Os inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, sacubitril-valsartana, vericiguat, omecamtiv mecarbil e carboximaltose férrica oferecem diversos benefícios no tratamento da insuficiência cardíaca.

10.1 Inibidores de SGLT2:

No estudo DAPA-HF, a dapagliflozina adicionada à terapia otimizada para ICFeR reduziu significativamente o risco do desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC em 26%. Houve também uma redução significativa tanto na morte cardiovascular (18% de redução) quanto na piora da IC (30% de redução), independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2. Esses resultados estabeleceram a dapagliflozina como uma nova terapia para IC. (McMurray et al., 2019)

O estudo EMPEROR-Reduced também demonstrou benefícios significativos da empagliflozina em pacientes com ICFeR. A empagliflozina, quando adicionada à terapia otimizada, reduziu as hospitalizações por IC e também demonstrou reduzir internações que requerem cuidados intensivos e a necessidade de intensificar a terapia com diuréticos em pacientes ambulatoriais. Os dados do estudo EMPEROR-Reduced confirmam os resultados do DAPA-HF e reforçam a justificativa para o uso de iSGLT2 em pacientes com ICFeR para redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida, redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular. (Packer et al., 2020)

Mais recentemente, o estudo EMPEROR-Preserved avaliou o uso da empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) e demonstrou que a empagliflozina reduziu o risco do desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em comparação com o placebo. Em uma análise exploratória, a empagliflozina também reduziu internações por IC que requeriam cuidado intensivo, internações que requeriam droga vasopressora ou inotrópicos positivos e a necessidade de se intensificar a terapia com diuréticos em pacientes ambulatoriais. Além disso, a probabilidade de melhora na classe funcional da NYHA foi maior nos pacientes que receberam empagliflozina. (Anker et al., 2021)

10.2 Agonistas do receptor de GLP-1:

Estudos demonstraram que os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) são promissores como agentes anti-inflamatórios na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp).

O STEP-HFpEF avaliou o uso de semaglutida, um GLP-1RA de ação prolongada, em pacientes não diabéticos com HFpEF relacionada à obesidade. O tratamento com semaglutida resultou em benefícios substanciais nos desfechos coprimários de pontuação do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire—Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) e peso corporal, bem como adiposidade abdominal, função de exercício, inflamação sistêmica e níveis de peptídeos natriuréticos. (Kosiborod et al., 2023)

Em pacientes com diabetes tipo 2, Liraglutida não exacerbou a progressão da IC ou aumentou o risco de hospitalização por IC. (Jorsal et al., 2017)

O efeito de exenatida em pacientes com diabetes tipo 2, com e sem IC, não aumentou o risco de hospitalização por IC. (Holman RR et al., 2017)

10.3 Sacubitril/Valsartana:

O sacubitril/valsartana mostrou-se superior aos IECA na redução da mortalidade e hospitalização por ICFER no estudo PARADIGM-HF. Em pacientes com dispositivos como ICDs/CRT-Ds, o sacubitril/valsartana mostrou-se superior ao enalapril. Pode ser considerado para início de tratamento em pacientes com IC nova ou após estabilização em pacientes internados por IC descompensada. Sacubitril/valsartana pode reduzir arritmias ventriculares em paralelo com a remodelação ventricular esquerda reversa na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. (Cheng, S. e Zhang, N., 2017)

10.4 Vericiguat:

Em pacientes com ICFER, o vericiguat reduz a incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, com boa tolerabilidade. O estudo VICTORIA mostrou que o vericiguat tem potencial para reduzir re-hospitalizações em pacientes com ICFER. (González-Juanatey, J.R. et al., 2022)

10.5 Omecamtiv Mecarbil:

Primeiro inotrópico a mostrar benefícios em desfechos clínicos em pacientes com IC crônica. O estudo GALACTIC-HF avaliou o omecamtiv mecarbil em pacientes com IC crônica e fração de ejeção reduzida. (Teerlink et al., 2020)

10.6 Carboximaltose Férrica:

A carboximaltose férrica endovenosa melhora os sintomas, a capacidade de exercício físico e a qualidade de vida em pacientes com ICFER estáveis e sintomáticos, tanto anêmicos quanto não anêmicos. Há evidências de redução do risco de hospitalização por IC. Pode ser considerada para pacientes hospitalizados com ICFER e deficiência de ferro para diminuir o risco de nova hospitalização por IC. (Beck-da-Silva, L., 2020)

11. Benefícios dos dispositivos implantáveis como BAT, TRC, DAVE e CardioMEMS

Os dispositivos implantáveis oferecem diversas vantagens no tratamento da insuficiência cardíaca, cada um com um mecanismo de ação e benefícios específicos.

11.1 A terapia de ativação barorreflexa (BAT):

Demonstrou ser segura e eficaz em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Especificamente, a BAT melhora significativamente a qualidade de vida, a capacidade de exercício e o estado funcional dos pacientes. Esses benefícios são sustentados por evidências objetivas, como a redução dos níveis de NT-proBNP. A BAT atua através da modulação do sistema nervoso autônomo, promovendo uma redução da atividade simpática e um aumento da atividade parassimpática. Apesar dos avanços na gestão da ICFEr, ainda existe uma necessidade significativa de terapias complementares, e a BAT, aprovada pela FDA em 2019 para pacientes sintomáticos específicos, preenche uma lacuna nesse sentido³. Embora a melhora sintomática tenha se mostrado durável, os resultados a longo prazo do estudo BeAT-HF não demonstraram diferença significativa na mortalidade cardiovascular ou em hospitalizações por insuficiência cardíaca entre o grupo BAT e o grupo controle. (Zile et al., 2020)

11.2 A terapia de ressincronização cardíaca (TRC):

É uma opção de tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda e dissincronia elétrica. A TRC utiliza um dispositivo para fornecer estimulação biventricular, corrigindo a dessincronia e melhorando o débito cardíaco, o que leva à redução dos sintomas e melhora na qualidade de vida. Estudos demonstraram que a TRC pode resultar em uma melhora significativa na classe funcional da NYHA e na fração de ejeção. A cintilografia miocárdica com gated SPECT pode ser utilizada para guiar o implante do eletrodo no ventrículo esquerdo, auxiliando na identificação do local de ativação mais tardia e, assim, otimizando a resposta à terapia. Além disso, a TRC pode levar a reduções significativas na duração do QRS, no intervalo PR, no volume sistólico e na massa miocárdica pós-tratamento. (Nascimento et al., 2023)

11.3 O dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE):

É implantado em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, proporcionando suporte circulatório mecânico. Os DAVes são utilizados como ponte para o transplante (BTT), terapia de destino (DT) para pacientes inelegíveis para transplante, ou como ponte para a recuperação (BTR) da função cardíaca. O uso de DAVes de fluxo contínuo tem demonstrado resultados favoráveis em termos de sobrevida e qualidade de vida em pacientes com IC avançada. O manejo desses pacientes requer uma equipe multidisciplinar e um acompanhamento contínuo para monitorar e tratar possíveis complicações. A decisão sobre o tipo de DAVE e a estratégia de implante deve ser individualizada para cada paciente, considerando suas condições clínicas específicas. (Komeda et al., 2021)

11.4 O CardioMEMS:

É um sistema de monitorização remota que envolve a implantação de um sensor de pressão na artéria pulmonar. Esse dispositivo permite o acompanhamento contínuo das pressões pulmonares, o que auxilia na otimização do tratamento da insuficiência cardíaca e na detecção precoce de sinais de descompensação. Estudos têm demonstrado que a monitorização com CardioMEMS pode levar a uma redução significativa nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e é considerada custo-efetiva em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. As informações fornecidas pelo CardioMEMS permitem ajustes mais precisos na terapia medicamentosa, como a dosagem de diuréticos, e possibilitam

intervenções precoces para evitar a progressão da doença. (Ambrosy et al., 2014)

12. Benefícios da terapia gênica/genética

A terapia gênica e a terapia com células-tronco representam abordagens promissoras e em evolução para o tratamento da insuficiência cardíaca, oferecendo potenciais benefícios através de diferentes mecanismos de ação. A terapia gênica visa tratar a insuficiência cardíaca e cardiomiopatias atuando diretamente no material genético das células. Isso pode envolver a substituição de um gene defeituoso por uma cópia funcional ou a edição do genoma para corrigir mutações genéticas preexistentes. Embora já aprovada para outras doenças genéticas, seu uso em cardiologia ainda está sendo estudado, com o objetivo de modular a expressão de genes que influenciam a função cardíaca. Em um estudo de fase I, a injeção de plasmídeo de DNA codificando VEGF-A no miocárdio isquêmico resultou em melhora subjetiva na angina e objetiva na perfusão miocárdica. A terapia gênica representa uma oportunidade potencial para o tratamento de diferentes cardiomiopatias. (Argiro et al., 2024)

A terapia com células-tronco para insuficiência cardíaca busca regenerar ou reparar o tecido cardíaco danificado através da administração de células com potencial de diferenciação em células cardíacas ou de liberar fatores que promovam a recuperação. Estudos têm investigado o uso de diversas fontes de células-tronco, incluindo células da medula óssea e células-tronco pluripotentes. Em alguns casos, a terapia celular demonstrou melhora na capacidade funcional e na função ventricular esquerda. Um ensaio clínico avaliou a segurança e eficácia da administração intracoronária de células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea em pacientes com STEMI, demonstrando viabilidade. Embora os resultados clínicos da terapia com células-tronco ainda estejam sendo investigados em grandes ensaios, o conceito de restaurar a função cardíaca através da regeneração celular é um dos principais benefícios potenciais dessa abordagem. (Argiro et al., 2024)

É importante notar que, apesar do potencial promissor, tanto a terapia gênica quanto a terapia com células-tronco para insuficiência cardíaca ainda enfrentam desafios. Questões relacionadas à segurança, eficácia a longo prazo, método de entrega das terapias e seleção dos pacientes que mais se beneficiariam desses tratamentos continuam sendo áreas de intensa pesquisa. Vários ensaios clínicos estão em andamento para avaliar melhor o papel dessas terapias na prática clínica e expandir seu uso para outras condições cardíacas. (Argiro et al.,

2024)

13. Benefícios da inteligência artificial, wearables e monitoramento remoto

A inteligência artificial (IA), os dispositivos vestíveis (wearables) e o monitoramento remoto oferecem benefícios significativos no tratamento e manejo da insuficiência cardíaca (IC). A IA e o aprendizado de máquina (ML) têm sido cada vez mais utilizados em diversas etapas da assistência médica devido à sua capacidade de assimilar e integrar dados multimodimensionais e multimodais, criando modelos de previsão precisos. Com a crescente quantidade de dados, a implementação de algoritmos de IA/ML pode ajudar a melhorar o fluxo de trabalho e os resultados de pacientes com IC, especialmente os dados de séries temporais coletados por meio de monitoramento remoto. (Gautam et al., 2022)

A IA pode auxiliar no diagnóstico e detecção da IC (Yasmin et al., 2021). Modelos de aprendizado de máquina podem ser utilizados para prever a mortalidade em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca (Tohyama et al., 2021). Além disso, algoritmos de IA/ML estão sendo desenvolvidos para analisar gravações de ECG e acústicas obtidas por estetoscópios eletrônicos, que podem detectar com precisão alterações nas pressões da artéria pulmonar em pacientes com dispositivos CardioMEMS implantados. Essa abordagem, que permite o monitoramento preciso da dinâmica da IC por meio de wearables, pode ajudar a aliviar a carga sobre os profissionais de saúde ambulatoriais, ao mesmo tempo em que possibilita a criação de perfis de pacientes "personalizados". (Gautam et al., 2022)

O monitoramento remoto por meio de dispositivos vestíveis e implantáveis tem o potencial de transformar o fluxo de trabalho da atenção ambulatorial, com foco particular na redução das hospitalizações relacionadas à IC. A análise de grandes volumes de dados de pacientes monitorados remotamente pode permitir a identificação de padrões diários de atividade, adesão à medicação e hemodinâmica cardíaca, o que pode beneficiar os pacientes por meio da criação de planos de gerenciamento de saúde personalizados e os médicos, fornecendo grandes quantidades de dados confiáveis do mundo real para futuras pesquisas em IC. (Gautam et al., 2022).

