

04

Capítulo 04

 10.71248/9786583818348-4

Bases Anatômicas E Fisiopatológicas Da Insuficiência Cardíaca

Bruno Tregnago Garcia¹
Mauro de Deus Passos²

Graduado em Medicina, Universidade de Caxias do Sul ¹
Cardiologia e Medicina de Emergência. Mestre em Ciências Médicas (PPG-UnB). Unidade de Medicina
Interna / Hospital Regional de Sobradinho(Brasília-DF) ²

Bases Anatômicas E Fisiopatológicas Da Insuficiência Cardíaca

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para atender às demandas metabólicas do corpo (Nazaruk et al., 2026; Zivalj et al., 2026). Ela não é mais vista simplesmente como um distúrbio hemodinâmico, mas sim como uma doença multifatorial que envolve profundas alterações estruturais, celulares e metabólicas que se estendem a todas as populações de células miocárdicas (Groza et al., 2026; Ye et al., 2026). A carga global da IC continua a aumentar, com aproximadamente 32 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo atualmente, tornando-a uma das principais causas de hospitalização e mortalidade (Peikert et al., 2026). A compreensão das bases anatômicas e fisiopatológicas da IC requer uma abordagem integrativa que abranja a remodelação cardíaca, a desregulação neuro-hormonal, a disfunção metabólica e a ativação inflamatória.

II. Remodelação Estrutural Cardíaca e Geometria Ventricular

A. Hipertrofia Ventricular Esquerda e Remodelação Concêntrica

A remodelação ventricular patológica representa uma das características cardinais do desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC) (Ye et al., 2026). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) envolve o espessamento da parede miocárdica em resposta à sobrecarga crônica de pressão ou volume, com fenótipos distintos surgindo com base na relação entre a espessura da parede e as dimensões da câmara. A hipertrofia concêntrica, caracterizada pelo aumento do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) associado a elevadas relações massa/volume, desenvolve-se em resposta à hipertensão sustentada e à sobrecarga de pressão (Groza et al., 2026). Esse fenótipo demonstra um risco significativamente maior de eventos cardiovasculares adversos maiores em comparação com a geometria ventricular esquerda normal. A classificação geométrica da hipertrofia fornece significado prognóstico, uma vez que pacientes com hipertrofia excêntrica apresentam desfechos ainda mais graves, refletindo as diferenças mecânicas subjacentes na forma como o ventrículo se adapta ao estresse hemodinâmico.

B. Dilatação da Câmara Ventricular e Remodelação Excêntrica

A hipertrofia excêntrica, caracterizada pela dilatação das câmaras com espessamento proporcional da parede, representa uma resposta fisiopatológica a condições de sobrecarga de volume, como a regurgitação mitral ou aórtica (Peikert et al., 2026). Ao contrário da hipertrofia concêntrica, a remodelação excêntrica envolve dilatação ventricular progressiva acompanhada de alongamento sarcomérico, o que, em última análise, leva à redução da eficiência contrátil e à disfunção sistólica. Os mecanismos moleculares da hipertrofia excêntrica incluem padrões alterados de expressão gênica, com regulação positiva característica de programas genéticos fetais e mudanças nas isoformas da cadeia pesada de miosina, de alfa para beta (Peikert et al., 2026). Esse fenótipo estrutural predispõe à deterioração funcional grave e à arritmogênese por meio de mecanismos que incluem a ruptura do acoplamento excitação-contração.

C. Fibrose Miocárdica e Remodelação da Matriz Extracelular

A fibrose miocárdica representa uma característica patológica crítica subjacente à disfunção sistólica e diastólica (Groza et al., 2026). O depósito excessivo de colágeno por fibroblastos cardíacos ativados cria uma matriz extracelular rígida e não contrátil que prejudica a complacência miocárdica e a mecanotransdução. O processo de remodelação envolve a desregulação da síntese e degradação do colágeno, com as metaloproteinases da matriz (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs) desempenhando papéis opostos na renovação da matriz. Notavelmente, a fibrose ocorre por meio de vias reparadoras (pós-isquêmicas) e reativas (inflamatórias), sendo esta última predominante em muitos fenótipos de insuficiência cardíaca (Zhang et al., 2026). A distribuição espacial da fibrose — seja perivascular, intersticial ou de substituição — determina suas consequências funcionais para a velocidade de condução, contratilidade e suscetibilidade à arritmia.

D. Alterações estruturais atriais e acoplamento atrioventricular

O átrio esquerdo sofre remodelação significativa em resposta à disfunção ventricular crônica, com o aumento atrial refletindo pressões de enchimento persistentemente elevadas (Abusedera et al., 2026). A dilatação atrial progressiva interrompe a relação normal de

acoplamento atrioventricular, de modo que a função contrátil atrial e o enchimento ventricular se desacoplam. Essa desarrajo arquitetônico contribui para o desenvolvimento e perpetuação da fibrilação atrial por meio de mecanismos que incluem alteração da velocidade de condução, período refratário prolongado e aumento da atividade ectópica. O índice de acoplamento atrioventricular esquerdo integra as dimensões das câmaras atrial e ventricular em uma única métrica estrutural, fornecendo informações prognósticas aprimoradas além das medidas convencionais de câmara única (Tsiamis et al., 2026).

