

02

Capítulo 02

 10.71248/9786583818348-2

Mecanismos Fisiopatológicos Da Remodelação Ventricular Na Insuficiência Cardíaca Crônica: Implicações Clínicas E Perspectivas Terapêuticas

Rafael Leituga de Carvalho Cavalcante¹

Benedita Neida da Silva Flexa²

Gustavo Santana Xavier³

Anna Júlia Rocha Dias⁴

Graduado em Medicina e Pós-graduado em Psiquiatria pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein ¹

Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Amapá²

Graduando em Medicina pela Unifipmoc- Afya ³

Graduanda em Medicina pela Unifipmoc- Afya ⁴

Mecanismos Fisiopatológicos Da Remodelação Ventricular Na Insuficiência Cardíaca Crônica: Implicações Clínicas E Perspectivas Terapêuticas

Introdução

A insuficiência cardíaca (ICC) constitui uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular que afeta 3,4% da população adulta, representando um importante desafio para os sistemas de saúde devido à sua elevada prevalência, aos frequentes índices de hospitalização e ao impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Caracterizada pela incapacidade do coração em suprir adequadamente as demandas metabólicas dos tecidos, essa síndrome clínica resulta de alterações estruturais e funcionais cardíacas que comprometem o desempenho ventricular e favorecem a progressão da doença (Fonseka *et al.*, 2025).

A classificação da IC contempla três subgrupos principais, estabelecidos conforme as características da função ventricular observadas ao ecocardiograma. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é definida pela presença de fração de ejeção superior a 50% e representa cerca de 50% de todos os diagnósticos da síndrome. Seu desenvolvimento está relacionado, em grande parte, às modificações cardiovasculares decorrentes do envelhecimento, além da influência de doenças que promovem importante sobrecarga inflamatória e metabólica sistêmica (Fonseka *et al.*, 2025).

Independentemente da classificação clínica, a progressão da IC está associada a alterações estruturais e funcionais complexas que comprometem progressivamente o desempenho cardíaco. Diante do impacto crescente da doença sobre a morbimortalidade cardiovascular, torna-se fundamental ampliar a compreensão dos mecanismos biológicos envolvidos em sua evolução, especialmente daqueles relacionados ao processo de remodelação ventricular, considerado um dos principais determinantes da piora clínica e do prognóstico desfavorável (Brener *et al.*, 2020).

Quando submetido a diferentes formas de agressão, o ventrículo esquerdo desencadeia uma série de adaptações estruturais e funcionais conhecidas como remodelação ventricular patológica. Esse fenômeno resulta da interação de múltiplos mecanismos celulares e moleculares que envolvem alterações nos processos de sinalização intracelular, expressão gênica, arquitetura tecidual, atividade eletrofisiológica e desempenho mecânico dos cardiomiócitos (Xie; Burchfield; Hill, 2014; Brener *et al.*, 2020)

Além das alterações observadas nos cardiomiócitos, o remodelamento ventricular envolve a participação ativa de outros componentes celulares do miocárdio. Fibroblastos cardíacos, células endoteliais, células musculares lisas vasculares e células inflamatórias contribuem para a perpetuação do processo por meio da produção de mediadores inflamatórios, deposição excessiva de matriz extracelular e desenvolvimento de fibrose miocárdica. Inicialmente, essas respostas podem representar mecanismos compensatórios destinados à manutenção da função cardíaca; entretanto, quando persistentes, tornam-se maladaptativas e favorecem a deterioração progressiva da estrutura e da função ventricular (Xie; Burchfield; Hill, 2014).

Entre as principais manifestações do remodelamento cardíaco patológico destacam-se a hipertrofia dos cardiomiócitos, a fibrose intersticial, a inflamação crônica e a disfunção vascular. Essas alterações promovem aumento da rigidez ventricular, comprometimento do relaxamento diastólico e redução da eficiência contrátil do miocárdio. Paralelamente, ocorre ativação persistente dos sistemas neuro-hormonais, especialmente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, mecanismos que contribuem para a progressão da insuficiência cardíaca e para o agravamento do prognóstico clínico dos pacientes (Roncalli *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, avanços na compreensão da fisiopatologia da insuficiência cardíaca demonstraram que o remodelamento ventricular não resulta apenas de alterações hemodinâmicas. Diversos mecanismos moleculares têm sido implicados na gênese e progressão da doença, incluindo disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, lipotoxicidade cardíaca, respostas inflamatórias exacerbadas, disfunção endotelial, alterações na autofagia celular e diferentes formas de morte programada dos cardiomiócitos. A interação entre esses processos contribui para o desenvolvimento de hipertrofia, fibrose e perda progressiva da capacidade funcional do coração (Fonseka *et al.*, 2025).