Estudos demonstraram que a telemetria fisiológica multivariada de um sensor vestível forneceu detecção precoce e precisa de rehospitalização iminente por IC, com uma precisão

preditiva comparável a dispositivos implantados. Essa abordagem não invasiva e de baixo custo para mitigar a rehospitalização precisa ser testada quanto à sua eficácia clínica e generalização (Stehlik et al., 2020). A combinação da IA com o monitoramento contínuo de dados de sensores vestíveis oferece oportunidades para uma telemedicina mais confiável e preditiva no manejo da IC (Averbuch et al., 2020).

Tabela 4 - Benefícios da terapêutica farmacológica

Benefício	Descrição
Inibidores de SGLT2	<p>DAPA-HF: redução de hospitalizações, deterioração da IC e morte por causas cardiovasculares nos pacientes com ICFeR;</p> <p>EMPEROR-Reduced: redução de hospitalização por IC e morte cardiovascular nos pacientes com ICFeR.</p> <p>EMPEROR-Preserved: redução dos risco de morte cardiovascular ou hospitalização nos pacientes com ICFeP.</p>
Agonista do receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)	<p>STEP-HfpeF: Pacientes com ICFeP e fenótico relacionado com obesidade o tratamento com semaglutida demonstrou benefícios substanciais na qualidade de vida, peso corporal, adiposidade abdominal, função de exercício e inflamação sistêmica nos pacientes com ICFeP ou levemente reduzida.</p>
Sacubitril-valsartana	<p>PARADIGM-HF: superior aos IECA's na redução da mortalidade e hospitalização por IC nos pacientes com ICFeR. Pode reduzir a incidência de arritmias ventriculares, atenuando a remodelação ventricular.</p>
Vericiguat	<p>VICTORIA: reduziu significativamente a incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC nos pacientes com ICFeR.</p>
Omecantiv Mecarbil	<p>ATOMIC-AHF: o uso crônico reduziu o endpoint composto de um evento de IC ou morte por causas cardiovasculares.</p>

Carboximaltose Férrica	FAIR-HF e AFFIRM-AHF: redução de hospitalizações por IC ou causa cardiovascular no paciente com ICFEr estáveis e sintomáticos, assim como, paciente com FEVE < 50% e deficiência de ferro hospitalizados por IC aguda. Melhora dos sintomas, capacidade de exercício físico e qualidade de vida.
-----------------------------------	--

14. Impacto da terapia farmacológica na insuficiência cardíaca

O impacto dos inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, sacubitril/valsartana, vericiguat, omecantiv mecarbíl e carboximaltose férrica na insuficiência cardíaca é significativo, com cada um desses agentes demonstrando benefícios específicos em diferentes aspectos da condição:

14.1 Inibidores de SGLT2 (iSGLT2): A dapagliflozina e a empagliflozina, mostraram reduzir as hospitalizações por insuficiência cardíaca e a mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de diabetes. O estudo DAPA-HF demonstrou que a dapagliflozina diminui as taxas de deterioração da IC e morte por causas cardiovasculares em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). O estudo EMPEROR-Reduced confirmou os benefícios da empagliflozina em pacientes com ICFEr. O estudo EMPEROR-Preserved mostrou que a empagliflozina reduz o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp). Os iSGLT2 são considerados o quarto pilar da terapia farmacológica modificadora da doença em pacientes com ICFEr. (Packer 2017, Silva-Cardoso 2021)

14.2 Agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs): A semaglutida demonstrou melhorar o estado de saúde em pacientes com obesidade e IC com FE preservada ou ligeiramente reduzida. Esses agentes atuam através da redução da inflamação e do estresse oxidativo, vasodilatação, diminuição da rigidez arterial e redução da fibrose miocárdica.

Semaglutida melhorou consistentemente o questionário de cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ) e o peso corporal em comparação com o placebo. Dulaglutida, liraglutida e semaglutida são indicados para reduzir o risco cardiovascular em pessoas com diabetes tipo 2. (Marso 2016, Kosiborod 2023)

14.3 Sacubitril/Valsartana: Este fármaco é superior aos IECAs na redução da mortalidade e hospitalização por IC. O estudo PARADIGM-HF demonstrou o benefício do sacubitril/valsartana em pacientes com ICfEr. A administração de sacubitril/valsartana diminui o NT-proBNP e pode reduzir a incidência de arritmias ventriculares, atenuando a remodelação ventricular progressiva. O uso de ARNI foi recomendado para pacientes com HFrEF para reduzir a morte cardíaca súbita (DCS) e a mortalidade por todas as causas. (McMurray 2014, Rohde 2020)

14.4 Vericiguat: A adição de vericiguat ao tratamento médico otimizado reduz significativamente a incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. O estudo VICTORIA avaliou o uso de vericiguat em pacientes com ICfEr. Este fármaco estimula a atividade da via protetora de óxido nítrico-GC-GMP. O benefício do vericiguat foi observado em todos os pacientes, com uma tendência de maior benefício quanto mais tempo havia passado desde a hospitalização. (Armstrong 2018, González-Juanatey 2022)

14.5 Omecamtiv Mecarbil: O uso oral crônico deste fármaco reduziu o desfecho composto de um evento de IC ou morte por causas cardiovasculares. O estudo ATOMIC-AHF avaliou o tratamento agudo com omecamtiv mecarbil. Pacientes com FEVE basal $\leq 22\%$ tiveram a maior redução de risco relativo para o desfecho composto. Não foram relatados efeitos adversos significativos na pressão arterial, níveis séricos de potássio ou função renal. (Teerlink 2016)

14.6 Carboximaltose Férrica: Este tratamento pode reduzir as hospitalizações por IC ou causa cardiovascular em pacientes com FEVE reduzida, estáveis e sintomáticos. O estudo FAIR-HF comparou a reposição de carboximaltose férrica endovenosa com placebo. Este fármaco melhora os sintomas, a capacidade de exercício físico e a qualidade de vida. A diretriz europeia de IC considera a reposição com carboximaltose férrica endovenosa em pacientes NYHA II-III para melhora de sintomas. (Anker 2018, Comín-Colet 2015)

15. Impacto do uso de dispositivos na insuficiência cardíaca

A terapia de ativação do barorreflexo (BAT) demonstrou segurança e eficácia em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). A terapia de ativação do barorreflexo é uma terapia que usa um dispositivo implantável para produzir modulação autonômica cardíaca. (Zile et al. 2020)

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é um tratamento para IC sintomática, onde existem disfunção ventricular esquerda (VE), dissincronismo elétrico e terapia clínica otimizada. A TRC demonstrou uma melhora significativa na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e na fração de ejeção em pacientes com disfunção ventricular grave e bloqueio de ramo esquerdo³. No entanto, uma porcentagem significativa de pacientes (20% a 40%) não se beneficia da TRC. (Nascimento et al. 2022)

A implantação de dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE) visa melhorar os resultados do tratamento e expandir o uso desses dispositivos, incluindo a introdução da DT. Em pacientes com choque cardiogénico grave, o uso de DAVE extracorpóreos, como bombas centrífugas, é crucial para a estabilização hemodinâmica e para salvar vidas, numa estratégia denominada ponte para decisão (BTD). Outras formas de suporte mecânico temporário, como bombas microaxiais transaórticas (IMPELLA) ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), também podem ser usadas no contexto de BTD. A utilização de DAVE também tem demonstrado melhorar o prognóstico e a qualidade de vida em crianças com cardiopatias congénitas (CC) que aguardam transplante cardíaco (BTT). (Ono et al., 2021)

O sistema CardioMEMS é um sistema de monitoramento hemodinâmico da artéria pulmonar sem fio para pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Uma análise pós-hoc do ensaio CHAMPION mostrou que ajustes na terapia com diuréticos e vasodilatadores de acordo com a pressão arterial pulmonar reduziu em 46% a razão de incidência de hospitalização por IC em pacientes com ICFEp classe III da NYHA. (Correia e Mesquita et al., 2022)

16. Impacto da terapia gênica

A terapia gênica é uma técnica emergente para o tratamento de distúrbios monogênicos. A terapia gênica, incluindo a substituição e edição de genes, está sendo estudada para uso em cardiologia. A substituição fornece uma cópia funcional de um gene alterado, enquanto a edição corrige uma mutação genética preexistente. A terapia gênica já foi aprovada para distúrbios genéticos, como amaurose congênita de Leber e atrofia muscular espinhal. (Argirò et al., 2024)

A terapia com células-tronco tem sido investigada como uma abordagem terapêutica para insuficiência cardíaca. Um estudo de terapia com células-tronco avaliou a sobrevida em cinco anos, que foi 2,3 vezes maior no grupo de células-tronco do que nos controles. Os resultados de estudos clínicos de terapia celular para IC demonstraram eventos adversos cardíacos maiores, eventos cardíacos isquêmicos, revascularização coronária, transplante cardíaco, implante de dispositivo de assistência, nova terapia de sincronização, implante de CDI e status NYHA. (Argiro et al., 2024)

A injeção intramiocárdica tem sido relatada como causa de lesões angioproliferativas em modelo de rato. A transferência do gene VEGF-B pode aumentar a quantidade de terminações nervosas simpáticas, possivelmente levando a arritmias fatais. Ensaios clínicos demonstraram que a terapia genética aumentou a função do VE em comparação com a terapia farmacológica tradicional. Apesar da angiogênese robusta e melhora funcional observada em animais de laboratório, respostas semelhantes não foram alcançadas em humanos. (Korpela et al., 2021)

A segurança e eficácia do ixmylocel-T, uma terapia multicelular autóloga expandida, foi testada em cardiomiopatia dilatada. (Karantalis et al., 2014). A administração transendocárdica de células CD34(b) em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica apresentou efeitos. (Vrtovec et al., 2018)

Em pacientes sem outras opções terapêuticas, foi injetado DNA plasmídeo não revestido codificando VEGF-A (phVEGF165) diretamente no miocárdio isquêmico por meio da abertura de toracotomia, onde foi observada melhora subjetiva notável na medicação para angina e, objetivamente, na imagem de perfusão SPECT9. O número de segmentos

miocárdicos bem perfundidos aumentou de 6 para 8 no dia 60 após a terapia genética. (Korpela et al., 2021)

17. Impacto da inteligência artificial

A inteligência artificial (IA) e a aprendizagem de máquina (ML) têm sido cada vez mais utilizadas em diversas etapas da área da saúde, devido à sua capacidade de assimilar e integrar dados multimodais multidimensionais e criar modelos de previsão precisos. A implementação de algoritmos de IA/ML pode otimizar o fluxo de trabalho e melhorar os resultados em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), principalmente ao analisar dados de séries temporais coletados por meio de monitoramento remoto. (Gautam et al., 2022)

O monitoramento remoto, feito através de dispositivos vestíveis e implantáveis, tem o potencial de transformar o fluxo de trabalho ambulatorial, com foco na redução de hospitalizações por IC. A combinação do monitoramento remoto com algoritmos específicos pode alertar sobre possíveis ataques cardíacos, permitindo que os pacientes recebam atendimento médico mais rápido e, assim, diminuindo a frequência de hospitalizações. (Stehlik et al., 2020)