III. Mecanismos Moleculares que Impulsionam a Remodelação Cardíaca

A. Desregulação do metabolismo do cálcio e acoplamento excitação-contração

A homeostase do cálcio representa a ligação fundamental entre a excitação elétrica e a contração mecânica nos cardiomiócitos, e sua desregulação constitui uma característica fisiopatológica central da IC (Wang et al., 2025). O transiente de cálcio intracelular é gerado pela atividade coordenada do receptor de rianodina tipo 2 (RyR2), que medeia a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS), e do canal de cálcio tipo L, que fornece o gatilho para a liberação de cálcio induzida por cálcio (CICR) (Gao et al., 2026). Na IC, a disfunção do RyR2 leva ao comprometimento do manuseio do cálcio, caracterizado pela redução da amplitude do transiente de cálcio sistólico, prolongamento do decaimento do cálcio diastólico e vazamento de cálcio que gera ondas de cálcio espontâneas arritmogênicas.

A bomba de recaptação de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS), SERCA2a, que estabelece a força motriz para a remoção de cálcio diastólico, está consistentemente sub-regulada na fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC) (Gao et al., 2026). A redução da expressão ou atividade da SERCA2a prejudica a capacidade do coração de restaurar o cálcio intracelular aos níveis de repouso, comprometendo a função diastólica e promovendo o acúmulo de cálcio dentro das mitocôndrias. Além disso, a fosforilação alterada da proteína reguladora da SERCA2a, a fosfolambana (PLN), interrompe os mecanismos compensatórios normais que normalmente aumentariam a atividade da SERCA2a durante o estresse. O trocador sódio-cálcio (NCX), que extrude cálcio da célula em troca de influxo de sódio, torna-se maladaptadamente super-regulado na IC, contribuindo para o comprometimento do manuseio diastólico do cálcio. Descobertas mecanísticas recentes identificaram a transativação mediada

por SREBP1 do trocador sódio-hidrogênio (NHE3) como um novo fator de desregulação do cálcio na ICFER, em que o aumento da atividade do NHE3 promove a ativação do trocador sódio-cálcio e, em última análise, o mau manuseio do cálcio (Fan et al., 2026).

B. Estresse Oxidativo e Desequilíbrio Redox

A geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) representa um mecanismo fundamental que impulsiona a patogênese da insuficiência cardíaca em praticamente todas as etiologias (Gu et al., 2026). As principais fontes de EROs incluem a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, as NADPH oxidases e a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) desacoplada. No coração diabético, a hiperglicemia crônica promove o fluxo da via glicolítica e a atividade excessiva do ciclo do ácido cítrico, sobrecarregando as defesas antioxidantes mitocondriais e levando ao acúmulo de EROs (Gu et al., 2026). O estresse oxidativo resultante danifica diretamente lipídios, proteínas e DNA, mas também ativa vias de sinalização sensíveis ao redox, incluindo p38 MAPK, ERK1/2 e NF- κ B, que amplificam a inflamação e promovem a ativação de fibroblastos.

A biodisponibilidade prejudicada do óxido nítrico (NO) representa outra dimensão crítica da disfunção redox na IC (Belenichev et al., 2026). O desacoplamento da eNOS — em que a enzima gera superóxido em vez de NO — ocorre em resposta ao estresse oxidativo, levando à formação de peroxinitrito e a mais danos oxidativos. A redução no relaxamento vascular dependente de NO contribui para a disfunção endotelial e o comprometimento microvascular observados em todos os fenótipos de IC. A ferroptose, uma forma de morte celular regulada dependente de ferro, impulsionada pela peroxidação lipídica, emergiu como um mecanismo fundamental na progressão da IC por meio de mecanismos que envolvem a inativação da glutatona peroxidase 4 (GPX4) e a desregulação da via Nrf2 (Cao; Peng; Wang, 2026).

C. Reprogramação Metabólica e Disfunção Mitocondrial

O miocárdio em falência sofre uma profunda remodelação metabólica caracterizada por uma mudança da dependência preferencial normal da oxidação de ácidos graxos para um aumento na utilização de glicose. (Peikert et al., 2026). Essa mudança metabólica reflete a

disfunção mitocondrial, na qual a capacidade de fosforilação oxidativa é reduzida e a produção de ATP torna-se cada vez mais dependente da glicólise anaeróbica (Vicente et al., 2025). A disfunção mitocondrial abrange múltiplos processos patológicos, incluindo desorganização das cristas, comprometimento da bioenergética, aumento da produção de ROS e desregulação do manuseio de cálcio por meio da atividade aberrante do uniportador de cálcio mitocondrial (MCU) e do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP).