A remodelação ventricular também está intimamente associada às alterações geométricas do coração observadas ao longo da evolução da insuficiência cardíaca. Em especial nos quadros com fração de ejeção reduzida, ocorre dilatação progressiva do ventrículo esquerdo e modificação de sua forma fisiológica elipsoide para uma configuração mais esférica. Essas mudanças aumentam o estresse parietal, comprometem a eficiência mecânica da contração ventricular e favorecem um ciclo contínuo de deterioração estrutural e funcional, tornando o remodelamento não apenas consequência da doença, mas também um importante fator responsável por sua progressão (Brener; Uriel; Burkhoff, 2020).

Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no remodelamento ventricular na insuficiência cardíaca, enfatizando os processos celulares e moleculares relacionados à progressão da doença e suas potenciais implicações terapêuticas.

Remodelação Ventricular: Conceitos, Classificação e Bases Biológicas

A remodelação ventricular representa um processo complexo desencadeado por diferentes formas de agressão miocárdica, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus (DM), valvopatias e cardiomiopatias. Inicialmente, essas alterações possuem caráter adaptativo, buscando preservar o débito cardíaco e a perfusão tecidual. Contudo, a persistência dos estímulos lesivos promove modificações estruturais progressivas que comprometem a arquitetura ventricular, favorecendo o desenvolvimento de disfunção cardíaca e insuficiência cardíaca (Martins *et al.*, 2022).

Sob a perspectiva fisiopatológica, a perda de cardiomiócitos decorrente de processos isquêmicos desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios e neuro-hormonais. A morte celular promove recrutamento de células inflamatórias, degradação da matriz extracelular e ativação de fibroblastos, responsáveis pela deposição de colágeno e formação da cicatriz miocárdica. Embora esse mecanismo seja fundamental para a estabilização estrutural da área lesada, ele também contribui para o aumento da rigidez ventricular e para alterações permanentes na geometria cardíaca (Leancă *et al.*, 2022).

A classificação da remodelação ventricular contempla formas fisiológicas e patológicas. A remodelação fisiológica ocorre em situações como exercício físico regular e gestação, caracterizando-se por adaptações reversíveis e preservação da função cardíaca. Em contrapartida, a remodelação patológica é marcada por hipertrofia desproporcional, fibrose intersticial, dilatação ventricular e progressiva deterioração funcional. Essas modificações refletem uma resposta mal adaptativa frente à agressão persistente, constituindo um dos principais mecanismos envolvidos na evolução para insuficiência cardíaca (Martins *et al.*, 2022).

Após o IAM, a remodelação ventricular desenvolve-se em duas etapas principais. A fase precoce ocorre nas primeiras horas e dias após o evento isquêmico, sendo caracterizada por expansão da área infartada, adelgaçamento da parede ventricular e intensa atividade inflamatória. Posteriormente, instala-se a fase tardia, na qual regiões não infartadas passam a sofrer hipertrofia e dilatação compensatória em resposta ao aumento da tensão parietal. Esse

processo progressivo pode culminar em importante comprometimento da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (Leancă *et al.*, 2022).

Os mecanismos mecânicos exercem papel central na progressão da remodelação ventricular. De acordo com a Lei de Laplace, o aumento do raio da cavidade ventricular associado à redução da espessura da parede promove elevação da tensão parietal. Como consequência, ocorre maior demanda metabólica dos cardiomiócitos e intensificação dos estímulos para hipertrofia celular. Com a perpetuação desse ciclo, o ventrículo perde gradativamente sua configuração elipsoide normal e assume formato mais esférico, condição associada à pior eficiência mecânica e prognóstico desfavorável (Leancă *et al.*, 2022).

Paralelamente às alterações mecânicas, mecanismos bioquímicos contribuem significativamente para a remodelação ventricular. A ativação persistente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático favorece vasoconstrição, retenção hidrossalina, hipertrofia miocárdica e deposição de matriz extracelular. Além disso, essas vias estimulam processos pró-inflamatórios e pró-fibróticos que aceleram a deterioração estrutural do miocárdio e a progressão da insuficiência cardíaca (Roncalli *et al.*, 2022).