A incorporação de componentes de aprendizado profundo de IA, como redes neurais artificiais (ANN) e redes neurais convolucionais (CNN), no diagnóstico de IC, juntamente com o monitoramento remoto de pacientes em risco por meio de IoT e mHealth, tem o potencial de reduzir drasticamente a mortalidade associada a doenças cardíacas estruturais, particularmente a IC. (Yasmin et al., 2021)

O sistema CardioMEMS, um sistema de monitoramento hemodinâmico da artéria pulmonar sem fio utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, demonstrou ser eficaz na redução das hospitalizações por IC. Uma análise post-hoc do ensaio CHAMPION indicou que ajustes na terapia com diuréticos e vasodilatadores, baseados nas medições da pressão arterial pulmonar fornecidas pelo CardioMEMS, resultaram em uma redução de 46% na taxa de hospitalização por IC em pacientes com ICFEp classe III da NYHA. (Correia e Mesquita 2022)

O estudo MultiSENSE apresentou um algoritmo baseado em dados de desfibriladores de terapia de ressincronização cardíaca (CRT) que mostrou 70% de sensibilidade na previsão de

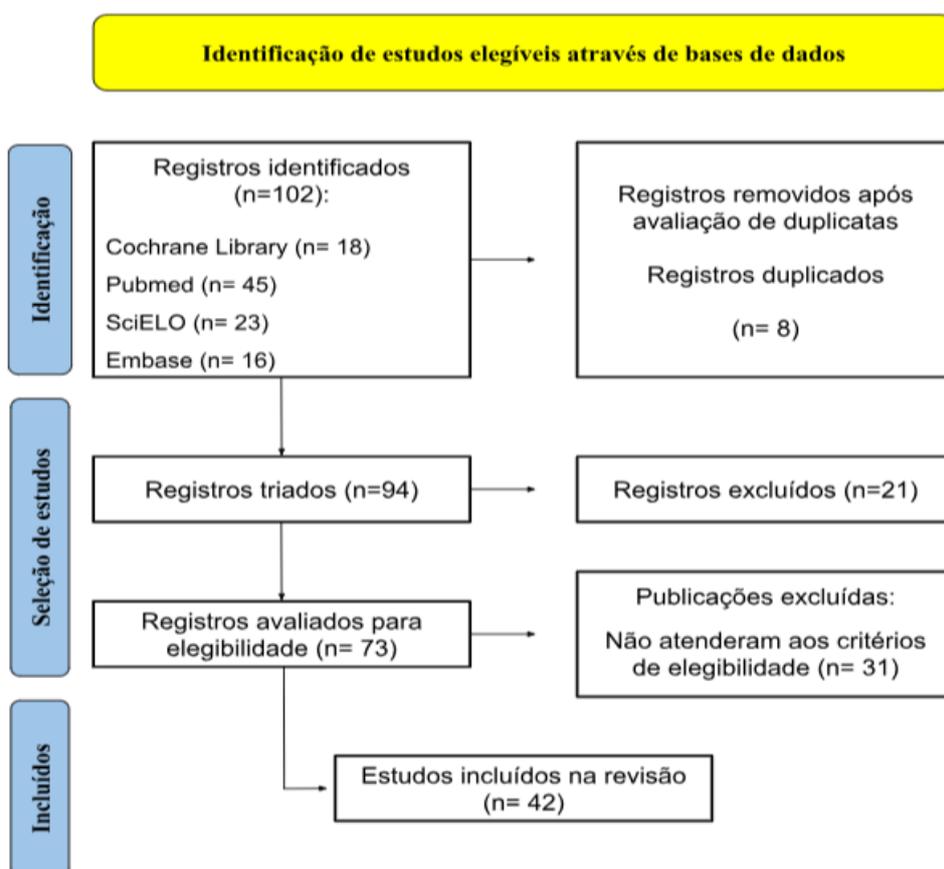
hospitalização, no algoritmo utiliza cinco características clínicas como frequência cardíaca, frequência respiratória, impedância torácica, atividade e sensor da terceira bulha utilizando como acelerômetro. (Boehmer et al., 2017).

O estudo LINK-HF utilizou um sensor não invasivo no tórax do paciente para monitorar ECG, aceleração, impedância da pele, temperatura corporal e postura. Os dados foram transferidos via Bluetooth para um celular e, em seguida, para uma nuvem criptografada. A análise de modelagem baseada em similaridade (SBM) permitiu o monitoramento contínuo e indicações para rehospitalizações. (Yoon et al., 2023).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram inicialmente encontrados 102 artigos nas bases de dados PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia, 42 artigos acadêmicos foram selecionados para compor esta revisão. A distribuição dos estudos encontrados nas bases de dados foi a seguinte: PubMed - 45 publicações; SciELO - 23 publicações; Cochrane Library - 18 publicações e Embase - 16 publicações. Para a busca, foram utilizados a seguinte estratégia de busca: “Heart failure, SGLT2 inhibitors, sacubitril valsartan, ferric carboxymaltose, omcattiv mecarbil, vericiguat, GLP-1, cell and regenerative therapies, advanced devices and technologies, and artificial intelligence”, conforme apropriado para cada base de dados. A combinação desses termos possibilitou uma busca ampla, visando encontrar estudos pertinentes ao tema. O Fluxograma 1 ilustra as etapas do processo de busca e seleção dos artigos nas bases de dados, desde a identificação inicial até a inclusão dos estudos finais analisados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



A categorização metodológica dos estudos selecionado se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos principais resultados obtidos através da análise dos artigos selecionados para este estudo de revisão (n = 15).

Título e autor	Objetivo	Resultados
SGLT-2 inhibitors: A step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction" (José Silva-Cardoso et al., 2020)	Revisar as evidências que apoiam o uso de inibidores de SGLT-2 (cotransportador sódio-glicose 2) como uma nova estratégia para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr)	Estudos como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e VERTIS demonstraram uma redução nas hospitalizações por IC em pacientes com diabetes tipo 2. O estudo DAPA-HF (2019) confirmou que a dapagliflozina, em adição à terapia otimizada para ICFEr, reduziu as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular. O estudo EMPEROR-Reduced (2020) reforçou esses achados, mostrando que a empagliflozina, também adicionada à terapia otimizada para ICFEr, reduziu as hospitalizações por IC
"Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon em todo o espectro da insuficiência cardíaca" (Ferreira et al., 2023)	Resumir as evidências do uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA) em pacientes com risco de insuficiência cardíaca (IC), com foco especial na IC	Em pacientes com diabetes tipo 2 (T2D) sem IC, os GLP-1 RA devem ser usados para reduzir o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, com um possível efeito na redução do risco de hospitalizações por IC. Os efeitos dos GLP-1 RA são modificados pelo status da IC2. Em pessoas com T2D ou obesidade sem IC, o tratamento com GLP-1 RA pode ser usado para melhorar o estado metabólico e reduzir eventos ateroscleróticos, com um possível efeito na redução de hospitalizações por IC
"The Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure Patients: A Review" (Zhang, et al, 2021)	Resume a eficácia de sacubitril/valsartan em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF) ou preservada (HFpEF), incluindo a redução nos riscos de mortalidade e hospitalização, reversão da remodelação cardíaca, regulação de biomarcadores de IC, melhora da qualidade de vida, antiarritmia, melhora da disfunção renal e regulação do metabolismo.	A maioria dos estudos mostra que sacubitril/valsartan é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com HFrEF, mas tem pouco benefício em pacientes com HFpEF1. Sacubitril/valsartan mostrou boa segurança e tolerabilidade, em comparação com ACEIs/ARBs ou placebo, embora o risco de hipotensão possa ser alto. Sacubitril/valsartan diminuiu os riscos de mortalidade e hospitalização em pacientes com HFrEF, mas não em pacientes com HFpEF Sacubitril/valsartan pode ter benefício em pacientes com HFmrEF.
Vericiguat na insuficiência cardíaca: da evidência científica à prática clínica (J.R. González-Juanatey et al., 2022)	Apresenta uma revisão sobre o uso de vericiguat no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (IC-FEr), abordando desde as evidências científicas até a prática clínica.	O estudo VICTORIA demonstrou que a adição de vericiguat ao tratamento médico otimizado em pacientes com IC-FEr e descompensação recente reduziu significativamente a incidência do objetivo primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. O número necessário para tratar (NNT) foi de 24 pacientes, com excelente tolerabilidade. O tratamento com vericiguat pode ser considerado em pacientes sintomáticos com IC que apresentam piora da IC, apesar do tratamento de primeira linha, para reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC
"Omecamtiv Mecarbil na Insuficiência Cardíaca Crônica com Fração de Ejeção Reduzida Justificativa e Design do GALACTIC-HF" (Teerlink et al., 2020)	O estudo GALACTIC-HF testa a hipótese de que o omecamtiv mecarbil (OM) pode melhorar os sintomas, prevenir eventos clínicos de IC e retardar a morte cardiovascular em pacientes com IC crônica	Mais de 8.000 pacientes com IC crônica sintomática, fração de ejeção ventricular esquerda $\leq 35\%$ e peptídeos natriuréticos elevados serão randomizados para receber placebo oral ou omecamtiv mecarbil. O OM tem demonstrado melhorar a função cardíaca e diminuir os volumes ventriculares, a frequência cardíaca e o peptídeo natriurético pró-tipo B N-terminal em pacientes com IC crônica
"Deficiência de ferro na insuficiência cardíaca"	Destacar o estado atual da arte na fisiopatologia da deficiência de	A deficiência de ferro (ID) é uma importante comorbidade da insuficiência cardíaca, presente em cerca de 50% dos pacientes com