Especificamente na ICpFE, a disfunção mitocondrial representa um fator primário de comprometimento diastólico, em que a disponibilidade reduzida de ATP prejudica a recaptação de cálcio dependente de energia pela SERCA2a e compromete o relaxamento dos cardiomiócitos (Yue et al., 2025). O coração insuficiente também demonstra acúmulo de gotículas lipídicas e tráfego lipídico anormal, contribuindo para a lipotoxicidade — em que o fornecimento excessivo de ácidos graxos e o acúmulo intramitocondrial promovem a geração de ROS e a disfunção mitocondrial. A sinalização do PPAR α , que normalmente coordena a oxidação de ácidos graxos cardíacos, torna-se desregulada de forma maladaptativa, seja excessivamente reduzida na lesão de isquemia/reperfusão ou patologicamente aumentada no diabetes, levando a consequências opostas, apesar de efeitos líquidos semelhantes na disfunção cardíaca (Roes et al., 2026).

D. Ativação Inflamatória e Imune

A inflamação estéril crônica representa um mecanismo fundamental subjacente à progressão da IC em todos os fenótipos (Ye et al., 2026). As armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), estruturas reticulares compostas por proteínas antimicrobianas e DNA condensado liberado por neutrófilos ativados, emergiram como mediadores patológicos críticos na IC (Ye et al., 2026). A formação excessiva de NETs e a depuração prejudicada desencadeiam cascatas inflamatórias por meio da ativação do TLR9 e do envolvimento da via do complemento, promovendo apoptose de cardiomiócitos, ativação de fibroblastos e remodelamento tecidual. Além disso, o sistema nervoso cardíaco intrínseco (SNCI), composto por gânglios e neurônios intracardíacos distribuídos, sofre profunda remodelação neurofibrótica na IC, em que a ativação de fibroblastos e a perda neuronal culminam em disfunção autonômica e criação de substrato arritmogênico (Gemayel et al., 2026).

A polarização de macrófagos desempenha um papel crítico na evolução da resposta inflamatória na insuficiência cardíaca (IC). Macrófagos M1 pró-inflamatórios produzem IL-6, TNF- α e IL-1 β , amplificando a inflamação e impulsionando a hipertrofia dos cardiomiócitos, enquanto macrófagos M2, ativados alternativamente, produzem IL-10 e TGF- β , promovendo o reparo tecidual e a remodelação da matriz. (Nazaruk et al., 2026) A dinâmica temporal da fenotipagem de macrófagos muda de estados reparadores para estados predominantemente pró-inflamatórios à medida que a IC progride da lesão aguda para a descompensação crônica. O imunometabolismo — a interação bidirecional entre a programação metabólica e a função das células imunes — emergiu como um regulador crítico dessa mudança fenotípica de macrófagos, em que a alteração na capacidade de fosforilação glicolítica versus oxidativa determina a função das células imunes e a progressão da IC (Peikert et al., 2026).

IV. Disfunção Sistólica e Diastólica: Bases Fisiopatológicas

A. Disfunção sistólica e comprometimento contrátil

A disfunção sistólica, classicamente definida como redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), reflete um comprometimento fundamental da geração de força contrátil dos cardiomiócitos e da função sarcomérica coordenada (Gao et al., 2026). O sarcômero, a unidade contrátil básica do miocárdio, compreende conjuntos sobrepostos de filamentos espessos (miosina e proteínas associadas) e filamentos finos (actina, tropomiosina e complexo de troponina). Na ICFER, mutações em genes de proteínas sarcoméricas — incluindo TTN (titina), MYH7 (cadeia pesada de miosina), TNNT2 (troponina T2) e MYBPC3 (proteína C3 de ligação à miosina) — interrompem a montagem do sarcômero e comprometem a ligação mecânica entre os filamentos (Peikert et al., 2026). Além das mutações genéticas, modificações pós-traducionais de proteínas contráteis, incluindo fosforilação aberrante e modificações oxidativas, alteram a cinética do ciclo das pontes cruzadas e reduzem a geração de força.

A crise energética subjacente à disfunção sistólica reflete a disponibilidade prejudicada de ATP e a utilização excessiva de ATP por proteínas contráteis e bombas iônicas (Ruan et al., 2026). Defeitos no manuseio intracelular de cálcio, como descrito anteriormente, comprometem diretamente a interação cálcio-troponina que permite o ciclo das pontes cruzadas. Além disso, o acúmulo de mitocôndrias danificadas com capacidade bioenergética prejudicada cria um ciclo

vicioso em que a produção reduzida de ATP exige maior dependência do metabolismo anaeróbico, produzindo lactato que prejudica ainda mais a função contrátil por meio da acidificação e da alteração do manuseio de cálcio.