A fibrose miocárdica constitui um dos principais componentes da remodelação patológica. O acúmulo excessivo de colágeno no interstício cardíaco reduz a complacência ventricular, prejudica o enchimento diastólico e favorece alterações na condução elétrica do miocárdio. Essas modificações aumentam a susceptibilidade ao desenvolvimento de arritmias e contribuem para a redução progressiva da eficiência contrátil do coração, especialmente em pacientes com doença cardíaca crônica (Evangelista *et al.*, 2019).

Outro mecanismo amplamente associado à remodelação ventricular é o estresse oxidativo. O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante celular promove danos às proteínas, lipídios e ácidos nucleicos dos cardiomiócitos. Além disso, o estresse oxidativo interfere na homeostase do cálcio intracelular, na função mitocondrial e nos processos de sinalização celular, potencializando hipertrofia, apoptose e fibrose miocárdica (Martins *et al.*, 2022).

Em pacientes diabéticos, a remodelação ventricular apresenta características particulares relacionadas à cardiomiopatia diabética. A hiperglicemia crônica, o aumento da produção de produtos finais de glicação avançada, a disfunção endotelial e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio favorecem hipertrofia ventricular, fibrose intersticial e aumento da rigidez miocárdica. Essas alterações podem ocorrer mesmo na ausência de doença arterial coronariana significativa, demonstrando a importância dos mecanismos metabólicos na fisiopatologia da remodelação cardíaca (Evangelista *et al.*, 2019).

Do ponto de vista clínico, a remodelação ventricular representa um dos principais determinantes da progressão da insuficiência cardíaca e da mortalidade cardiovascular. O reconhecimento precoce dos mecanismos envolvidos nesse processo tem possibilitado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação neuro-hormonal, redução da fibrose, controle do estresse oxidativo e prevenção da perda funcional dos cardiomiócitos (Roncalli *et al.*, 2022).

Ativação Neuro-Hormonal e Progressão da Insuficiência Cardíaca

A ativação neuro-hormonal constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na progressão da insuficiência cardíaca, especialmente porque surge como resposta compensatória à redução do débito cardíaco e à hipoperfusão sistêmica. Inicialmente, a ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona busca preservar a pressão arterial, a perfusão tecidual e a função circulatória. No entanto, quando mantida de forma crônica, essa resposta passa a exercer efeito deletério, promovendo retenção hidrossalina, vasoconstrição periférica, aumento da pós-carga, remodelação ventricular adversa e deterioração progressiva da função miocárdica (D'Amato *et al.*, 2025).

O sistema nervoso simpático exerce papel central na resposta adaptativa inicial da insuficiência cardíaca, sobretudo por meio da liberação de norepinefrina nas terminações nervosas cardíacas e de epinefrina pela medula adrenal. Essas catecolaminas estimulam receptores adrenérgicos miocárdicos, aumentando a frequência cardíaca, a contratilidade e a condução elétrica, mecanismos que, em curto prazo, auxiliam na manutenção do débito cardíaco. Entretanto, a estimulação simpática persistente eleva o consumo miocárdico de oxigênio, favorece instabilidade elétrica, intensifica a sobrecarga hemodinâmica e contribui para maior risco de arritmias e morte súbita (Rajapreyar; Pamboukian, 2021).

No nível celular, a hiperatividade simpática prolongada promove alterações importantes na sinalização β -adrenérgica. A exposição crônica dos cardiomiócitos a concentrações elevadas de catecolaminas reduz a densidade e a sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos, especialmente os receptores β_1 , comprometendo a resposta inotrópica do miocárdio. Além disso, a estimulação persistente desses receptores favorece hipertrofia celular, apoptose de cardiomiócitos e piora da eficiência contrátil, contribuindo diretamente para a progressão da disfunção ventricular (Triposkiadis *et al.*, 2023).

