INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)

CURSO DE MEDICINA

MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E TERAPIAS ALVO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

ANA BEATRIZ KAISER RODRIGUES DE SOUZA

Foz do Iguaçu
2025

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS
DA VIDA E DA NATUREZA (ILACVN)

CURSO DE MEDICINA

MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E TERAPIAS ALVO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

ANA BEATRIZ KAISER RODRIGUES DE SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciência da Vida e Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Luis Fernando Boff Zarpelon

Foz do Iguaçu
2025

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

ANA BEATRIZ KAISER RODRIGUES DE SOUZA

MECANISMOS INFLAMATÓRIOS E TERAPIAS ALVO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciência da Vida e Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

_____
Orientador: Prof. Luís Fernando Boff Zarpelon
UNILA

_____
Prof. Dra. Márcia Lima de Oliveira Mugnaini
(UNILA)

_____
Prof. Dra. Rosana Alvarez Callejas
(UNILA)

Foz do Iguaçu, 17 de Dezembro de 2025.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

Dedico este trabalho aos meus pais, Ricardo e Lucia, que me criaram com muito amor, incentivo e direcionamento.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha vida, por me conceder força, sabedoria e perseverança para concluir esta etapa da minha vida.

Aos meus pais, Ricardo e Lucia, que nunca mediram esforços para me oferecer apoio emocional, carinho e incentivo, meu profundo agradecimento por serem a base sólida sobre a qual construí meus sonhos.

Ao meu irmão Diego, por ser um grande incentivador, parceiro e por me tirar as risadas mais sinceras.

As avós Ana Maria e Rute, que são minha inspiração de força, perserverança e fé em meio a tantas dificuldades. Serei eternamente grata pelo seu amor e suporte.

A tia Gleice e primo Pedro José, agradeço por torcerem por mim, me amarem e me apoiarem nessa caminhada longa.

Aos meus tios Rubens e Clemise e primo Lucas, agradeço pelas orações pela minha vida e trajetória, e me receberam de volta inúmeras vezes com abraços e sorrisos sinceros após horas de viagem.

Aos meus queridos amigos, quero agradecer pelo apoio, força, amor e assistência inabalável.

Agradeço ao meu professor orientador por ter me orientado rumo ao melhor que eu poderia oferecer ao presente trabalho.

Expresso minha mensagem de agradecimento à Universidade, por ser o solo fértil onde pude plantar meus sonhos e colher o fruto do conhecimento.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

Os nossos pais amam-nos porque somos
seus filhos, é um fato inalterável. Nos momentos
de sucesso, isso pode parecer irrelevante,
mas nas ocasiões de fracasso,
oferecem um consolo e uma segurança
que não se encontram em qualquer outro lugar.
Bertrand Russell