B. Disfunção diastólica e relaxamento prejudicado

A disfunção diastólica, que ocorre tanto no fenótipo de ICFER quanto no de ICFERp, reflete o comprometimento do relaxamento miocárdico e o aumento da rigidez passiva (Er; Martinac; Hool, 2025) O processo de relaxamento é fundamentalmente um processo dependente de energia, que requer a recaptação de cálcio mediada por ATP pela SERCA2a e a remoção do cálcio mioplasmático para os estoques do retículo sarcoplasmático e através do trocador sódio-cálcio. O comprometimento do relaxamento diastólico pode, portanto, resultar da disfunção mitocondrial e da redução da disponibilidade de ATP, bem como da própria desregulação do manuseio do cálcio.

A rigidez miocárdica passiva — a resistência do ventrículo ao enchimento em qualquer volume dado — é determinada principalmente pela composição e organização da matriz extracelular, com a fibrose miocárdica contribuindo substancialmente para a rigidez (Huang et al., 2026). A titina, uma proteína elástica gigante que se estende do disco Z à banda M e atua como o principal determinante do recuo elástico passivo, torna-se anormalmente rígida na ICpFE por meio de múltiplos mecanismos, incluindo fosforilação elevada e modificações oxidativas. A desarranjo do citoesqueleto, envolvendo a ruptura da rede tridimensional normal de microtúbulos, proteínas do disco Z e elementos de ancoragem sarcoméricos, contribui ainda mais para as propriedades diastólicas prejudicadas. A disfunção endotelial e a rarefação microvascular comprometem adicionalmente a perfusão miocárdica e o fornecimento de oxigênio durante a diástole, exacerbando a crise energética e prejudicando o relaxamento (Giacobbe et al., 2026).

V. Desregulação neuro-hormonal e hemodinâmica

A. Ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) representa uma característica fisiopatológica fundamental da insuficiência cardíaca (IC), na qual a redução da pressão de perfusão renal desencadeia a liberação de renina e a ativação do eixo angiotensina II-receptor AT1 (Westhoff et al., 2026). A angiotensina II sinaliza através dos receptores AT1 acoplados à proteína Gq, iniciando a hidrólise do fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato e a geração de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), que impulsiona a liberação de cálcio dos estoques intracelulares e promove a hipertrofia dos cardiomiócitos. Além disso, a ativação do SRAA promove vasoconstrição vascular, aumento da reabsorção de sódio e ativação do receptor mineralocorticoide mediada pela aldosterona no coração e na vasculatura, perpetuando o ciclo vicioso de comprometimento hemodinâmico e remodelamento adverso (Marino et al., 2026). Notavelmente, a exposição crônica à angiotensina II esgota os estoques de fosfoinosítídeos cardíacos, resultando na redistribuição dos canais de cálcio do tipo L da membrana plasmática para os compartimentos endossômicos e necessitando de um aumento compensatório dependente de fosforilação no manuseio do cálcio que, em última análise, se mostra insuficiente para manter a função.

B. Hiperativação do Sistema Nervoso Simpático

O sistema nervoso simpático sofre ativação crônica na insuficiência cardíaca, com níveis elevados de catecolaminas circulantes e sinalização aumentada do receptor β 1-adrenérgico, impulsionando a hipertrofia, apoptose e arritmogênese dos cardiomiócitos (Monitillo et al., 2026). Os receptores β 1-adrenérgicos acoplam-se às proteínas Gs, ativando a adenilil ciclase e elevando o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), o que aumenta tanto a contratilidade cardíaca (através do aumento do influxo de cálcio e da melhoria do manuseio do cálcio) quanto a frequência cardíaca. A ativação simpática crônica leva à dessensibilização do receptor β -adrenérgico por meio do desacoplamento do receptor das proteínas G e da sinalização mediada pela β -arrestina, resultando na perda paradoxal da reserva inotrópica que normalmente sustentaria a função cardíaca durante o estresse.

C. Sistema de Peptídeos Natriuréticos e Carga Hemodinâmica

O sistema de peptídeos natriuréticos, composto pelo peptídeo natriurético tipo B (BNP), pró-BNP N-terminal (NT-proBNP) e peptídeo natriurético atrial (ANP), representa o principal sistema contrarregulatório endógeno que se opõe à ativação do SRAA e do sistema nervoso simpático (Abusedera et al., 2026). Esses peptídeos são liberados em resposta ao estiramento miocárdico e servem como biomarcadores críticos de estresse da parede ventricular, fibrose e inflamação. Apesar da elevação acentuada dos níveis de peptídeos natriuréticos na IC, a resposta cardíaca a esses peptídeos torna-se atenuada devido à dessensibilização dos receptores e ao comprometimento da sinalização a jusante, tornando o sistema contrarregulatório inadequado para se opor aos efeitos deletérios do SRAA e da ativação simpática.