A hiperativação simpática também interfere na função vascular e renal, ampliando o ciclo de progressão da insuficiência cardíaca. A vasoconstrição mediada por receptores α_1

aumenta a resistência vascular sistêmica e a pós-carga ventricular, enquanto a estimulação renal favorece a liberação de renina, intensificando a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Dessa forma, o sistema nervoso simpático não atua isoladamente, mas integra uma rede de respostas neuro-hormonais que perpetuam retenção de sódio e água, congestão, aumento das pressões de enchimento e agravamento da sobrecarga cardíaca (D'Amato *et al.*, 2025).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona representa outro eixo fundamental na progressão da insuficiência cardíaca. A hipoperfusão renal induz liberação de renina, desencadeando a formação de angiotensina II, potente vasoconstritor responsável por elevar a pós-carga e estimular a secreção de aldosterona. A aldosterona, por sua vez, intensifica a retenção de sódio e água, aumentando o volume intravascular e a pré-carga. Embora esses mecanismos sejam inicialmente compensatórios, sua persistência favorece congestão sistêmica, hipertensão venosa, fibrose miocárdica e remodelação ventricular adversa (D'Amato *et al.*, 2025).

A angiotensina II também apresenta efeitos diretos sobre o miocárdio e a matriz extracelular, estimulando vias pró-inflamatórias, pró-fibróticas e hipertróficas. Esse processo favorece ativação de fibroblastos, deposição de colágeno intersticial e aumento da rigidez ventricular, comprometendo tanto o relaxamento diastólico quanto a contração sistólica. Assim, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona contribui não apenas para alterações hemodinâmicas, mas também para modificações estruturais profundas que sustentam a progressão da insuficiência cardíaca (Leancă *et al.*, 2022).

A relação entre ativação neuro-hormonal e estresse oxidativo representa um ponto relevante na compreensão da progressão da insuficiência cardíaca. A estimulação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, especialmente por ativação de enzimas oxidativas, como NADPH oxidase. Esse desequilíbrio redox causa lesão de proteínas, lipídios e DNA, além de comprometer a função mitocondrial, a homeostase do cálcio e a viabilidade dos cardiomiócitos, favorecendo apoptose, inflamação e fibrose miocárdica (Martins *et al.*, 2022).

Na insuficiência cardíaca hipertensiva com fração de ejeção preservada, a hiperatividade simpática também participa da fisiopatologia da doença, embora por muito tempo tenha sido mais valorizada na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A hipertensão arterial crônica está fortemente relacionada ao aumento do tônus simpático, que contribui para vasoconstrição persistente, hipertrofia ventricular esquerda, rigidez arterial e disfunção diastólica. Esse conjunto de alterações favorece aumento das pressões de enchimento

ventricular e intolerância ao exercício, aspectos típicos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (Triposkiadis *et al.*, 2023).

Em condições específicas, como a amiloidose cardíaca, a ativação neuro-hormonal assume particularidades clínicas importantes. A infiltração amiloide altera a arquitetura miocárdica, gera padrão restritivo de enchimento ventricular e favorece evolução para insuficiência cardíaca. Embora terapias neuro-hormonais tenham sido historicamente utilizadas com cautela nesses pacientes devido ao risco de intolerância hemodinâmica, evidências recentes sugerem possível benefício em subgrupos selecionados, principalmente quando há redução da fração de ejeção ou fases mais precoces da doença (Panichella *et al.*, 2025).

As implicações terapêuticas da ativação neuro-hormonal são centrais no manejo da insuficiência cardíaca. O bloqueio farmacológico do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por meio de inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona e inibidores da neprilisina associados a bloqueadores do receptor de angiotensina, contribui para redução da vasoconstrição, da retenção hidrossalina, da fibrose e da remodelação adversa. De modo complementar, os betabloqueadores reduzem a toxicidade catecolaminérgica, melhoram a eficiência cardíaca e diminuem eventos arrítmicos, reforçando a importância da modulação neuro-hormonal na mudança da história natural da insuficiência cardíaca (Roncalli *et al.*, 2022).

Considerações Finais

A remodelação ventricular constitui um dos principais processos envolvidos na progressão da insuficiência cardíaca, sendo responsável por alterações estruturais, funcionais e moleculares que comprometem progressivamente o desempenho cardíaco. A compreensão dos mecanismos que participam desse fenômeno torna-se fundamental para o entendimento da evolução clínica da doença e para o desenvolvimento de estratégias capazes de modificar seu curso natural.