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) representa uma condição clínica complexa marcada por remodelamento ventricular progressivo, ativação neuro-humoral e um estado inflamatório crônico que intensifica a deterioração funcional do miocárdio. Diante do crescente reconhecimento da inflamação como eixo fisiopatológico central e da emergência de terapias direcionadas a vias imunológicas específicas, o presente trabalho tem como objetivo mapear os principais mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios envolvidos na ICFER e identificar intervenções terapêuticas existentes ou em desenvolvimento que atuam diretamente sobre essas vias. A busca foi conduzida nas bases PubMed e Scopus utilizando descritores MeSH/DeCS e termos livres relacionados a insuficiência cardíaca, inflamação, citocinas e terapias imunomoduladoras. A triagem seguiu as diretrizes PRISMA-ScR, aplicando critérios de inclusão voltados a estudos que investigaram mecanismos inflamatórios ou avaliaram intervenções farmacológicas em pacientes com ICFER. Após análise de títulos, resumos e textos completos, foram selecionados 14 estudos publicados entre 2017 e 2024, incluindo ensaios clínicos de fase I e II, estudos translacionais, análises fisiopatológicas e revisões narrativas. Os resultados revelaram predominância de pesquisas focadas na via da interleucina-1 (IL-1) e na ativação do inflamassoma NLRP3 como elementos centrais na perpetuação da inflamação e no remodelamento ventricular adverso. Ensaios com anakinra mostraram reduções consistentes em PCR e IL-6, além de melhorias em parâmetros funcionais e hemodinâmicos; estudos com canakinumabe evidenciaram aumento do VO_2 de pico após bloqueio específico da IL-1β; e a avaliação inicial de dapansutrile demonstrou segurança e redução de IL-6, sugerindo viabilidade da inibição do NLRP3 como alvo terapêutico. Biomarcadores como IL-6, TNF-α, IL-18 e ST2 também se destacaram por sua relação com inflamação persistente, fibrose miocárdica e prognóstico desfavorável. A análise integrada dos achados indica que a modulação da inflamação constitui campo promissor no manejo da ICFER, reforçando a relevância translacional das vias IL-1/NLRP3 e a necessidade de terapias mais específicas para interromper a cascata inflamatória. Entretanto, a maioria dos estudos apresenta amostras pequenas, desfechos intermediários e tempo curto de seguimento, o que limita a generalização dos resultados. Por fim, embora as terapias alvo-inflamatórias apresentem racional fisiopatológico sólido e resultados preliminares encorajadores, são necessários ensaios multicêntricos de grande escala para confirmar eficácia clínica e definir seu papel na prática assistencial.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca; inflamação; cardioimunologia; interleucina-1; inflamassoma NLRP3.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) representa una condición clínica compleja caracterizada por remodelación ventricular progresiva, activación neurohumoral y un estado inflamatorio crónico que intensifica el deterioro funcional del miocardio. Dado el creciente reconocimiento de la inflamación como un eje fisiopatológico central y la aparición de terapias dirigidas a vías inmunológicas específicas, este estudio tiene como objetivo mapear los principales mecanismos inflamatorios y antiinflamatorios involucrados en la ICFEr e identificar intervenciones terapéuticas existentes o en desarrollo que actúen directamente sobre estas vías. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed y Scopus utilizando descriptores MeSH/DeCS y términos libres relacionados con insuficiencia cardíaca, inflamación, citocinas y terapias inmunomoduladoras. La selección siguió las directrices PRISMA-ScR, aplicando criterios de inclusión centrados en estudios que investigaron mecanismos inflamatorios o evaluaron intervenciones farmacológicas en pacientes con ICFEr. Tras analizar títulos, resúmenes y textos completos, se seleccionaron 14 estudios publicados entre 2017 y 2024, incluyendo ensayos clínicos de fase I y II, estudios traslacionales, análisis fisiopatológicos y revisiones narrativas. Los resultados revelaron un predominio de la investigación centrada en la vía de la interleucina-1 (IL-1) y la activación del inflamasoma NLRP3 como elementos centrales en la perpetuación de la inflamación y la remodelación ventricular adversa. Los ensayos con anakinra mostraron reducciones consistentes en la PCR y la IL-6, así como mejoras en los parámetros funcionales y hemodinámicos; los estudios con canakinumab mostraron un aumento del VO_2 máximo tras el bloqueo específico de IL-1β; y la evaluación inicial de dapansutrilo demostró seguridad y reducción de IL-6, lo que sugiere la viabilidad de la inhibición de NLRP3 como diana terapéutica. Biomarcadores como IL-6, TNF-α, IL-18 y ST2 también destacaron por su relación con la inflamación persistente, la fibrosis miocárdica y el pronóstico desfavorable. El análisis integrado de los hallazgos indica que la modulación de la inflamación constituye un campo prometedor en el tratamiento de la IC-FEr, lo que refuerza la relevancia translacional de las vías IL-1/NLRP3 y la necesidad de terapias más específicas para interrumpir la cascada inflamatoria. Sin embargo, la mayoría de los estudios presentan tamaños muestrales pequeños, resultados intermedios y periodos de seguimiento cortos, lo que limita la generalización de los resultados. Finalmente, si bien las terapias antiinflamatorias dirigidas presentan una sólida base fisiopatológica y resultados preliminares alentadores, se necesitan ensayos multicéntricos a gran escala para confirmar su eficacia clínica y definir su papel en la práctica clínica.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca; inflamación; cardioinmunología; interleucina-1; inflamasoma NLRP3.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