VI. Integração de sistemas orgânicos e mecanismos impulsionados por comorbidades

A. Interações cardiopulmonares na hipertensão pulmonar

O desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes com ICpFE representa uma complicação fisiopatológica crítica que reflete a falha na compensação do ventrículo direito à disfunção crônica do coração esquerdo (Prabala et al., 2026). A elevação crônica das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo é transmitida retrogradamente pelas veias pulmonares e para a vasculatura pulmonar, causando disfunção endotelial, vasoconstrição e remodelamento vascular progressivo. O aumento resultante da pós-carga do ventrículo direito prejudica o acoplamento VD-artéria pulmonar, particularmente durante o exercício, quando o estresse fisiológico expõe a reserva contrátil limitada do VD. A sobrecarga hemodinâmica é amplificada por meio de interações mecânicas, nas quais a dilatação do VD desloca o septo interventricular para a esquerda, prejudicando ainda mais o enchimento e a função do VE.

B. O eixo intestino-coração e os efeitos da microbiota

Evidências emergentes demonstram que a disbiose intestinal e a disfunção da barreira intestinal representam importantes contribuintes para a fisiopatologia da IC (Song et al., 2026).

Na IC, a hipoperfusão e a congestão intestinal secundárias à pressão venosa sistêmica elevada comprometem a integridade das junções estreitas, permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos para a circulação e desencadeando respostas inflamatórias mediadas por TLR4. A composição alterada da microbiota e a produção reduzida de ácidos graxos de cadeia curta (particularmente butirato) prejudicam os benefícios anti-inflamatórios e metabólicos normalmente conferidos por uma microbiota saudável. Por outro lado, as terapias emergentes para IC, incluindo inibidores de SGLT2 e sacubitril/valsartana, podem exercer parcialmente seus efeitos benéficos por meio da modulação da microbiota intestinal e da redução da inflamação induzida pela disbiose (Salerno et al., 2026)

C. Disfunção do Sistema Linfático e Eliminação Imunológica

O sistema linfático cardíaco representa uma via crítica, porém historicamente pouco estudada, para a manutenção da homeostase do fluido miocárdico e da vigilância imunológica (Huang et al., 2026). Na insuficiência cardíaca aguda, o sistema linfático sofre expansão linfangiogênica compensatória para facilitar a eliminação do edema e das células inflamatórias, uma resposta governada pelo eixo VEGF-C/VEGFR-3. No entanto, na insuficiência cardíaca crônica, a exaustão linfática progressiva e a função prejudicada resultam em edema miocárdico persistente, acúmulo de células inflamatórias e propagação de um ciclo vicioso de inflamação e fibrose (Chien et al., 2026). O direcionamento terapêutico da linfangiogênese cardíaca por meio do aumento da sinalização do VEGF-C ou da regulação positiva de reguladores transcricionais como PROX1 e FOXC2 representa uma estratégia emergente para promover a remodelação reversa e melhorar os resultados da insuficiência cardíaca.

D. Contribuições metabólicas e relacionadas à obesidade para a ICpFE

A obesidade representa um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de ICpFE, particularmente através dos efeitos do tecido adiposo epicárdico (TAE) expandido e da disfunção da adiposidade visceral (Monitillo et al., 2026). O TAE exerce efeitos parácrinos locais através da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e efeitos sistêmicos globais, promovendo inflamação crônica e estresse oxidativo. A restrição mecânica imposta pelo TAE expandido prejudica diretamente a complacência

miocárdica e contribui para a disfunção diastólica. Anormalidades metabólicas sistêmicas, incluindo resistência à insulina, dislipidemia e utilização alterada de substratos, características da síndrome metabólica, amplificam esses efeitos por meio de mecanismos que incluem disfunção mitocondrial, autofagia prejudicada e alteração no manuseio do cálcio.

VII. Principais vias de sinalização fisiopatológica na insuficiência cardíaca

A. Via TGF- β /SMAD e Fibrose

A via de sinalização do fator de crescimento transformador β (TGF- β) representa o principal regulador da fibrose cardíaca patológica e da diferenciação de miofibroblastos. (Nazaruk et al., 2026) Os ligantes TGF- β ligam-se aos receptores de serina-treonina quinase (ALK5), desencadeando a fosforilação e a translocação nuclear dos SMADs regulados por receptores (R-SMADs, principalmente SMAD2/3), que se complexam com o mediador comum SMAD4 para regular a transcrição de genes pró-fibróticos, incluindo a actina alfa do músculo liso (α -SMA), o inibidor tecidual de metaloproteinase-1 (TIMP-1) e vários genes de colágeno (H. Fan et al., 2026). O eixo TGF- β /SMAD torna-se persistentemente ativado na insuficiência cardíaca por meio de múltiplos mecanismos, incluindo estresse mecânico (produção de TGF- β induzida por estiramento), estimulação por citocinas inflamatórias e ativação do receptor mediada pela angiotensina II.