(Loncar et al., 2021)	ferro (ID), associações com a trajetória e resultado da insuficiência cardíaca (IC), e uma visão geral das opções de tratamento sugeridas nas diretrizes atuais.	IC estável, independentemente da função ventricular esquerda Ensaio clínico randomizado demonstraram que, em pacientes com IC com ID, a reposição de ferro intravenoso foi bem tolerada, segura e associada à melhora no estado funcional e na capacidade de exercício
"Terapia de ativação do barorreflexo em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida: Resultados a longo prazo" (Zile et al., 2023)	Testar a hipótese de que o tratamento com a terapia de ativação do barorreflexo (BAT) reduz significativamente a mortalidade cardiovascular e a morbidade por insuficiência cardíaca (IC), além de fornecer segurança a longo prazo e melhora sintomática sustentável em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF)	O endpoint primário de mortalidade cardiovascular e morbidade por IC não foi significativamente diferente entre o grupo BAT e o grupo controle (taxa de risco 0,94, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,57–1,57; p= 0,82). Os componentes individuais do endpoint primário também não mostraram diferenças significativas. A conclusão do estudo foi que, embora o endpoint primário do BeAT-HF tenha sido neutro, a BAT proporcionou melhorias seguras, eficazes e sustentáveis no estado funcional, na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e na qualidade de vida dos pacientes com HFrEF
"Tendências e Resultados da Terapia com Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda" (Varshney et al., 2021)	Discutir tendências recentes nas estratégias de implantação de LVAD e destacar melhorias significativas nos resultados clínicos, fornecendo aos leitores uma compreensão contemporânea da morbidade e mortalidade experimentadas por pacientes apoiados por LVADs atuais e oportunidades para futuros avanços no campo do suporte circulatório mecânico (MCS) durável	O suporte circulatório mecânico durável é cada vez mais utilizado para pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Os recipientes contemporâneos de dispositivos de assistência ventricular esquerda estão mais gravemente enfermos do que os recipientes no passado, mas os resultados são melhores O HeartMate 3 (HM3) se tornou o dispositivo predominante para implantação de LVAD durável nos Estados Unidos após sua aprovação pela FDA para DT em 2018 e a cessação das vendas do HVAD pela Medtronic em 2021
Viabilidade do Implante de Eletrodo Ventricular Esquerdo na Terapia de Ressincronização Cardíaca Guiada por Gated SPECT e Remodelação Ventricular (Nascimento et al., 2022)	Avaliar a viabilidade do implante de eletrodos do VE guiado por análise de fase e sua relação com o remodelamento ventricular	A maioria dos pacientes na linha de base foi classificada como NYHA 3 (n = 12). Após a TRC, 11 dos 18 pacientes foram reclassificados para um menor grau de limitação funcional. A qualidade de vida dos pacientes melhorou após a TR. A excentricidade sistólica e diastólica final demonstrou remodelamento reverso após a TRC. A TRC aumentou a FEVE, a excentricidade diastólica final (EDF) e a excentricidade sistólica final (ESF). Houve uma melhora significativa na qualidade de vida avaliada pelo MLHFQ. A massa miocárdica teve redução significativa na análise pré-TRC e 6 meses após a TRC.
"Sistema de insuficiência cardíaca CardioMEMS: uma revisão atualizada." (Tolu-Akinawo et al., 2025)	Explorar as especificações técnicas, eficácia clínica, integração na prática clínica e impacto econômico do sistema CardioMEMS. Além disso, discute os desafios e limitações associados à sua adoção generalizada e propõe considerações para pesquisas futuras para aumentar sua custo-efetividade e acessibilidade em diversos contextos de saúde	O CardioMEMS™ é um sensor microeletromecânico implantável que permite o monitoramento remoto em tempo real das pressões da artéria pulmonar (PAPs). O sistema CardioMEMS reduziu significativamente as hospitalizações relacionadas à IC e melhorou a qualidade de vida (QV) dos pacientes, facilitando a intervenção precoce antes dos sintomas clínicos. O dispositivo foi aprovado pelo FDA nos Estados Unidos em 2014. Ensaio clínico como o CHAMPION demonstraram uma redução de 37% nas hospitalizações relacionadas à IC no grupo tratado com CardioMEMS. O estudo de pós-aprovação do CardioMEMS observou uma redução ainda mais impressionante (57%) nas hospitalizações por IC em ambientes clínicos diversos. O ensaio MONITOR-HF na Europa também demonstrou melhora na qualidade de vida e redução nas hospitalizações (em 44%) As diretrizes da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC) atribuíram uma recomendação de classe IIb para o uso de CardioMEMS em pacientes adultos específicos com sintomas de classe NYHA III e histórico recente de

<p>“Cell therapy in patients with heart failure: a comprehensive review and emerging concepts” / Terapia celular em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão abrangente e conceitos emergentes” (Bolli et al, 2021)</p>	<p>Resume os resultados de ensaios clínicos de terapia celular em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). O artigo também aborda conceitos emergentes na área</p>	<p>Vários estudos de Fase II bem desenhados atingiram seu endpoint primário e demonstraram um sinal de eficácia, o que é notável considerando que apenas uma dose de células foi utilizada. O fato de um sinal de eficácia ter sido observado 6–12 meses após um único tratamento fornece uma justificativa para estudos maiores e rigorosos.</p> <p>Entre os vários tipos de células testados, as células estromais mesenquimais derivadas da medula óssea (BM), cordão umbilical ou tecido adiposo mostram a maior promessa.</p> <p>Os resultados do CONCERT-HF mostraram que a administração de BM-MSCs autólogas não melhorou a função do VE ou reduziu o tamanho da cicatriz em pacientes com IC isquêmica crônica, mas melhorou a qualidade de vida.</p> <p>Os resultados do DREAM-HF demonstraram efeitos benéficos da terapia celular em endpoints clínicos importantes (morte cardíaca, IAM, AVC) em pacientes com IC após uma única dose de células, embora as hospitalizações por IC não tenham diminuído significativamente</p> <p>A terapia celular repetida e a administração intravenosa são novas abordagens que podem melhorar os resultados. Alguns estudos de terapia repetida com BM-MNCs sugeriram melhor sobrevida, mas mais pesquisas são necessárias</p>
<p>“Terapia com células-tronco para insuficiência cardíaca crônica e avançada.” (Pogljajen¹ et al, 2020)</p>	<p>Discutir os avanços recentes no campo da terapia celular em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) de etiologia isquêmica (iCMP) e não isquêmica (dCMP), insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e em pacientes com insuficiência cardíaca avançada submetidos a suporte circulatório mecânico (LVAD).</p>	<p>Em pacientes com ICFEr (coortes iCMP e dCMP), a terapia celular autóloga e/ou alogênica demonstrou melhorar o desempenho miocárdico, a capacidade funcional dos pacientes e a ativação neuro-humoral.</p> <p>Na população de pacientes com ICFEp, o conceito de terapia celular é novo e permanece amplamente inexplorado. No entanto, os dados iniciais são encorajadores e sugerem pelo menos um benefício semelhante nas melhorias do desempenho miocárdico (também função diastólica do ventrículo esquerdo), capacidade de exercício e ativação neuro-humoral</p> <p>Recentemente, a terapia celular foi explorada na população mais grave de pacientes com insuficiência cardíaca avançada em suporte de LVAD, também mostrando um benefício potencial na promoção da remodelação reversa e recuperação miocárdica. Na última década, vários ensaios clínicos baseados em terapia celular mostraram resultados promissores em várias coortes de pacientes com insuficiência cardíaca crônica e avançada</p> <p>No tratamento da insuficiência cardíaca isquêmica, estudos em animais mostraram que o transplante de células-tronco no miocárdio isquêmico pode reduzir a carga de cicatriz miocárdica, melhorar a função do ventrículo esquerdo, aumentar a perfusão miocárdica e até mesmo afetar a geometria do ventrículo esquerdo, causando remodelação reversa. Acredita-se que as células-tronco exerçam seu efeito benéfico principalmente através da neovascularização e dos efeitos parácrinos, inibindo citocinas pró-inflamatórias e promovendo citocinas anti-inflamatórias.</p> <p>Na insuficiência cardíaca não isquêmica (dCMP), os pacientes podem representar uma boa população-alvo para terapia celular, pois a capacidade funcional das células-tronco da medula óssea parece ser menos prejudicada em comparação com pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica. Ensaios clínicos em dCMP mostraram resultados promissores e consistentes em relação à melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), capacidade funcional dos pacientes e qualidade de vida. A injeção transendocárdica de células-tronco mostrou taxas de retenção mais altas e melhor recuperação funcional do ventrículo esquerdo em comparação com a infusão intracoronária. A terapia com células alogênicas também mostrou resultados melhores do que a terapia com células autólogas em pacientes com dCMP.</p>

<p>“Aplicação e Potencial da Inteligência Artificial na Insuficiência Cardíaca: Passado, Presente e Futuro.” (Yoon et al, 2023)</p>	<p>Discute o papel da IA na IC, com foco em fatores de risco tradicionais, eletrocardiografia (ECG), registros eletrônicos de saúde (EHRs) e telemonitoramento, excluindo modalidades de imagem detalhadas.</p>	<p>Abordagens de big data e inteligência artificial (IA) foram desenvolvidas para prever eficazmente observações e resultados futuros, permitindo diagnósticos precisos e tratamentos personalizados de pacientes com IC.</p> <p>A IA tem mostrado potencial significativo em vários aspectos da pesquisa em IC, incluindo diagnóstico, previsão de resultados, classificação de fenótipos de IC e otimização de estratégias de tratamento.</p> <p>A integração de múltiplas fontes de dados, como eletrocardiografia, registros eletrônicos de saúde e dados de imagem, pode aumentar a precisão diagnóstica dos algoritmos de IA</p> <p>Técnicas de DL superaram métodos tradicionais na previsão de readmissão em 30 dias para pacientes com IC, e algoritmos baseados em DL previram com mais precisão a mortalidade hospitalar e a mortalidade a longo prazo em comparação com as pontuações existentes</p> <p>Dados de monitoramento cardíaco de dispositivos implantados podem ser usados para desenvolver algoritmos de previsão de risco de descompensação da IC.</p> <p>O artigo conclui que abordagens de big data, IA, ML e DL são amplamente utilizadas em IC e têm o potencial de revolucionar o manejo da IC, permitindo um atendimento mais preciso e personalizado.</p>
<p>“Artificial Intelligence, Wearables and Remote Monitoring for Heart Failure: Current and Future Applications” (Gautam et al, 2022)</p>	<p>Descrever os fundamentos dos algoritmos de IA/ML com foco na previsão de séries temporais e o estado atual da IA/ML no contexto da tecnologia vestível em IC, seguido por uma discussão das limitações atuais, incluindo integração de dados, privacidade e desafios específicos da aplicação de IA/ML na área da saúde.</p>	<p>Houve marcos substanciais nos diagnósticos e terapêuticas de insuficiência cardíaca (IC) nos últimos anos, resultando em diminuição da mortalidade, mas um aumento paradoxal nas hospitalizações relacionadas à IC.</p> <p>Com o aumento da digitalização e do acesso a dados, o monitoramento remoto via vestíveis e implantáveis tem o potencial de transformar o fluxo de trabalho de cuidados ambulatoriais, com foco particular na redução das hospitalizações por IC.</p> <p>Embora os ensaios de telemonitoramento tenham tido sucesso limitado no passado, o surgimento de wearables e novos dispositivos de sensores que podem detectar com precisão mudanças hemodinâmicas intrínsecas demonstrou o potencial de mudar o cenário do monitoramento remoto. Estudos de wearables em pacientes com IC envolveram principalmente pedômetros e dispositivos de actigrafia.</p> <p>Novas tecnologias, como sensoriamento dielétrico remoto (ReDS) e índice multissensor HeartLogic, mostraram potencial no monitoramento da congestão pulmonar e na predição de exacerbações de IC.</p> <p>Sensores implantáveis de pressão da artéria pulmonar e do átrio esquerdo mostraram benefícios no monitoramento remoto de pacientes com IC.</p> <p>Estudos demonstraram o potencial de wearables integrados com IA/ML para investigar substitutos da congestão vascular pulmonar e detectar precocemente a descompensação clínica³⁶...</p> <p>A IA/ML e a tecnologia vestível, quando usadas em conjunto, têm o potencial de induzir uma mudança de paradigma no manejo da IC</p>
<p>“A Machine Learning Methodology for Identification and Triage of Heart Failure Exacerbations¹” (Morrill et al, 2021)</p>	<p>Reporta sobre uma nova metodologia de triagem que usa predições de aprendizado de máquina para detecção e avaliação em tempo real de exacerbações de insuficiência cardíaca (IC)</p>	<p>A acurácia da predição do algoritmo e os indicadores de segurança superaram todos os especialistas individuais na identificação da opinião consensual sobre a existência/gravidade das exacerbações e a resposta de tratamento apropriada.</p> <p>Os algoritmos também obtiveram a maior sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (PPV) ao avaliar a necessidade de atendimento de emergência</p> <p>O algoritmo alcançou um desempenho superior na classificação de exacerbações e triagem em comparação com qualquer médico individual quando comparado à opinião consensual dos médicos</p> <p>Para a classe de triagem, o algoritmo concordou com a opinião consensual em 89% dos casos, enquanto o melhor médico alcançou uma precisão de 83%.</p>

gravidade e recomendação associada	fornecer uma de cuidado	Na predição de exacerbações, o algoritmo novamente superou o principal médico com 94% de precisão em comparação com 91%. As matrizes de confusão mostraram que o algoritmo alcançou 89% de sensibilidade no encaminhamento para a emergência e 99% de especificidade na atribuição de uma categoria de atenção médica.
--	----------------------------	--

Silva-Cardoso et al. (2021) constatam que a insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome altamente prevalente associada a elevada morbidade, mortalidade e custos. Os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram que, em adição à terapia otimizada contemporânea para IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a dapagliflozina e a empagliflozina foram eficazes na redução das hospitalizações por IC. Adicionalmente, o estudo DAPA-HF mostrou uma redução significativa na morte cardiovascular com o uso de dapagliflozina. Em ambos os estudos, os resultados foram observados independentemente da presença de diabetes tipo 2 (DT2).