ABSTRACT

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) represents a complex clinical condition marked by progressive ventricular remodeling, neurohumoral activation, and a chronic inflammatory state that intensifies the functional deterioration of the myocardium. Given the growing recognition of inflammation as a central pathophysiological axis and the emergence of therapies targeting specific immunological pathways, this study aims to map the main inflammatory and anti-inflammatory mechanisms involved in HFrEF and identify existing or developing therapeutic interventions that act directly on these pathways. The search was conducted in the PubMed and Scopus databases using MeSH/DeCS descriptors and free terms related to heart failure, inflammation, cytokines, and immunomodulatory therapies. The screening followed the PRISMA-ScR guidelines, applying inclusion criteria focused on studies that investigated inflammatory mechanisms or evaluated pharmacological interventions in patients with HFrEF. After analyzing titles, abstracts, and full texts, 14 studies published between 2017 and 2024 were selected, including phase I and II clinical trials, translational studies, pathophysiological analyses, and narrative reviews. The results revealed a predominance of research focused on the interleukin-1 (IL-1) pathway and NLRP3 inflammasome activation as central elements in the perpetuation of inflammation and adverse ventricular remodeling. Trials with anakinra showed consistent reductions in CRP and IL-6, as well as improvements in functional and hemodynamic parameters; studies with canakinumab showed an increase in peak VO_2 after specific IL-1β blockade; and the initial evaluation of dapansutrile demonstrated safety and IL-6 reduction, suggesting the viability of NLRP3 inhibition as a therapeutic target. Biomarkers such as IL-6, TNF-α, IL-18, and ST2 also stood out for their relationship with persistent inflammation, myocardial fibrosis, and unfavorable prognosis. The integrated analysis of the findings indicates that modulation of inflammation constitutes a promising field in the management of HFrEF, reinforcing the translational relevance of the IL-1/NLRP3 pathways and the need for more specific therapies to interrupt the inflammatory cascade. However, most studies have small sample sizes, intermediate outcomes, and short follow-up times, which limits the generalizability of the results. Finally, although targeted anti-inflammatory therapies present a solid pathophysiological rationale and encouraging preliminary results, large-scale multicenter trials are needed to confirm clinical efficacy and define their role in clinical practice.

Key words: heart failure; inflammation; cardioimmunology; interleukin-1; NLRP3 inflammasome.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação entre conceitos-chave, descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres utilizados na revisão. 17

Tabela 2 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão de escopo 20

Tabela 3 – Mecanismos inflamatórios e marcadores identificados na busca. 21

Tabela 4 – Terapias alvo inflamatórias 24

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

Sumário

1 INTRODUÇÃO **12**
2 OBJETIVOS GERAIS **15**
3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS **15**
4 METODOLOGIA **15**
4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 16
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 16
4.4 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA 16
4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS 17
4.6 EXTRAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS 18
4.7 ANÁLISE E SÍNTESE DOS DADOS 19
4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 19
4.9 REGISTRO DO PROTOCOLO 19
5 RESULTADOS **19**
5.1 PRINCIPAIS MECANISMOS INFLAMATÓRIOS IDENTIFICADOS 21
5.2 TERAPIAS -ALVO INFLAMATÓRIAS MAPEADAS 22
5.3 ESTÁGIO DE DESENVOLVIMENTO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA 24
6 DISCUSSÃO **25**
7 CONCLUSÃO **28**
REFERÊNCIAS **30**

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa e representa um dos maiores desafios de saúde pública global. Seu impacto econômico e social é expressivo, refletindo-se nas internações frequentes, na necessidade de uso contínuo de medicamentos e, em muitos casos, em intervenções cirúrgicas que visam controlar a evolução da doença (PONIKOWSKI et al., 2016).

Como resultado de uma injúria inicial e considerada a via final comum das patologias cardiovasculares, a IC está aumentando em todo mundo e as razões disso decorrem do envelhecimento populacional tanto nos países industrializados como nos emergentes, além de incidência crescente de obesidade, diabetes e hipertensão, melhor sobrevida após Infarto Agudo do Miocárdio e sucesso na prevenção da morte súbita (SENNI et al., 2017; DAVARZANI et al., 2018).

Apesar das repetidas tentativas de se delinear mecanismos primordiais que expliquem a síndrome da insuficiência cardíaca, não se chegou a um paradigma conceitual isolado. Enquanto inicialmente se tinha uma visão da IC como patologia relacionada à excessiva retenção de água e sódio causado por anormalidades renais ou por falha de bombeamento, esses modelos não explicam a progressão da doença (BRAUNWALD, 2011).

A ocorrência de um evento índice — seja pela perda de cardiomiócitos funcionantes ou por interrupções na capacidade do miocárdio de gerar força — impede a contração normal do coração. Esse evento pode ser abrupto, como no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), ou gradual e insidioso, como na sobrecarga hemodinâmica de pressão ou volume. Independentemente da causa, o fator comum a todos esses eventos é que, de alguma maneira, eles produzem um declínio na capacidade bombeadora do coração (MANN, 2011).