B. Sinalização MAPK/ERK na Hipertrofia

As cascatas de proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK), particularmente a via da quinase regulada por sinal extracelular (ERK1/2), transduzem sinais de estresse (estiramento mecânico, ativação neuro-hormonal) em programas de transcrição gênica hipertrófica (Peikert et al., 2026) A fosforilação e o acúmulo nuclear de ERK1/2 levam à ativação subsequente de fatores de transcrição, incluindo Elk-1 e c-Fos/c-Jun, promovendo a expressão de programas gênicos fetais (α -actina, ANP, BNP, β -MHC) característicos da hipertrofia patológica. Essa via representa tanto uma resposta adaptativa aguda, que permite ao coração manter inicialmente a função apesar do aumento da pós-carga, quanto uma resposta maladaptativa crônica que culmina em disfunção contrátil.

C. Sensoriamento Metabólico AMPK/SIRT1

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e a sirtuína-1 (SIRT1), histona desacetilases dependentes de NAD⁺, funcionam como sensores críticos do estado energético do miocárdio e coordenadoras de respostas metabólicas adaptativas (Chang et al., 2026). No coração insuficiente, caracterizado por disfunção mitocondrial e depleção de energia, a ativação da AMPK promove vias catabólicas (oxidação de ácidos graxos, autofagia) enquanto suprime processos anabólicos (síntese proteica, fibrose) que comprometeriam ainda mais o orçamento energético já sobrecarregado. A SIRT1 exerce efeitos cardioprotetores semelhantes por meio da desacetilação de alvos, incluindo NF- κ B (suprimindo a inflamação), p53 (inibindo a apoptose) e PGC-1 α (promovendo a biogênese mitocondrial). A ativação dessas vias por meio de agentes farmacológicos ou compostos naturais (resveratrol, quercetina) representa uma estratégia terapêutica promissora para restaurar o equilíbrio metabólico.

D. Sinalização Wnt/ β -catenina e ativação de fibroblastos

A via de sinalização Wnt/ β -catenina desempenha papéis dependentes do contexto na remodelação cardíaca, com a sinalização Wnt canônica promovendo a proliferação de fibroblastos, a diferenciação de miofibroblastos e a fibrose (Ruggiero et al., 2026). Na fisiopatologia da IC, a expressão elevada do ligante Wnt (particularmente Wnt1 e Wnt3a) ocorre em resposta a estímulos inflamatórios e estresse hemodinâmico, impulsionando o acúmulo de β -catenina e a transcrição dependente de TCF/LEF de genes pró-fibróticos. As proteínas relacionadas à frizzled secretadas (Sfrp), que antagonizam as interações ligante-receptor Wnt, são reguladas negativamente na IC, desequilibrando ainda mais a balança em direção à sinalização pró-fibrótica.

VIII. MicroRNAs como reguladores mestres da remodelação cardíaca

Os microRNAs representam uma camada crucial de regulação gênica pós-transcricional, controlando praticamente todos os aspectos da fisiopatologia da IC (Zivalj et al., 2026). Redes específicas de miRNAs emergiram como coordenadoras críticas da remodelação maladaptativa em todos os estágios da doença. A família miR-21 promove a proliferação de

fibroblastos e a diferenciação de miofibroblastos por meio da supressão de PTEN e SMAD7, amplificando assim a sinalização de TGF- β . A família miR-29, por outro lado, inibe a fibrose por meio da supressão de genes de colágeno e da expressão de TIMP; portanto, a regulação negativa de miR-29 na IC contribui para o acúmulo líquido de colágeno.

Os miRNAs miR-1, miR-133 e miR-206 regulam a diferenciação e a hipertrofia dos cardiomiócitos por meio da repressão de fatores de transcrição hipertróficos, enquanto sua desregulação persistente na IC permite a expressão descontrolada de genes hipertróficos (Alifragki et al., 2025). Especificamente na ICpFE, as redes de miRNAs alteradas contribuem para as características fenotípicas únicas, incluindo a função sistólica preservada apesar das propriedades diastólicas comprometidas, por meio de mecanismos que envolvem a regulação diferencial de proteínas de manipulação de cálcio e vias fibróticas. O potencial terapêutico da modulação de miRNAs por meio de mimetizadores (para restaurar miRNAs benéficos), antagomirs (para inibir miRNAs prejudiciais) e sistemas de administração emergentes representa uma fronteira promissora para a terapia de precisão da IC. (Zivalj et al., 2026)