Cheng, Zhang e Hua (2020) reportam que o benefício do sacubitril/valsartan foi demonstrado no ensaio clínico PARADIGM-HF, onde foi superior ao enalapril na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com ICFEr. Estudos posteriores em cenários de mundo real e análises post hoc sugeriram a eficácia do sacubitril/valsartan em pacientes com DECI. Em termos de segurança, a hipotensão sintomática é o evento adverso mais comum associado ao sacubitril/valsartan, e há uma preocupação com um risco aumentado de angioedema em comparação com inibidores da ECA. As características dos pacientes no mundo real podem diferir das dos pacientes altamente selecionados nos ensaios clínicos, o que pode influenciar a eficácia e a tolerabilidade do sacubitril/valsartan.

Bonfioli et al. (2024), no artigo de revisão, apresentam e discutem os resultados que demonstram o potencial dos agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1 RAs) como agentes anti-inflamatórios promissores na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Os resultados dos ensaios STEP-HFpEF e STEP-HFpEF-DM forneceram os primeiros dados robustos que apoiam a eficácia da semaglutida, um GLP-1 RA específico, na melhora da qualidade de vida em pacientes obesos com ICFEp. Esses ensaios também demonstraram uma redução significativa nos níveis de proteína C-reativa (PCR), reforçando a hipótese de que suprimir o estado pró-inflamatório pode trazer benefícios clínicos substanciais nessa população de pacientes.

González-Juanatey et al (2022) discutem que o estudo VICTORIA incluiu pacientes com maior risco basal, como pacientes com ICFEr (FEVE < 45%) e um episódio recente de descompensação da IC (hospitalização nos seis meses anteriores ou intensificação com diuréticos intravenosos nos três meses anteriores). Neste estudo, quase 90% dos pacientes

atingiram a dose alvo de 10 mg de vericiguat, indicando boa tolerabilidade. O tratamento com vericiguat traduziu-se numa redução significativa de 10% no objetivo primário composto de morte por causas cardiovasculares ou primeira hospitalização por IC, com um NNT de 24. Referem que as diretrizes europeias de IC de 2021 recomendam o uso de sacubitril/valsartan ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina, betabloqueadores, antagonistas da aldosterona e inibidores de SGLT-2 como terapia de primeira linha, e o vericiguat como terapia de segunda linha para pacientes sintomáticos com ICFeR. Indicam que o tratamento com vericiguat deve ser considerado em pacientes sintomáticos que apresentam agravamento da IC apesar do tratamento de primeira linha para reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (recomendação IIb, nível de evidência B).

Teerlink et al., 2020 detalham que o estudo GALACTIC-HF é um estudo de desfechos cardiovasculares multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do OM em pacientes com ICFeR crônica. O desfecho primário é o tempo até a primeira ocorrência de morte cardiovascular ou evento de IC. Mais de 8.000 pacientes recebendo terapia de base padrão para IC foram randomizados para OM ou placebo. O estudo tem como objetivo determinar se o OM pode melhorar os sintomas, prevenir eventos clínicos de IC e retardar a morte cardiovascular. O tamanho da amostra foi escolhido para fornecer 90% de poder para detectar uma razão de risco de 0,8 para morte cardiovascular, o primeiro desfecho secundário. Os critérios de inclusão e exclusão foram projetados para inscrever pacientes com IC sintomática devido à redução da fração de ejeção e com risco aumentado de eventos de IC, incluindo morte cardiovascular. O regime de dose de OM no GALACTIC-HF utiliza uma estratégia de titulação guiada pela farmacocinética, com doses de 25, 37,5 ou 50 mg duas vezes ao dia, com base nas concentrações plasmáticas de OM .

Khan et al. (2020) conduziram uma metanálise atualizada de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram os efeitos do FCM em desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com deficiência de ferro. A metanálise incluiu dados de 1947 pacientes e demonstrou que o FCM, em comparação com o placebo, reduziu significativamente o risco do desfecho composto de tempo para a primeira hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular (hazard ratio = 0,76; IC 95% = 0,63–0,90). Além disso, o FCM também reduziu significativamente o risco de hospitalizações recorrentes por insuficiência cardíaca (rate ratio = 0,68; IC 95% = 0,54–0,85) e hospitalizações

recorrentes por causas cardiovasculares (rate ratio = 0,71; IC 95% = 0,59–0,86). No entanto, o FCM não teve efeito significativo no risco de mortalidade por todas as causas ou mortalidade cardiovascular. Os autores concluíram que o carboximaltose férrica reduz as hospitalizações por insuficiência cardíaca e cardiovasculares, sem efeito benéfico na mortalidade, reforçando o papel do FCM como uma opção terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca com deficiência de ferro.

Zile et al. (2020) apresentaram os resultados principais do estudo BeAT-HF na população de uso pretendido (coorte D), que incluía pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) com classe funcional NYHA III ou classe II com histórico recente de classe III, fração de ejeção $\leq 35\%$ e NT-proBNP < 1.600 pg/ml. A terapia de ativação barorreflexa (BAT) demonstrou ser segura e melhorou significativamente a qualidade de vida (QOL), a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MHW) e os níveis de NT-proBNP. No grupo BAT em comparação com o grupo controle, a pontuação de QOL diminuiu (melhora) em uma diferença de -14,1 pontos ($p < 0,001$), a distância 6MHW aumentou em 60 metros ($p < 0,001$), o NT-proBNP diminuiu 25% ($p = 0,004$) e a taxa livre de eventos adversos neurológicos ou cardiovasculares maiores relacionados ao sistema ou procedimento (MANCE) foi de 97% ($p < 0,001$). O desfecho primário composto de mortalidade cardiovascular e morbidade por insuficiência cardíaca não foi significativamente diferente entre os grupos BAT e controle (taxa de risco 0,94; $p = 0,82$). Da mesma forma, os componentes individuais do desfecho primário (mortalidade cardiovascular e morbidade por insuficiência cardíaca) também não apresentaram diferenças significativas.

Varshney et al (2022) destacam uma mudança na estratégia de implantação de LVAD, com um aumento significativo na proporção de implantes realizados como terapia de destino (DT) em comparação com a ponte para o transplante (BTT) nos Estados Unidos. Além disso, houve uma predominância do dispositivo HeartMate 3 (HM3) no mercado de LVAD duráveis após sua aprovação pela FDA para DT em 2018. Esse dispositivo responde por quase 80% dos implantes duráveis nos EUA, e a Medtronic cessou as vendas do HVAD em junho de 2021 devido a uma maior incidência de eventos neurológicos adversos e trombose da bomba. Relatam melhoras significativas na sobrevida após o implante de LVAD durável no período de 2015 a 2019, com taxas de sobrevida de 1 ano de 82,3% e de 2 anos de 73,1%, e uma sobrevida mediana superior a 4,5 anos. No entanto, os pacientes contemporâneos com LVAD ainda experimentam eventos adversos (AEs), sendo as infecções e o sangramento major os mais comuns. A falha ventricular direita (VD), eventos neurológicos e trombose da bomba também continuam a ser preocupações importantes. Em conclusão, demonstram que a terapia com LVAD avançou significativamente, oferecendo sobrevida comparável ao transplante cardíaco a curto prazo. No entanto, a ocorrência de eventos adversos, como sangramento, infecção, eventos neurológicos e falha do VD, ainda representa um desafio. O desenvolvimento de dispositivos de próxima geração e a otimização do manejo clínico são cruciais para melhorar ainda mais os resultados e expandir a aplicação dessa terapia para um número maior de pacientes com insuficiência cardíaca avançada. A identificação precoce de pacientes elegíveis e a tomada de decisão compartilhada são elementos essenciais para o sucesso da terapia com LVAD .

Nascimento et al (2022) Nos resultados do estudo, dos 20 pacientes inicialmente incluídos, 2 faleceram por causas não cardiológicas antes da avaliação final, restando 18 participantes. A maioria dos pacientes apresentava classe funcional NYHA III na linha de base (n = 12). Após a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), 11 dos 18 pacientes foram reclassificados para uma classe funcional inferior, e a qualidade de vida melhorou significativamente ($p < 0,001$). A etiologia isquêmica estava presente em 44,4% da amostra, com carga de fibrose inferior a 40%. Em relação às variáveis eletrocardiográficas e da cintilografia SPECT, a TRC promoveu um aumento significativo na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), na excentricidade diastólica final (EDF) e na excentricidade sistólica final (ESF) ($p < 0,05$). Em contrapartida, foram observadas reduções significativas na duração do QRS, no intervalo PR, no índice de forma diastólica final, no índice de forma sistólica final, no volume sistólico e na massa miocárdica após a TRC ($p < 0,05$). O eletrodo

do VE da TRC foi posicionado de forma concordante (no último segmento a se contrair) em 11 pacientes (61,1%), adjacente em 5 (27,8%) e discordante em 2 (11,1%). A análise individual demonstrou que o aumento da ESF e da EDF ocorreu nos posicionamentos adjacente e concordante, enquanto essas variáveis diminuíram nos pacientes com posicionamento discordante do eletrodo. Os autores destacam que o gated SPECT oferece a vantagem de integrar a avaliação da função do VE, da perfusão miocárdica (para identificar isquemia e tecido cicatricial) e da dissincronia, o que é relevante considerando estudos que relataram a influência de defeitos de perfusão e tecido cicatricial na resposta à TRC. Ao contrário do estudo Imaging CRT, que não mostrou redução no desfecho composto de hospitalizações por IC e mortalidade com o implante guiado por multimodalidade. A redução significativa na massa miocárdica observada no presente estudo após 6 meses da TRC (de 207,5 g para 143,5 g) está em consonância com os dados do estudo MIRACLE de remodelamento reverso sustentado.

Mullens et al. (2024), em sua declaração de consenso clínico, discutem a justificativa para o uso da terapia com dispositivos na insuficiência cardíaca (IC), ressaltando que alterações hemodinâmicas centrais e periféricas são características da IC, resultantes de disfunção sistólica e diastólica. A disfunção contrátil na IC sistólica leva ao aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE), enquanto a disfunção diastólica se caracteriza por elevadas pressões de enchimento devido ao relaxamento e complacência ventricular prejudicados. Diversos dispositivos foram desenvolvidos para monitorar ou intervir nessas alterações hemodinâmicas centrais. Sobre a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), destacam que, apesar da forte recomendação nas diretrizes e das sólidas evidências de benefício em pacientes selecionados, dados europeus recentes sugerem que apenas um terço dos pacientes elegíveis realmente recebe um dispositivo de TRC. O sucesso da TRC deve ser definido pela modificação da doença que proporciona, como a estabilização da função do VE e da condição clínica do paciente, e idealmente demonstrado por uma diminuição na taxa de hospitalização, melhora na qualidade de vida e maior sobrevida. A implantação da TRC requer expertise, pois a seleção inadequada de pacientes, a implantação inadequada do dispositivo ou a falta de otimização das configurações podem expor os pacientes a riscos periprocedimentais sem benefícios a longo prazo. Em relação ao pacing do sistema de condução, mencionam que seu papel na IC ainda está sendo determinado. O pacing do feixe de His pode ser considerado para prevenir a cardiomiopatia induzida por pacing em pacientes com alta carga de pacing e como opção de tratamento em candidatos à TRC nos

quais a implantação do eletrodo no seio coronariano não é bem-sucedida. No entanto, dados randomizados em larga escala demonstrando eficácia, segurança e durabilidade a longo prazo ainda são escassos, e a experiência com o pacing da área do ramo do feixe esquerdo (LBB) é limitada.