Dessa forma, o declínio funcional do miocárdio gera a incapacidade do coração de gerar um débito cardíaco adequado e compatível com as demandas metabólicas teciduais, ou pela manutenção desse débito às custas de elevadas pressões de enchimento. Com isso, mecanismos compensatórios – como o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) e o Sistema Nervoso Simpático (SNS) – são ativados buscando restaurar a homeostase cardiovascular, o que pode justificar a fase assintomática ou minimamente sintomática que apresentam os pacientes com IC em fases iniciais do declínio funcional.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

Após certo período, entretanto, a ativação sustentada desses mecanismos deixa de ser um processo eficaz e passa a exercer um papel deletério e mal-adaptivo, levando a danos irreversíveis ao ventrículo e contribuindo para o processo de remodelamento ventricular adverso, hipertrofia, aumento da rigidez de cardiomiócitos e progressiva disfunção cardiovascular. Como consequência, os pacientes passam a apresentar sinais e sintomas decorrentes tanto da hipoperfusão tecidual — como fadiga, letargia e extremidades frias — quanto da congestão, manifestada principalmente por dispneia e outros sinais de acúmulo de volume (BRAUNWALD, 2011).

Há décadas, todavia, a compreensão da fisiopatologia da IC evoluiu dos preceitos relacionados à ativação neuro-humoral, destacando a inflamação como um componente central no desenvolvimento e progressão da doença. Diversos estudos evidenciam o potencial envolvimento de vários grupos de citocinas e quimiocinas na IC aguda e crônica e, dessa forma, enfatizam a complexidade e as nuances de como as vias pró-inflamatórias contribuem para a patogênese da IC, bem como os papéis que desempenham nos fenótipos da doença (BOULET et al., 2024; ABBATE et al., 2020).

Entre os mediadores inflamatórios envolvidos, a família da interleucina-1 (IL-1) ocupa posição central. Composta por 11 citocinas e 10 receptores, inclui membros amplamente estudados, como IL-1α, IL-1β e IL-18. Sua ativação inicia-se pelo reconhecimento da IL-1 pelos receptores IL-1R1 (cadeia de ligação ao ligante) e IL-1R3 (correceptor), ambos expressos em várias células nucleadas. Quando IL-1α ou IL-1β se ligam ao IL-1R1, ocorre uma mudança conformacional que permite o recrutamento do IL-1R3, formando um complexo heterotrimérico. A proximidade dos domínios intracelulares TIR (Toll/IL-1 receptor) desses receptores possibilita o acoplamento da proteína adaptadora MyD88, desencadeando uma cascata de fosforilação que culmina na ativação do Fator Nuclear kappa B (NF-κB), um dos principais fatores de transcrição pró-inflamatórios (ABBATE et al., 2020).

Esse sistema é regulado por mecanismos inibitórios. A IL-1Ra, por exemplo, compete com IL-1β pelo IL-1R1, mas não provoca a alteração estrutural necessária para o recrutamento do IL-1R3, impedindo a formação do complexo sinalizador. Já o IL-1R2 atua como receptor "sequestrador", ligando-se preferencialmente à IL-1β e bloqueando sua interação com o IL-1R1. Sua forma solúvel circulante também contribui para conter a inflamação em condições fisiológicas.

Outro eixo inflamatório relevante na IC é o inflamassoma NLRP3. Para sua ativação são necessários dois sinais: o primeiro, desencadeado por dano celular e liberação de DAMPs, induz a

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

produção dos precursores da IL-1β, IL-18 e de componentes do próprio inflamassoma; o segundo sinal é promovido por estímulos como ATP extracelular e efluxo de potássio. Uma vez ativado, o NLRP3 oligomeriza e recruta a proteína adaptadora ASC, que agrega pró-caspase-1, permitindo sua ativação. A caspase-1 madura cliva IL-1α, IL-1β e IL-18 em suas formas ativas e promove a formação de poros de gasdermina, liberando essas citocinas no meio extracelular. Paralelamente, também desencadeia a piroptose, um tipo de morte celular inflamatória marcada por ruptura de membrana e liberação de conteúdo intracelular pró-inflamatório (WOHLFORD et al., 2020).

A relevância dessa via inflamatória na cardiologia tornou-se ainda mais evidente após grandes ensaios clínicos que avaliaram terapias moduladoras da IL-1 e do NLRP3. O estudo CANTOS demonstrou que o bloqueio seletivo da IL-1β com canaquinumabe reduziu eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com aterotrombose, sem alterar lipídios ou pressão arterial — reforçando que o benefício deriva da supressão da inflamação. Ensaios com colchicina, como COLCOT e LoDoCo, mostraram reduções significativas em eventos isquêmicos, possivelmente devido à sua ação como inibidor não específico do NLRP3. Esses achados, embora focados em doença coronariana, têm implicações diretas na IC, pois a IL-1β e o NLRP3 contribuem para redução da contratilidade, aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, fibrose e remodelamento ventricular — elementos centrais na progressão da síndrome (TRANKLE et al., 2018; BUCKLEY et al., 2018).