IX. Implicações Clínicas e Prognósticas

A compreensão das bases anatômicas e fisiopatológicas da IC permite abordagens clínicas mais direcionadas para o diagnóstico, estratificação de risco e intervenção terapêutica. Biomarcadores circulantes que refletem processos fisiopatológicos específicos — incluindo peptídeos natriuréticos (distensão miocárdica), troponinas (lesão miocárdica), galectina-3 (fibrose), sST2 (inflamação e fibrose) e pró-peptídeos de procolágeno (fibrose ativa) — fornecem informações sobre os mecanismos subjacentes da doença e complementam a avaliação por imagem convencional. (Groza et al., 2026). Modalidades de imagem avançadas, incluindo ressonância magnética cardíaca com mapeamento T1 e quantificação do volume extracelular, permitem a avaliação não invasiva da carga de fibrose miocárdica e das características do tecido, facilitando uma fenotipagem e um prognóstico mais precisos. Técnicas de imagem de deformação, incluindo ecocardiografia com rastreamento de speckle e ressonância magnética cardíaca com rastreamento de características, detectam disfunção sistólica e diastólica subclínica antes que alterações em parâmetros convencionais, como a fração de ejeção, se tornem aparentes.

A heterogeneidade da fisiopatologia da IC exige uma abordagem de medicina de precisão, na qual as estratégias terapêuticas visam mecanismos fisiopatológicos específicos, em vez de aplicar regimes farmacológicos genéricos (Petrescu et al., 2026). Para ICFER, os antagonistas neuro-hormonais (inibidores do SRAA, betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoides) e os inibidores de SGLT2 permanecem terapias fundamentais, com moduladores sarcoméricos emergentes e abordagens baseadas em genes oferecendo opções adicionais. Para ICFEP, a diversidade fisiopatológica exige abordagens específicas para cada fenótipo, visando o estresse oxidativo (antioxidantes), a inflamação (agentes anti-inflamatórios), a disfunção metabólica (inibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1) ou a disfunção microvascular (inibidores da fosfodiesterase-5), conforme apropriado para os fenótipos individuais dos pacientes.

Conclusão

A insuficiência cardíaca representa uma via final comum para a qual diversas etiologias convergem por meio de mecanismos compartilhados de remodelamento cardíaco, desregulação neuro-hormonal, disfunção metabólica e ativação inflamatória. A integração de avanços recentes na compreensão do metabolismo do cálcio, do estresse oxidativo, da biologia mitocondrial e da interação imuno-metabólica revelou a complexidade mecanística subjacente a essa síndrome. O progresso futuro na prevenção e no tratamento da insuficiência cardíaca dependerá da contínua transposição das descobertas mecanísticas para estratégias terapêuticas de precisão que visem os mecanismos fisiopatológicos específicos da doença em pacientes individuais, indo além da classificação fenotípica baseada na fração de ejeção em direção a uma medicina de precisão baseada em mecanismos.

REFERÊNCIAS

- ABUSEDERA, Omar *et al.* Cardiac markers for risk stratification and prognosis in elderly patients with HFpEF. **Frontiers in Medicine**, v. 13, 18 fev. 2026.
- ALIFRAGKI, Angeliki *et al.* Orchestrating HFpEF: How Noncoding RNAs Drive Pathophysiology and Phenotypic Outcomes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 24, p. 11937, 11 dez. 2025.
- BELENICHEV, Igor *et al.* The Influence of Basic Therapy and New Drugs on NO-Dependent Mechanisms of Cardiac Destruction in Chronic Heart Failure. **Biomedicines**, v. 14, n. 5, p. 1018, 30 abr. 2026.
- CAO, Kaishen; PENG, Xiaoping; WANG, Xiang. Ferroptosis: key regulatory pathways and their implications in cardiovascular pathophysiology. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 13, 15 abr. 2026.
- CHANG, Yingxuan; LI, Le; YUE, Hongmei. SIRT1 in Cardiac Diseases: Molecular Mechanisms, Therapeutic Potential, and Future Directions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 10, p. 4216, 9 maio 2026.
- CHIEN, Meng-Han *et al.* Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies Targeting Cardiac Lymphangiogenesis in Heart Failure. **Cardiovascular Toxicology**, v. 26, n. 1, p. 1, 12 jan. 2026.
- ER, Teagan Seng-Mei; MARTINAC, Boris; HOOL, Livia C. Novel Drug Targets in Diastolic Heart Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 16, p. 8055, 20 ago. 2025.
- FAN, Hua *et al.* Mechanistic study of Shenge powder on myocardial hypertrophy and cardiac lymphatic intervention in TAC-induced mouse models. **Frontiers in Pharmacology**, v. 17, 29 abr. 2026a.
- FAN, Yujian *et al.* Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **MedComm**, v. 7, n. 3, 14 mar. 2026b.
- GAO, Kaiyang *et al.* Structural and Functional Regulation of RyR2 in Cardiac Calcium Handling and Arrhythmogenesis. **Biomedicines**, v. 14, n. 3, p. 662, 14 mar. 2026.
- GEMAYEL, Jacques-Antoine *et al.* The Heart's Hidden Neural Network: Interplay Between Intracardiac Ganglia, Fibrosis and Cardiac Remodeling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 3, p. 1582, 5 fev. 2026.
- GIACOBBE, Federico *et al.* Coronary Microvascular Dysfunction in Cardiomyopathies: Insights on Clinical and Prognostic Roles. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 27, n. 2, 26 fev. 2026.
- GROZA, Costin Petru *et al.* Subclinical Inflammation in Ischemic Heart Disease and Its Role in the Transition to Heart Failure. **Life**, v. 16, n. 5, p. 789, 8 maio 2026.