Mullens et al. (2024) no que tange ao telemonitoramento de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (DECI), relatam que as diretrizes recomendam o manejo remoto para reduzir o número de visitas de acompanhamento e permitir a detecção precoce de eventos acionáveis em pacientes de maior risco. No entanto, são necessárias mais evidências de ensaios randomizados antes que a implementação em larga escala para monitorar o estado da IC além da integridade do dispositivo/eletrodo e arritmias seja organizada. Sobre o monitoramento remoto da pressão da artéria pulmonar, citam estudos como o CHAMPION, GUIDE-HF e MONITOR-HF, que investigaram o sistema CardioMEMS™10. O CHAMPION e o MONITOR-HF demonstraram uma redução no número de hospitalizações por IC em pacientes da classe III da NYHA com hospitalização prévia por IC. As diretrizes atuais consideram o uso desses sensores em pacientes selecionados com IC, independentemente da fração de ejeção. A seleção adequada de pacientes é crucial para o sucesso da implementação, com o risco esperado de hospitalização por IC sendo suficientemente alto para que o monitoramento remoto possa reduzir a taxa de eventos.

Mullens et al. (2024) para pacientes com disfunção biventricular, descrevem os dispositivos de assistência ventricular biventricular (BiVAD) e os corações artificiais totais, que são utilizados como ponte para o transplante em casos muito selecionados devido às altas taxas de complicações e dados de suporte limitados. Para o dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) de longo prazo, a avaliação multidisciplinar pela Heart Team é necessária para selecionar a elegibilidade, levando em consideração os desejos do paciente, a doença cardíaca, as comorbidades e o histórico psicossocial. Propõem uma mudança de um modelo sequencial para um modelo mais integrado de terapia com dispositivos na IC. A avaliação para potenciais terapias com dispositivos é aconselhada no diagnóstico para facilitar um plano de tratamento claro que inicialmente se concentra na terapia medicamentosa, mas incorpora dispositivos e intervenções adaptados ao fenótipo do paciente com uma estratégia clara sobre seu tempo.

Bolli et al., (2021) Esta revisão sumariza os resultados de ensaios clínicos de terapia celular em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Em contraste com o infarto agudo do

miocárdio (onde os resultados têm sido consistentemente negativos por mais de uma década), no contexto da IC, os resultados dos ensaios de Fase I–II são encorajadores, tanto na cardiomiopatia isquêmica quanto na não isquêmica. Vários estudos de Fase II bem desenhados atingiram seu endpoint primário e demonstraram um sinal de eficácia, o que é notável considerando que apenas uma dose de células foi utilizada. O fato de um sinal de eficácia ter sido observado 6–12 meses após um único tratamento fornece uma justificativa para ensaios maiores e rigorosos. É importante ressaltar que nenhuma preocupação de segurança emergiu. Dentre os vários tipos de células testados, as células estromais mesenquimais derivadas da medula óssea (BM), cordão umbilical ou tecido adiposo mostram a maior promessa.

Bolli et al., (2021) Detalham vários ensaios clínicos de terapia celular para cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica, respectivamente, incluindo informações sobre fase do ensaio, controle com placebo, randomização, seguimento, número de pacientes, tipo de célula, dose, método de administração e endpoints avaliados. Há concentração em ensaios clínicos de células estromais mesenquimais derivadas do cordão umbilical (UC-MSCs) em cardiomiopatia isquêmica ou não isquêmica. Muitos desses estudos de Fase I/II mostraram sinais encorajadores em endpoints secundários, embora nem sempre com significância estatística nos endpoints primários, como melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) ou redução nos volumes ventriculares. Os métodos de administração variam entre intracoronário (IC), intramiocárdico (TE), intravenoso (IV) e transendocárdico.

Korpela et al., (2021) Listam ensaios clínicos concluídos e em andamento para doença arterial coronariana (DAC) utilizando terapia genética com diferentes vetores (plasmídeos, adenovírus) e agentes terapêuticos (VEGF-A, HGF, VEGF-C, FGF-4). Alguns estudos de Fase I/II mostraram resultados positivos em termos de segurança e melhora em sintomas e perfusão miocárdica, enquanto outros de Fase II/III tiveram resultados negativos. Ensaios clínicos para insuficiência cardíaca com vetores como AAV1 e plasmídeos, mirando agentes como SERCA2a e SDF-15. Os resultados têm sido mistos, com alguns ensaios mostrando segurança e até mesmo melhora na função ventricular, enquanto outros foram negativos ou interrompidos.

Stehlik et al., (2020) Os resultados do estudo LINK-HF demonstraram que uma plataforma analítica de aprendizado de máquina personalizada, alimentada por dados de

monitoramento remoto não invasivo, foi capaz de prever com precisão a rehospitalização por insuficiência cardíaca. A plataforma detectou precursores de hospitalização por exacerbação de IC com sensibilidade de 76% a 88% e especificidade de 85%. O tempo médio entre o alerta inicial e a readmissão foi de 6,5 dias (4,2–13,7). Por fim, como o estudo foi realizado principalmente em uma população masculina com IC com fração de ejeção reduzida, não está claro se resultados semelhantes se aplicam a mulheres e pacientes com IC com fração de ejeção preservada. A principal vantagem do dispositivo de adesivo é que ele não requer implantação invasiva, o que diminui o risco de complicações relacionadas ao procedimento. Em conclusão, o estudo LINK-HF demonstra que a telemetria fisiológica multivariada de um sensor vestível forneceu detecção precoce precisa de rehospitalização iminente por IC, com uma precisão preditiva comparável a dispositivos implantados. A eficácia clínica e a generalização dessa abordagem não invasiva de baixo custo para mitigação da rehospitalização devem ser testadas.

Gautam et al., (2022) revisa sobre Inteligência Artificial, Wearables e Monitoramento Remoto para Insuficiência Cardíaca cita o estudo LINK-HF (Stehlik et al., 2020) como um exemplo de como a análise preditiva usando dados de monitoramento remoto contínuo de sensores vestíveis pode prever a hospitalização por insuficiência cardíaca. O estudo demonstrou a capacidade de um algoritmo de aprendizado de máquina personalizado detectar o risco de hospitalização por piora da IC com alta sensibilidade e especificidade.

Fayyaz et al., (2021) revisa sobre inteligência artificial no diagnóstico e detecção da insuficiência cardíaca menciona que a IA tem sido utilizada para auxiliar especialistas em IC no diagnóstico por meio de Sistemas de Apoio à Decisão Clínica (AI-CDSS), que combinam conhecimento baseado em especialistas e aprendizado de máquina. Estudos demonstraram alta precisão diagnóstica com esses sistemas híbridos. Além disso, modelos de Deep Learning têm sido estudados para o diagnóstico de IC usando radiografias de tórax, alcançando uma acurácia de 82% em um estudo. A revisão também aborda a predição de resultados adversos, como descompensação, rehospitalizações e mortalidade. Modelos de descoberta de conhecimento (KD), como árvores de decisão e SVM, mostraram-se promissores na predição de descompensação em pacientes com IC. Várias técnicas de aprendizado de máquina, incluindo redes neurais, SVM, Random Forests e CART, têm sido utilizadas para prever a frequência de descompensação e o risco de rehospitalização, com o algoritmo CART demonstrando alta acurácia em alguns estudos.

Yoon et al., (2023) A conclusão da revisão sobre a aplicação e o potencial da

inteligência artificial na insuficiência cardíaca destaca que abordagens de big data, IA, ML e DL são amplamente utilizadas no campo da IC. Algoritmos de IA podem auxiliar no diagnóstico e classificação da IC, bem como prever o prognóstico e a resposta terapêutica. Diversos dados, incluindo ECG, ecocardiografia e EHRs, são utilizados em IA. A integração de dados de monitoramento remoto e dispositivos vestíveis expandiu as aplicações potenciais da IA na IC. A incorporação de ferramentas de IA é esperada para revolucionar o manejo da IC e impactar significativamente os resultados dos pacientes, permitindo um cuidado mais preciso e personalizado.

5.1 Classificação dos Níveis de Evidência

A classificação dos estudos selecionados para esta revisão integrativa foi realizada de acordo com um sistema hierárquico de níveis de evidência, que é amplamente utilizado para avaliar a qualidade metodológica das pesquisas incluídas. Este sistema categoriza os estudos em sete níveis, com base na robustez do desenho e na força das evidências apresentadas. A seguir, apresentamos a classificação dos estudos selecionados:

Silva-Cardoso et al., 2021: Este trabalho é um artigo de revisão sobre o uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Como uma revisão, fornece um alto nível de evidência ao sumarizar os resultados de múltiplos estudos, incluindo ensaios clínicos de segurança cardiovascular e estudos específicos em ICFEr como o DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced. A qualidade da revisão depende da sua metodologia de pesquisa e síntese da literatura, que não é detalhada neste excerto. Os estudos primários mencionados (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) são ensaios clínicos randomizados, representando individualmente um alto nível de evidência.

Ferreira et al., 2023: Este estudo é classificado como uma revisão da literatura científica sobre o uso de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA) em pacientes com insuficiência cardíaca. O nível de evidência de uma revisão depende da sua metodologia; como este excerto não detalha a metodologia utilizada para selecionar e sintetizar os estudos, geralmente considera-se que uma revisão fornece um alto nível de evidência por resumir múltiplos estudos, mas a qualidade desses estudos subjacentes é crucial. A qualidade do estudo em si não é diretamente avaliada para uma revisão; em vez disso, avalia-se a qualidade da revisão com base na sua abrangência, na metodologia de seleção e avaliação dos estudos primários, e na clareza da síntese das evidências.

Cheng e Zhang, 2023: Este artigo é uma revisão que explora o papel do sacubitril/valsartan no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, com foco em pacientes com dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis (CIEDs). Como tal, oferece um alto nível de evidência ao sintetizar informações de diversos estudos. A qualidade desta revisão dependerá da abrangência da sua pesquisa bibliográfica e da avaliação crítica dos estudos incluídos. O artigo discute o ensaio clínico PARADIGM-HF. (ensaio clínico randomizado de alto nível de evidência) e análises post-hoc deste

(nível de evidência moderado a alto), bem como estudos observacionais e séries de casos (nível de evidência mais baixo) em pacientes com CIEDs que utilizam sacubitril/valsartan.

Teerlink et al., 2020: Este artigo descreve o racional e o desenho do ensaio clínico GALACTIC-HF., um estudo de fase 3. Portanto, o estudo principal aqui descrito (GALACTIC-HF) é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o que representa um alto nível de evidência. A qualidade do estudo (GALACTIC-HF) parece ser alta, dado o detalhamento do desenho, incluindo critérios de inclusão e exclusão bem definidos, randomização estratificada, mascaramento duplo e um plano de análise estatística predefinido. O artigo também menciona estudos de fase 1 (foco em segurança e farmacocinética, nível de evidência mais baixo) e fase 2 (exploração de eficácia e dose-resposta, nível de evidência moderado) com o omecamtiv mecarbil, que precederam o estudo de fase 3.