A IL-33, outro membro da família IL-1, também desempenha papel importante ao modular a resposta inflamatória, orientando-a para um fenótipo Th2, favorecendo mecanismos de contenção da inflamação dependendo do microambiente tecidual. Sua sinalização ocorre por meio do receptor IL-1R4, também conhecido como ST2, amplamente utilizado como biomarcador na IC devido à sua associação com estresse cardíaco e pior prognóstico (RAMPENGAN et. al., 2018).

Entre as diferentes apresentações clínicas da síndrome, a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) se destaca por apresentar intensa ativação neuro-hormonal e inflamatória, maior grau de remodelamento e maior mortalidade. Nesse contexto, terapias anti-inflamatórias específicas têm emergido como estratégias promissoras. Abordagens em investigação incluem o bloqueio da IL-1 (anakinra, canaquinumabe, rilonacept), inibidores experimentais do NLRP3 (como dapansutrile) e agentes anti-inflamatórios inespecíficos, como a colchicina. Ensaios clínicos e pré-clínicos, como CANTOS e REDHART, vêm contribuindo para esclarecer o impacto dessas intervenções na modulação da inflamação e na remodelação ventricular

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

(TRANKLE et al., 2018; VAN TASSELL et al., 2017; VAN TASSELL et al., 2022; WOHLFORD et al., 2020).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo mapear e descrever os mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios envolvidos na ICFER, além de identificar as terapias que atuam diretamente sobre esses alvos, destacando seu racional fisiopatológico, estágio de desenvolvimento e evidências pré-clínicas ou clínicas disponíveis.

2 OBJETIVOS GERAIS

Diante da relevância da via inflamatória na fisiopatologia da ICFER e da diversidade de terapias estudada, esta revisão de escopo tem como objetivo geral mapear e descrever os mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), bem como identificar as intervenções terapêuticas que atuam diretamente sobre essas vias inflamatórias, descrevendo seu racional fisiopatológico, estágio de desenvolvimento e resultados clínicos ou pré-clínicos.

3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar os principais mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios descritos na literatura científica como envolvidos na fisiopatologia da ICFER.
2. Mapear as terapias experimentais e aprovadas que atuam de forma direta sobre essas vias inflamatórias.
3. Caracterizar o estágio de desenvolvimento e o nível de evidência das terapias encontradas, diferenciando estudos pré-clínicos, translacionais e clínicos.
4. Descrever as lacunas de conhecimento e as oportunidades de pesquisa futura identificadas a partir do mapeamento da literatura.

4 METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão de escopo (*scoping review)*, conduzida de acordo com as recomendações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI) e reportada conforme o checklist do PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) . Esse tipo de revisão é indicado para mapear evidências disponíveis sobre um tema amplo e heterogêneo, permitindo identificar lacunas e tendências na literatura científica sem a necessidade de avaliar criticamente a qualidade metodológica dos estudos incluídos (Tricco et al., 2018).

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

A questão de pesquisa foi elaborada com base no framework PCC (População, Conceito e Contexto), proposto pelo JBI, conforme apresentado a seguir:

- **População (P):** pacientes adultos com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER).
- **Conceito (C)**: mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios implicados na fisiopatologia da ICFER e terapias direcionadas a essas vias.
- **Contexto (C)**: estudos pré-clínicos, translacionais e clínicos publicados nos últimos 20 anos.

Com base nesse delineamento, formulou-se a seguinte questão norteadora:

"*Quais mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios estão implicados na fisiopatologia da ICFER e quais intervenções terapêuticas existentes ou em desenvolvimento atuam diretamente sobre essas vias?"*

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos originais pré-clínicos, translacionais ou clínicos que abordassem:

- Os mecanismos inflamatórios e/ou anti-inflamatórios associados à ICFER;
- As terapias farmacológicas, biológicas ou experimentais com alvo inflamatório direto;
- Revisões sistemáticas ou de escopo que sintetizassem evidências sobre o tema;

Foram considerados elegíveis apenas artigos publicados em inglês, português ou espanhol, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2024.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Estudos voltados exclusivamente à Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP);
- Pesquisas envolvendo terapias convencionais sem ação anti-inflamatória direta;
- Cartas ao editor, editoriais, opiniões de especialistas, dissertações e estudos com populações pediátricas.

4.4 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados científicas PubMed e Scopus no período entre Setembro e Outubro de 2025. A estratégia de busca combinou descritores controlados e termos livres relacionados à insuficiência cardíaca, inflamação e terapias alvo.