GU, Huijun *et al.* SREBP1 Transactivation of NHE3 Impairs Cardiac Contraction and Aggravates Heart Failure. **Circulation**, 22 maio 2026.

HUANG, Tingxuan *et al.* The role of the cardiac lymphatic system in heart failure “reverse remodeling”: from developmental signals to druggable targets. **Frontiers in Immunology**, v. 17, 22 abr. 2026.

MARINO, Alice *et al.* Sodium- *myo* -inositol cotransporter-1, SMIT1, promotes cardiac hypertrophy and fibrosis induced by pressure overload in mice. **Cardiovascular Research**, v. 122, n. 5, p. 578–592, 26 mar. 2026.

MONITILLO, Francesco; BASILE, Paolo; LISCO, Giuseppe. Obesity and Heart Failure: Introducing the Theme. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 13, n. 4, p. 153, 30 mar. 2026.

NAZARUK, Julia *et al.* Immunometabolism in Cardiac Remodeling: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 9, p. 3906, 28 abr. 2026.

PEIKERT, Alexander *et al.* Cellular Interactions and Immunometabolic Mechanisms in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. **Circulation: Heart Failure**, v. 19, n. 3, mar. 2026.

PETRESCU, Manuela *et al.* Precision Medicine in Heart Failure: Integrating Ventricular–Vascular Interaction and Arterial Stiffness into Patient Phenotyping. **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, n. 9, p. 3212, 23 abr. 2026.

PRABALA, Pratima; RAZA, Farhan; CHESLER, Naomi C. Heart–Lung Interactions in Pulmonary Hypertension due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Comprehensive Physiology**, v. 16, n. 3, 15 jun. 2026.

ROES, Maxime; LIBERT, Claude; VANDEWALLE, Jolien. PPAR α : Linking Cardiac Metabolism to Therapeutic Opportunities in Cardiovascular Diseases. **Cells**, v. 15, n. 10, p. 940, 20 maio 2026.

RUAN, Jinghua *et al.* MYOM1 deficiency leads to dilated cardiomyopathy by disrupting the homeostasis of sarcoplasmic reticulum. **Redox Biology**, v. 91, p. 104072, abr. 2026.

RUGGIERO, Emily B. *et al.* From Disease to Pregnancy: Rethinking Cardiac Remodeling Through Fibroblast, Immune Cell, and Hormonal Interactions. **Cells**, v. 15, n. 9, p. 778, 25 abr. 2026.

SALERNO, Elia Nunzio Maria *et al.* The Heart–Gut Axis in Heart Failure: The Role of Next-Generation Pharmacological Therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, n. 6, p. 2913, 23 mar. 2026.

SONG, Jie *et al.* The gut-heart dialogue: an epigenetic perspective on myocardial infarction. **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 12, n. 1, p. 100, 2 abr. 2026.

TSIAMIS, Nikolaos *et al.* Left Atrioventricular Coupling Index: A Comprehensive Review of the Literature. **Life**, v. 16, n. 5, p. 722, 24 abr. 2026.

VICENTE, Manuel *et al.* Mitochondrial Dysfunction Contributes to Decompensation in a Zebrafish Model of Isoproterenol-Induced Heart Failure. **Acta Physiologica**, v. 241, n. 12, 31 dez. 2025.

WANG, Yuhan *et al.* Calcium handling remodeling in dilated cardiomyopathy: From molecular mechanisms to targeted therapies. **Channels**, v. 19, n. 1, 31 dez. 2025.

WESTHOFF, Maartje *et al.* Phosphoinositide Depletion and Compensatory Phospho-Signaling in Angiotensin II-Induced Heart Disease. **Circulation Research**, v. 138, n. 9, 24 abr. 2026.

YE, Shengbo *et al.* Neutrophil Extracellular Traps in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Targets. **Journal of Inflammation Research**, v. Volume 19, p. 1–18, maio 2026.

YUE, Tian *et al.* Mitochondrial dysfunction as a therapeutic nexus in HFpEF: therapeutic target and pharmacological advances. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, 29 set. 2025.

ZHANG, Ruiying *et al.* Hemodynamics in heart: the critical role of hemodynamics in myocardial tissue development and regenerative remodeling. **IJC Heart & Vasculature**, v. 64, p. 101941, jun. 2026.

ZIVALJ, Dorotea *et al.* MicroRNAs in Heart Failure Pathogenesis and Progression: Mechanistic Control, Biomarker Potential, and Translational Perspectives. **Life**, v. 16, n. 3, p. 400, 1 mar. 2026.