Ma et al., 2023: Este estudo é uma meta-análise que investiga a eficácia e segurança do vericiguat em pacientes com insuficiência cardíaca. Uma meta-análise combina os resultados de múltiplos ensaios clínicos randomizados, sendo considerada de alto nível de evidência. A qualidade do estudo (a meta-análise em si) é avaliada pela sua metodologia, incluindo a estratégia de busca, critérios de seleção dos estudos, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e os métodos estatísticos utilizados para a síntese dos dados. Os autores mencionam seguir as diretrizes PRISMA e utilizar o software Review Manager, além de avaliar o risco de viés, o que sugere uma abordagem metodológica rigorosa.

Loncar e Obradovic, 2021: Este trabalho é uma revisão sobre a deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. Semelhante ao estudo anterior, o nível de evidência é considerado alto, pois visa consolidar o conhecimento existente sobre o tema. A qualidade do estudo como revisão dependerá da sua metodologia de pesquisa e análise da literatura, o que não é detalhado nestes excertos. A Tabela 13 dentro deste trabalho apresenta resumos de estudos primários com diferentes classificações e níveis de evidência, incluindo estudos não controlados (baixo nível de evidência), ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos (alto nível de evidência), e uma meta-análise (alto nível de evidência). A qualidade de cada um desses estudos primários seria avaliada individualmente com base em seus desenhos e execuções.

Zile et al., 2024: Este estudo descreve os resultados a longo prazo da fase pós-comercialização do ensaio clínico BeAT-HF, que avaliou a terapia de ativação do

barorreflexo (BAT) em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. O desenho do estudo foi prospectivo, multicêntrico, randomizado, com dois braços paralelos, aberto e com um grupo controle não implantado. Um ensaio clínico randomizado (ECR) como o BeAT-HF representa um alto nível de evidência. A qualidade do estudo é indicada pela randomização dos pacientes, pela definição clara do endpoint primário (mortalidade cardiovascular e morbidade por IC) e dos endpoints secundários preespecificados (durabilidade da segurança, qualidade de vida, capacidade de exercício, status funcional, win ratio hierárquico, liberdade de morte por todas as causas, implante de LVAD e transplante cardíaco). A análise foi realizada na população com intenção de tratar (ITT). Embora o estudo fosse aberto (sem mascaramento dos investigadores e pacientes), o que pode introduzir algum viés, a utilização de endpoints objetivos como mortalidade e hospitalização por IC mitiga esse risco. A análise de win ratio hierárquico e a avaliação da durabilidade dos sintomas centrados no paciente também fortalecem a qualidade do estudo.

Varshney et al., 2022: Este artigo apresenta um seminário de foco (JACC Focus Seminar) sobre tendências e resultados da terapia com dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD). O desenho do estudo é uma revisão da literatura e uma discussão sobre as tendências atuais, resultados e desafios da terapia com LVAD. Este tipo de artigo, que combina revisão de evidências com a perspectiva de especialistas, geralmente possui um nível de evidência moderado a alto, dependendo da abrangência e rigor da revisão da literatura. A qualidade do estudo é sugerida pela discussão de dados de registros (como INTERMACS e EUROMACS), resultados de ensaios clínicos randomizados (como MOMENTUM) e a consideração de resultados centrados no paciente e tomada de decisão compartilhada. A identificação de áreas que necessitam de mais estudo também contribui para a avaliação da qualidade do artigo.

Stehlik et al., 2020: Este estudo é um artigo original que descreve o estudo multicêntrico LINK-HF, cujo objetivo era determinar a precisão do monitoramento remoto não invasivo na previsão de rehospitalização por insuficiência cardíaca. O desenho do estudo envolveu o acompanhamento de 100 pacientes com insuficiência cardíaca após alta hospitalar por exacerbação, utilizando um patch descartável com um módulo eletrônico reutilizável para coletar dados fisiológicos. Os dados eram transmitidos para uma plataforma de análise na nuvem. Os eventos clínicos foram adjudicados por investigadores cegos aos dados do monitoramento remoto. Considerando que os pacientes foram inscritos e acompanhados sem um grupo de controle randomizado recebendo uma intervenção diferente, este estudo se assemelha a um estudo de coorte prospectivo, o que geralmente confere um nível de evidência

moderado. A qualidade do estudo é reforçada pela natureza multicêntrica, pela adjudicação cega dos eventos clínicos e pela coleta contínua de dados, embora a falta de um grupo controle randomizado limite a força das conclusões sobre a eficácia preditiva da tecnologia em comparação com os cuidados usuais. A alta taxa de dados carregados com sucesso (74,1% do tempo de participação dos sujeitos) e a alta proporção de dados analisáveis (93,5% dos dados carregados) também indicam uma boa execução do estudo.

Radhoe et al., 2023: Este trabalho é uma revisão especializada (Expert Review) sobre o sistema de insuficiência cardíaca CardioMEMS para insuficiência cardíaca crônica, com uma perspectiva europeia. O desenho do estudo é de uma revisão que se concentra nos dados de segurança e eficácia do monitoramento hemodinâmico remoto com CardioMEMS em estudos europeus e discute estudos futuros. O nível de evidência de uma revisão especializada depende da sua metodologia de busca e síntese das evidências; como esta é uma "revisão especializada", presume-se que os autores tenham experiência na área e tenham feito uma análise abrangente da literatura disponível, conferindo um nível de evidência moderado a alto. A qualidade da revisão é indicada pela sua discussão de dados europeus existentes (principalmente observacionais) e a menção de estudos randomizados controlados futuros (RCTs), como o MONITOR HF. Os autores também apontam limitações dos estudos observacionais existentes. A inclusão de uma seção de "opinião de especialista" adiciona uma perspectiva clínica valiosa, embora represente um nível de evidência mais baixo em comparação com dados de ensaios clínicos randomizados.

Bartunek et al., 2017 conduziram o estudo CHART-1, classificado como um ensaio clínico de Fase III. Ensaios de Fase III são estudos confirmatórios em populações maiores e são cruciais para a aprovação regulatória, representando um alto nível de evidência. A qualidade metodológica do estudo CHART-1 é considerada alta, pois foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por sham.

Bassetti et al., 2018 realizaram o estudo RECARDIO, classificado como um ensaio clínico de Fase I. Ensaios de Fase I focam principalmente na segurança e tolerabilidade, representando um nível de evidência mais baixo em comparação com fases posteriores [ver conversa anterior]. A qualidade metodológica do estudo RECARDIO é limitada, pois envolveu uma comparação com a linha de base, mas não foi controlado por placebo, randomizado ou duplo-cego [ver conversa anterior].

Bolli et al., 2018 descrevem o estudo SENECA como um ensaio clínico de Fase I.

Similarmente ao RECARDIO, estudos de Fase I possuem um nível de evidência mais baixo. A qualidade metodológica do estudo SENECA é considerada moderada a alta devido ao seu desenho randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, sendo um estudo multicêntrico.

Vrtovec et al., 2018 descrevem o estudo REMEDIUM como um ensaio clínico de Fase II/III. Estudos de Fase II/III estão em transição entre avaliação de eficácia e confirmação em larga escala, possuindo um nível de evidência intermediário a alto. A qualidade metodológica do estudo REMEDIUM é moderada, pois foi randomizado e teve um seguimento de 12 meses, mas não foi controlado por placebo e não foi cego.

Averbuch et al., 2022 relatam em seu artigo de revisão diversas aplicações de aprendizado de máquina (ML) em insuficiência cardíaca (IC). Eles mencionam que estudos têm utilizado ML para a classificação de doenças, diagnóstico precoce, detecção precoce de descompensação, estratificação de risco, titulação ideal de terapia medicamentosa, seleção eficaz de pacientes para dispositivos e recrutamento para ensaios clínicos. Esses estudos exploram a capacidade do ML de lidar com grandes conjuntos de dados complexos, identificar relações não lineares e gerar modelos dinâmicos. A natureza dos estudos específicos que demonstraram essas aplicações varia, mas muitos envolvem análises retrospectivas de registros eletrônicos de saúde (EHRs) ou dados de ensaios clínicos existentes. O nível de evidência desses estudos depende do seu desenho específico, com análises retrospectivas geralmente fornecendo evidências observacionais. A qualidade metodológica é crucial e os autores enfatizam a necessidade de validação externa em estudos prospectivos para ampla adoção. Limitações como lógica opaca e desempenho não confiável em caso de erros ou desvio de dados também são apontadas.

Gautam et al., 2022 também apresentam uma revisão sobre inteligência artificial (IA), wearables e monitoramento remoto para IC. Eles discutem vários estudos que aplicam ML a dados coletados por wearables e dispositivos implantáveis para prever eventos cardíacos, diagnosticar IC e otimizar terapias. Inan et al. (2018) realizaram um estudo de centro único com 45 pacientes, analisando sinais de sismocardiograma (SCG) e ECG para avaliar o estado da IC usando agrupamento k-means. Este foi um estudo observacional com uma pequena amostra, e os autores mencionam a natureza subjetiva da diferenciação entre IC compensada e descompensada como uma limitação. Shandhi et al. (2022) conduziram um estudo de centro único com 20 pacientes, utilizando um modelo de regressão logística para estimar mudanças na pressão arterial pulmonar (PAP) e na pressão capilar pulmonar (PCWP) usando sinais de SCG após infusão de vasodilatador. As limitações incluem o pequeno tamanho da amostra e a necessidade de pesquisas

futuras para extrapolar os resultados. Stehlik et al. (2020) realizaram um estudo observacional multicêntrico com 100 indivíduos usando um sensor wearable para coletar dados contínuos de ECG, impedância da pele, acelerometria, temperatura e atividade do paciente. A qualidade metodológica desses estudos varia, mas estudos observacionais com amostras maiores e validação externa tendem a fornecer evidências mais robustas.

Morrill et al., 2021 descrevem uma metodologia de aprendizado de máquina para identificação e triagem de exacerbações de insuficiência cardíaca. Este estudo envolveu a geração de 1900 cenários de pacientes simulados para treinamento e um conjunto de validação de 100 casos. Opiniões de especialistas médicos sobre esses casos foram usadas como "verdade fundamental" para treinar e validar os algoritmos de predição. O desempenho do modelo foi avaliado comparando as predições do algoritmo com o consenso de um painel de médicos no conjunto de validação out-of-sample. As medidas de desempenho incluíram acurácia, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo para identificar a existência/gravidade das exacerbações e a resposta de tratamento apropriada. Os autores relatam que o algoritmo superou o desempenho dos especialistas individuais na identificação da opinião consensual. Este estudo apresenta uma metodologia inovadora para desenvolver ferramentas de triagem baseadas em ML, mas a validação foi realizada em casos simulados, o que representa uma limitação, conforme reconhecido pelos próprios autores. Estudos futuros em cenários clínicos reais seriam necessários para confirmar a eficácia da metodologia. O nível de evidência deste estudo é promissor para o desenvolvimento de ferramentas de suporte à decisão, mas requer validação em dados do mundo real para atingir níveis mais altos de evidência para a prática clínica.

6 CONCLUSÃO

As abordagens terapêuticas inovadoras estão transformando o tratamento da insuficiência cardíaca, proporcionando melhores prognósticos e qualidade de vida para os pacientes. A terapia farmacológica (inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina, vericiguat, omecantiv-mecarbil e carboximaltose férrica), dispositivos, gênica e inteligência artificial demonstram potencial na melhora da função cardíaca e redução de mortalidade, devendo-se o tratamento personalizado, aliado ao avanço tecnológico e a medicina de precisão, podendo-se atuar em diferentes estágios e com diferentes frações de ejeção. Para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), destacam-se:

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), como a dapagliflozina e a empagliflozina, emergiram como o quarto pilar da terapia modificadora do prognóstico na ICFEr, demonstrando redução nas hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de diabetes tipo 2.