A estratégia de busca foi elaborada com base em descritores DeCS/MeSH e termos livres, interligados pelos operadores booleanos "AND" e "OR". O quadro 1 apresenta os descritores

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

utilizados, e o exemplo a seguir mostra a *string* de busca aplicada na base PubMed/MEDLINE, posteriormente adaptada às demais bases.

("Heart Failure, Systolic"[MeSH] OR "heart failure with reduced ejection fraction"[Tw]) AND ("Inflammation"[MeSH] OR "inflammatory cytokines"[Tw]) AND ("Anti-Inflammatory Agents"[MeSH] OR "anti-inflammatory therapy"[Tw] OR "immunomodulation"[Tw] OR "targeted therapy"[Tw] OR "biologic therapy"[Tw] OR "anakinra"[Tw] OR "canakinumab"[Tw] OR "colchicine"[Tw] OR "tocilizumab"[Tw]).

Tabela 1: Relação entre conceitos-chave, descritores controlados (DeCS/MeSH) e termos livres utilizados na revisão.

Conceito principal	Descritores (DeCS/MeSH)	Termos livres adicionais
População: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	Insuficiência Cardíaca Sistólica Heart Failure, Systolic	“heart failure with reduced ejection fraction”, “HFrEF”, “systolic heart failure”
Conceito: Inflamação e citocinas inflamatórias	Inflamação Inflammation Citocinas Cytokines Tumor Necrosis Factor-alpha Interleukin-1 Interleukin-6 NLR Family Pyrin Domain-Containing 3 Protein	“inflammatory cytokines”, “TNF-alpha”, “IL-1”, “IL-6”, “NLRP3”, “immune modulation”, “macrophage activation”
Intervenção: Terapias com alvo inflamatório	Anti-Inflammatory Agents Immunomodulating Agents Immunomodulation Biological Therapy Antibodies, Monoclonal	“anti-inflammatory therapy”, “targeted therapy”, “biologic therapy”, “anakinra”, “canakinumab”, “colchicine”, “MCC950”, “tocilizumab”

Fonte: Elaboração própria, 2025

4.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

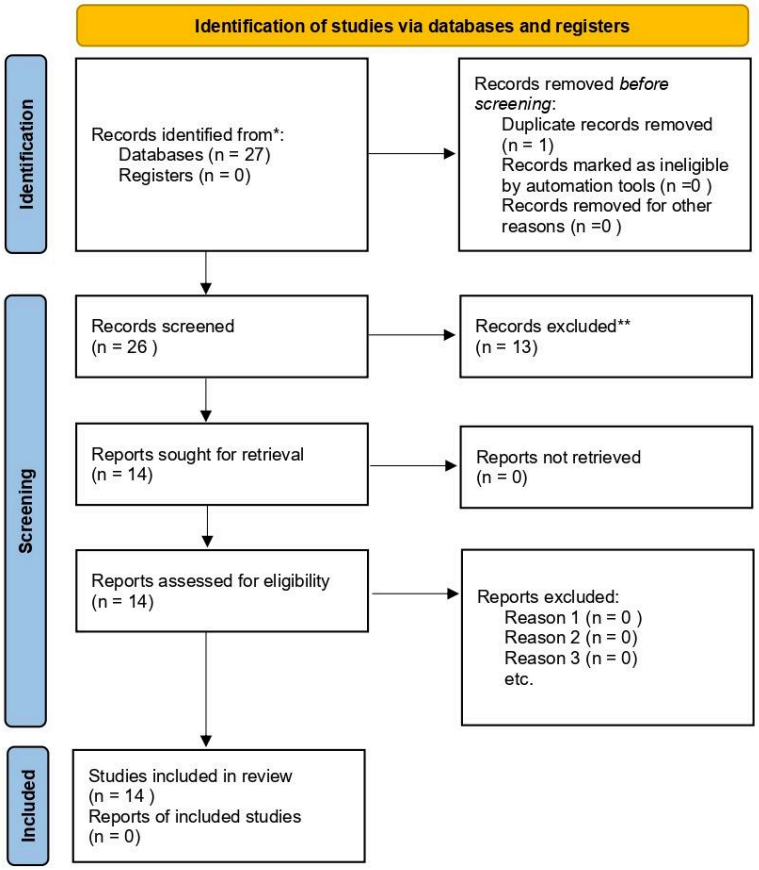
A triagem dos estudos foi conduzida pela autora principal, sob supervisão do orientador, em duas etapas. Na primeira, realizou-se a análise de títulos e resumos para exclusão dos estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Na segunda, procedeu-se à leitura completa dos artigos potencialmente relevantes para confirmar sua inclusão na revisão.