A análise realizada evidenciou que a remodelação ventricular resulta da interação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Alterações na arquitetura miocárdica, hipertrofia dos cardiomiócitos, deposição excessiva de matriz extracelular, desenvolvimento de fibrose, estresse oxidativo e ativação persistente de vias neuro-hormonais atuam de forma integrada, promovendo deterioração estrutural e funcional do ventrículo. Esses processos contribuem para a perda progressiva da capacidade contrátil e para o agravamento do quadro clínico dos pacientes.

Sob a perspectiva terapêutica, o reconhecimento desses mecanismos tem possibilitado avanços importantes no tratamento da insuficiência cardíaca. A modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático permanece como uma das principais estratégias para reduzir a progressão da remodelação adversa, melhorar a função ventricular e diminuir a morbimortalidade associada à doença. Além disso, a identificação de novos alvos moleculares amplia as perspectivas para intervenções mais específicas e eficazes.

Como limitação, destaca-se o caráter narrativo desta revisão, que não permite avaliação quantitativa das evidências disponíveis. Dessa forma, recomenda-se a realização de investigações clínicas e experimentais que aprofundem o conhecimento sobre os mecanismos celulares envolvidos na remodelação ventricular, bem como estudos voltados ao desenvolvimento de terapias inovadoras capazes de prevenir ou reverter as alterações estruturais associadas à insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

BRENER, Michael I.; URIEL, Nir; BURKHOFF, Daniel. Left ventricular volume reduction and reshaping as a treatment option for heart failure. **Structural Heart**, v. 4, n. 4, p. 264-283, 2020. DOI: 10.1080/24748706.2020.1768410. Disponível em: [https://www.structuralheartjournal.org/article/S2474-8706\(22\)00496-1/fulltext](https://www.structuralheartjournal.org/article/S2474-8706(22)00496-1/fulltext)

BOULET, Jacinthe; MEHRA, Mandeep R. Left ventricular reverse remodeling in heart failure: remission to recovery. **Structural Heart**, v. 5, n. 5, p. 466-478, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/24748706.2021.1954275>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2474870622008946>

D'AMATO, Andrea *et al.* Implications of oxidative stress in the pathophysiological pathways of heart failure. **International Journal of Molecular Sciences, Basel**, v. 26, n. 11, art. 5165, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26115165>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40507974/>

EVANGELISTA, Isabella *et al.* Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy. **International Journal of Molecular Sciences, Basel**, v. 20, n. 13, art. 3264, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20133264>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31269778/>

FONSEKA, Oveena *et al.* Molecular mechanisms underlying heart failure and their therapeutic potential. **Cells**, v. 14, n. 5, art. 324, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14050324>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11899429/>.

LEANCĂ, Sabina Andreea *et al.* Left ventricular remodeling after myocardial infarction: from pathophysiology to treatment. **Life, Basel**, v. 12, n. 8, art. 1111, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12081111>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9332014/>

MARTINS, Danilo *et al.* Oxidative stress as a therapeutic target of cardiac remodeling. *Antioxidants, Basel*, v. 11, n. 12, art. 2371, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11122371>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36552578/>

PANICHELLA, Giorgia *et al.* Heart failure management in cardiac amyloidosis: towards a paradigm shift. *Cardiac Failure Review*, v. 11, e15, 2025. DOI: <https://doi.org/10.15420/cfr.2024.33>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40741341/>

RONCALLI, Jerome *et al.* Editorial: Myocardial Remodeling: Mechanisms and Translational Implications. *Frontiers in Pharmacology*, Lausanne, v. 13, art. 930387, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.930387>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.930387/full>

RAJAPREYAR, Indraneel; PAMBOUKIAN, Salpy V. Cardiac sympathetic imaging in heart failure: is revival possible? *Journal of Nuclear Cardiology*, v. 28, n. 1, p. 86-89, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01682-3>. Disponível em: [https://www.journalofnuclearcardiology.org/article/S1071-3581\(23\)00757-2/fulltext](https://www.journalofnuclearcardiology.org/article/S1071-3581(23)00757-2/fulltext)

TRIPOSKIADIS, Filippou *et al.* The sympathetic nervous system in hypertensive heart failure with preserved LVEF. *Journal of Clinical Medicine, Basel*, v. 12, n. 20, art. 6486, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12206486>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892623/>

XIE, Min; BURCHFIELD, Jana S.; HILL, Joseph A. Pathological ventricular remodeling: mechanisms. *Circulation, Dallas*, v. 128, n. 4, p. 388-400, 2013. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3801217/>