Os Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRAs), como o sacubitril/valsartana, que demonstraram ser superiores aos inibidores da ECA (IECA) na redução da mortalidade e hospitalização por IC. Estes fármacos atuam atenuando a ação deletéria da angiotensina II e potenciando os efeitos protetores dos peptídeos natriuréticos.

O vericiguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel (GCs), demonstrou reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com ICFEr após um evento de descompensação recente. Atua complementando as vias fisiopatológicas afetadas na IC, nomeadamente a via do óxido nítrico.

A reposição de ferro endovenoso com carboximaltose férrica é uma abordagem terapêutica importante para pacientes com ICFEr e deficiência de ferro (ferropenia), melhorando sintomas, capacidade de exercício físico e qualidade de vida, além de reduzir o risco de hospitalização por IC. A ferropenia é comum na ICFEr e associa-se a pior prognóstico.

Estudos estão a investigar o omecantiv mecarbíl, um ativador da miosina cardíaca, como uma forma de aumentar a contratilidade no tratamento da IC.

A terapia de ativação barorreflexa surge como uma estratégia terapêutica inovadora para modular o sistema nervoso autónomo em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

No âmbito da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), as opções terapêuticas eficazes são mais limitadas. No entanto, algumas abordagens mostram-se promissoras:

Os iSGLT2 demonstraram benefício também na ICFEp, com a empagliflozina a apresentar dados robustos de ensaios randomizados. Uma combinação de diuréticos, antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARMs) e iSGLT2 poderá reduzir a mortalidade e hospitalização na ICFEp.

Os agonistas do recetor GLP-1 são apontados como potenciais agentes anti-inflamatórios promissores na ICFEp. O tratamento das etiologias subjacentes e comorbidades associadas é crucial no manejo da ICFEp.

Para a insuficiência cardíaca avançada, o implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE) representa uma opção terapêutica importante. Outras abordagens inovadoras em estudo para diversas formas de insuficiência cardíaca incluem:

A terapia genética surge como uma técnica emergente para o tratamento de doenças monogénicas que causam cardiomiopatias, com potencial para modificar fundamentalmente a abordagem terapêutica.

A terapia celular, utilizando células mesenquimais de diferentes origens, está a ser investigada para a sua capacidade de reparar o tecido cardíaco isquémico e melhorar a função cardíaca. Abordagens como a injeção de células progenitoras cardíacas e a aplicação de scaffolds ou cell sheets são áreas de investigação ativa.

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) pode ser otimizada através da utilização

da cintilografia miocárdica com Gated SPECT para guiar o implante do eletrodo ventricular esquerdo, visando o último segmento a contrair e promovendo o remodelamento reverso.

A inteligência artificial (IA), e particularmente o aprendizado de máquina (ML) e o aprendizado profundo (DL), desempenham um papel crescente e multifacetado na insuficiência cardíaca (IC), com potencial para revolucionar o diagnóstico, o tratamento e o monitoramento da doença.

Diagnóstico e Detecção Precoce: A IA demonstra capacidade de analisar grandes volumes de dados clínicos, como eletrocardiogramas (ECG), registros eletrônicos de saúde (EHRs), e dados de imagem cardíaca (ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca, tomografia computadorizada cardíaca) para auxiliar no diagnóstico precoce e preciso da IC. Modelos de DL, por exemplo, têm sido usados para detectar IC a partir de ECGs com alta performance e para analisar imagens cardíacas de forma automatizada. A IA também pode analisar dados de wearables e dispositivos de monitoramento remoto para a detecção precoce de IC e para melhorar o cuidado do paciente.

Predição de Resultados e Estratificação de Risco: A IA é eficaz na predição de eventos futuros e resultados em pacientes com IC, como mortalidade e hospitalizações. Modelos de ML podem identificar pacientes com maior risco de readmissão ou de deterioração clínica, permitindo intervenções mais direcionadas. O modelo SMART-HF, desenvolvido usando dados administrativos, demonstrou desempenho superior aos modelos de risco convencionais na predição de mortalidade em 1 ano.

Classificação e Fenotipagem: A IA auxilia na classificação de fenótipos de IC e na identificação de subgrupos de pacientes com diferentes respostas a terapêuticas, o que é crucial para a medicina personalizada.

Otimização de Tratamento e Medicina Personalizada: A IA pode contribuir para a otimização de estratégias de tratamento e para a seleção de pacientes mais propensos a se beneficiarem de terapias específicas, como a terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Algoritmos de ML podem ajudar os médicos a determinar a sequência e a dosagem ideais de terapias baseadas em evidências.

Monitoramento Remoto e Detecção de Descompensação: A integração da IA com dispositivos vestíveis e monitoramento remoto possibilita a detecção precoce de descompensação da IC e a melhoria do cuidado do paciente. Os sistemas baseados em ML podem analisar dados contínuos de sensores para prever hospitalizações com antecedência.

Apoio à Decisão Clínica: A IA tem o potencial de atuar como um sistema de apoio à decisão clínica (AI-CDSS) que auxilia os médicos no diagnóstico e na gestão da IC. Os sistemas híbridos que combinam conhecimento de especialistas e aprendizado de máquina podem alcançar alta precisão diagnóstica.

Apesar do grande potencial, a adoção da IA em IC enfrenta desafios como a necessidade de validação prospectiva, questões de privacidade e segurança dos dados, e a interpretabilidade dos modelos de ML e DL.

Em conclusão, o tratamento da insuficiência cardíaca está a evoluir rapidamente com o desenvolvimento de novas farmacoterapias, dispositivos inovadores e terapias regenerativas como a terapia genética e celular. Estas abordagens terapêuticas inovadoras visam melhorar o prognóstico, reduzir a morbimortalidade, aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca, tanto na forma de fração de ejeção reduzida como preservada. A investigação clínica contínua é fundamental para validar a eficácia e segurança destas novas estratégias e para definir o seu papel no algoritmo de tratamento da insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. ADAMSON, P. B. et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, v. 7, n. 6, p. 935–44, Nov. 2014. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.0012291 .
2. AHMAD, T. et al. Heart failure phenogroups and clinical outcomes.2
3. AMINIAN, A. et al. How much weight loss is required for cardiovascular benefits? Insights from a metabolic surgery matched-cohort study. *Ann. Surg.*, v. 272, n. 4, p. 639–645, 2020. doi:10.1097/SLA.00000000000043694 .
4. AMBROSY, A. P. et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned from Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol.*, v. 63, n. 12, p. 1123-33, 2014. doi: 10.1016/j. jacc.2013.11.0535
5. ANKER, S. D. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.*, v. 385, n. 16, p. 1451-61, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa21070387 .
6. ANKER, S. D. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.*, v. 20, p. 125–133, 20188 .
7. ANGUITA, M. Insuficiencia cardiaca y medicina basada en la evidencia: no todo está en las guías. *Rev Esp Cardiol.*, v. 73, p. 802--3, 20209 .
8. ARBELO, E. et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*, v. 23, p. 494–495, 202110 .
9. BURRI, H. et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*, 2021. doi: 10.1093/europace/euaa36711 .
10. COLLET, J. P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients pre-.10 .
11. DRAZNIN, B. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.*, v. 45, p. S125-s143, 2022. doi: 10.2337/dc22-S00912 .
12. GEVAERT, S. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with reduced ejection fraction characteristics.13 .
13. GHORBANI, A.; ABID, A.; ZOU, J. Interpretation of neural networks is fragile. *Proc Conf AAAI Artif Intell*, v. 33, p. 3681-8, 201914 .
14. GOMEZ, D. R. et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 87, p. 570–575, 201315 .
15. GONZÁLEZ-JUANATEY, J. R. et al. Vericiguat en insuficiencia cardíaca: de la evidencia científica a la práctica clínica. *Rev Clín Esp.*, v. 222, p. 359--369, 202216 .
16. HENNEMAN, M. M. et al. Can LV Dyssynchrony as Assessed with Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Predict Response to CRT? *J Nucl Med.*, v. 48, n. 7, p. 1104-11, 2007. doi: 10.2967/jnumed.107.03992517 .
17. HINDRICKS, G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, v. 42, p. 373–498, 202018 .
18. JORDE, U. P. et al.; HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-Food and Drug Administration approval study with a

- continuous flow left ventricular assist device: A prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol*, v. 63, p. 1751–1757, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.05319> .
19. KHALIL, R. A. et al. Plasmid VEGF-A165 i.m. injection via thoracotomy. *Phase I/II, open label, no controls*, n. 13. NCT0074431520 .
 20. KRISTENSEN, S. L. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The lancet*, 21 .
 21. LAINŠČAK, M. et al. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, v. 23, p. 872–881, 202122 .
 22. LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, v. 339, p. b2700, 20098 .
 23. MAGGIONI, A. P. et al. ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail.*, v. 18, p. 402--10, 20169 .
 24. MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.*, v. 42, n. 36, p. 3599–726, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab3687 .
 25. NASCIMENTO, E. A. et al. Viabilidade do implante de eletrodo no ventrículo esquerdo na terapia de ressincronização cardíaca guiada por Gated SPECT e remodelação ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.*, 23 .
 26. NORI, H.; KING, N.; MCKINNEY, S. M.; CARIGNAN, D.; HORVITZ, E. Capabilities of GPT-4 on medical challenge problems. *arXiv*, 2023. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2303.1337514> .
 27. ONISHI, T. et al. Feature Tracking Measurement of Dyssynchrony from Cardiovascular Magnetic Resonance Cine Acquisitions: Comparison with Echocardiographic Speckle Tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.*, v. 15, n. 1, p. 95, 2013. doi: 10.1186/1532-429X-15-9517 .
 28. PAL, A.; UMAPATHI, L. K.; SANKARASUBBU, M. Med-HALT: medical domain hallucination test for large language models. *arXiv*, 2023. Available from: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2307.1534314> .
 29. PFEFFER, M. A.; SHAH, A. M.; BORLAUG, B. A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.*, v. 124, n. 11, p. 1598–617, 2019. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.3135727 .
 30. RASSI, S.; BRAGA, F. G. M.; NETO, J. A. F.; SILVA, L. B.-D.; RAMIRES, F. J. A.; FIGUEIREDO, E. L. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca Nova Era do Tratamento Farmacológico ICFer. *Arq. Bras. Cardiol.*, 24 .
 31. RUAWALD, M. H. et al. Temporal incidence of appropriate and inappropriate therapy and mortality in secondary prevention ICD patients by cardiac diagnosis. *JACC Clin Electrophysiol*, v. 7, p. 781–792, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.00525> .
 32. SHAH, S. J. et al. Heart failure phenogroups and clinical outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. 26 .
 33. SHEN, L. et al. Declining risk of sudden death in heart failure. *N Engl J Med*, v. 377, p. 41–51, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa160975825> .
 34. SPERTUS, J. et al. 27 .
 35. STEVENS, B. et al. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.*, v. 111, n. 1, p. 29-36, 2018. doi: 10.5935/abc.201801045 .
 36. TEERLINK, J. R. et al. Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*, 28
 37. TOHYAMA, T. et al. *ESC Heart Failure*, v. 8, p. 4077–4085, 202130 .
 38. TOMASONI, D. et al. *ESC Heart Failure*, v. 9, p. 1507–1523, 202227
 39. VIRANI, S. S. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and

- Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 141, p. e139--596, 20209 .
40. WANG, T. S. et al. Valvular heart disease in patients supported with left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail*, v. 7, p. 215–222, 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.00047319> .
 41. XIANG, Y. et al. Efficacy and safety of spironolactone in the heart failure with mid-range ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine*, v. 98, n. 13, p. e14967, Mar. 2019. doi: 10.1097/MD.000000000000149671 .
 42. YANG, Z. J. et al. Ad HGF i.c. infusion. *Phase I, open label, no controls*, n. 18.20 .