Todas as decisões de inclusão e exclusão foram documentadas de forma sistemática, visando garantir transparência e rastreabilidade do processo, conforme as orientações metodológicas do Joanna Briggs Institute (JBI, 2020) e do PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018).

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

A busca nas bases de dados resultou em um total de 27 registros, dos quais 13 foram excluídos após a leitura de título e resumo por não atenderem aos critérios de elegibilidade, principalmente por abordarem terapias sem alvo inflamatório direto ou por tratarem de modelos experimentais não relacionados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Após a leitura completa, 14 estudos foram incluídos na presente revisão de escopo. O processo de triagem e seleção está representado no fluxograma PRISMA-ScR (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma PRISMA-ScR da seleção das fontes de evidência.



Fonte: autoria própria, 2025

4.6 EXTRAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Os dados dos estudos foram extraídos de forma padronizada em uma planilha (Microsoft Excel®), contendo as seguintes variáveis:

- Autor, ano e país de publicação;
- Tipo de estudo (pré-clínico, translacional, clínico ou revisão);
- População/modelo experimental avaliado;
- Mecanismo inflamatório ou anti-inflamatório investigado;

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

- Intervenção ou terapia testada;
- Desfechos avaliados e principais resultados;
- Estágio de desenvolvimento da terapia (experimental, fase I, II, III ou aprovada);
- Limitações relatadas pelos autores.

4.7 ANÁLISE E SÍNTESE DOS DADOS

Os resultados foram apresentados de forma descritiva e narrativa, com apoio de tabelas e figuras que sintetizem:

- Os mecanismos inflamatórios identificados e suas respectivas evidências pré-clínicas e clínicas;
- As terapias com alvo inflamatório e seus estágios de desenvolvimento;
- As principais lacunas de conhecimento observadas.

A avaliação de qualidade metodológica dos estudos não foi realizada, uma vez que esse procedimento não é requisito das revisões de escopo.

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por tratar-se de uma revisão de literatura, este estudo dispensa apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução CNS nº 510/2016.

4.9 REGISTRO DO PROTOCOLO

O protocolo desta revisão foi registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), garantindo transparência e reprodutibilidade metodológica.

5 RESULTADOS

Foram selecionados 14 estudos publicados entre 2017 e 2024, que tratavam de evidências direcionadas à compreensão das vias inflamatórias e ao potencial papel terapêutico de medicamentos alvo-específicos na ICFER. Esses trabalhos englobam ensaios clínicos de fase I e II, estudos translacionais, análises fisiopatológicas e revisões narrativas, refletindo a evolução da pesquisa desde a caracterização inicial de biomarcadores inflamatórios até a investigação de intervenções farmacológicas específicas voltadas ao bloqueio da inflamação. A Tabela 2 apresenta uma síntese das principais características metodológicas e gerais dos estudos incluídos.

,

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

Tabela 2: Características gerais dos estudos incluídos na revisão de escopo

	Autores (Ano)	País	Tipo de Estudo	População / Modelo	N	Mecanismo Inflamatório Focado	Intervenção / Exposição	Principais Desfechos
1	Abbate et al. (2020)	EUA / Itália	Revisão narrativa	N/A	N/A	IL-1, Inflamassoma NLRP3	N/A	Síntese de mecanismos e potenciais alvos terapêuticos
2	Van Tassell et al. (2022) – REDHART2	EUA	Ensaio clínico fase II (protocolo)	ICFER recém-descompensada	Previsto ~100	IL-1β	Anakinra 100 mg/dia	Avaliar segurança e eficácia preliminar
3	Buckley et al. (2018)	EUA	Análise conjunta post-hoc de dois ensaios	ICFER	30	IL-1	Anakinra	Função sistólica e trabalho ventricular
4	Chaar et al. (2021)	Canadá	Estudo observacional	Pacientes com ICFER	52	Citocinas pró/anti-inflamatórias de neutrófilos	N/A	Perfil de IL-6, IL-1β, IL-10 e TNF-α
5	Trankle et al. (2018)	EUA	Ensaio clínico piloto	ICFER crônica + PCR elevada	13	IL-1β	Canakinumabe	Capacidade funcional (VO_2 pico)
6	Van Tassell et al. (2017) – REDHART	EUA	Ensaio clínico fase II	ICFER recém-descompensada	30	IL-1	Anakinra 100 mg/dia	PCR, capacidade funcional, NT-proBNP
7	Wohlford et al. (2020)	EUA	Ensaio clínico fase 1B	ICFER NYHA II-III	30	Inflamassoma NLRP3	Dapansutrile (OLT1177)	Segurança e farmacodinâmica
8	Bayes-Genis et al. (2023) – EVO-HF	Espanha	Ensaio clínico	ICFER estável pós-SCA	39	Inflamação metabólica	Evolocumabe 420 mg/mês	Troponina, NT-proBNP, ST2
9	Sánchez-Trujillo et al. (2019) – ICFEr-RITU2	México	Ensaio fase II (protocolo)	ICFER	Previsto ~40	Imunomodulação (CD-20)	Rituximabe	Segurança e biomarcadores
10	Segiet et al. (2019)	Polônia	Revisão narrativa	N/A	N/A	IL-1, IL-6, IL-18	N/A	Papel das interleucinas na ICFER
11	Rampengan et al. (2019)	Indonésia	Estudo observacional	IC sistólica	60	ST2	N/A	Strain global e capacidade aeróbica
12	Davarzani et al. (2019) – TIME-CHF	Suíça	Ensaio clínico	IC sistólica	499	Biomarcadores inflamatórios (IL-6, ST2)	Terapia guiada por biomarcadores	Mortalidade e hospitalização
13	Senni et al. (2018)	Itália	Revisão narrativa	N/A	N/A	IL-1, IL-6, IL-18	N/A	Papel das interleucinas na IC
14	Van Tassell et al. (2017) – REDHART	EUA	Ensaio clínico	ICFER recém-descompensada	30	IL-1	Anakinra	Inflamação e capacidade funcional

Fonte: autoria própria, 2025

A caracterização geral dos estudos demonstrou predominância de pesquisas conduzidas na América do Norte, principalmente nos Estados Unidos (EUA), e Europa, sobretudo por grupos liderados por Abbate, Van Tassell, Canada, Carbone e Del Buono, reconhecidos internacionalmente pela investigação do papel da via IL-1 (Interleucina-1) / inflamassoma NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3) na fisiopatologia da insuficiência cardíaca.

Observou-se, ainda, crescente participação de centros na Suíça, Polônia e Reino Unido, especialmente em estudos de biomarcadores como ST2 (Suppression of Tumorigenicity-2),

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

NT-proBNP (N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide), IL-6 (Interleucina-6) e IL-18 (Interleucina-18), ampliando o espectro das vias inflamatórias analisadas.

5.1 PRINCIPAIS MECANISMOS INFLAMATÓRIOS IDENTIFICADOS

Nos estudos analisados, observou-se de forma consistente que a ativação da via inflamatória mediada por IL-1β, desencadeada pelo inflamassoma NLRP3, aparece como um dos eixos centrais na gênese da remodelação ventricular adversa. Esse caminho inflamatório foi descrito repetidamente como um dos mais relevantes para a progressão estrutural e funcional da insuficiência cardíaca. A Tabela 3 resume, de maneira integrada, os principais mecanismos e marcadores inflamatórios identificados ao longo da literatura incluída.

Tabela 3: Mecanismos inflamatórios e marcadores identificados na busca.

Mecanismo inflamatório / Via	Papel fisiopatológico na ICFER	Efeitos no remodelamento e progressão da doença	Evidências e Autores
IL-1β (Interleucina-1 beta)	Citocina pró-inflamatória central; induz febre, resposta imune inata, disfunção endotelial e depressão miocárdica.	Aumenta rigidez ventricular, reduz contratilidade, ativa NF-κB, amplifica cascata inflamatória.	Abbate, Toldo & Dinarello (Circ Res, 2020); REDHART Trial (Van Tassell et al., 2017).
IL-1α	Alarmina liberada por necrose celular; inicia inflamação local após dano miocárdico.	Recrutamento de neutrófilos, expansão do infiltrado inflamatório, remodelamento adverso.	Abbate et al., 2020; Segiet et al., 2017.
Receptor IL-1 (IL-1R1)	Mediador final da sinalização de IL-1α e IL-1β; ativa cascatas intracelulares pró-inflamatórias.	Estimula produção de IL-6, TNF-α, quimiocinas e promove apoptose e fibrose.	Van Tassell et al., 2022 (REDHART2).
NLRP3 Inflamassoma	Sensor intracelular ativado por estresse oxidativo, ATP extracelular, íons Ca^{2+}/K^{+} e cristais intracelulares.	Gera caspase-1, que ativa IL-1β e IL-18; perpetua inflamação crônica e remodelamento adverso.	Abbate et al., 2020; Dapansutrile Trial (Wohlford et al., 2020).
Caspase-1	Enzima essencial para a clivagem ativa de IL-1β e IL-18.	Promove piroptose, morte celular inflamatória e amplificação da lesão.	Dinarello (2020).
IL-18	Citocina ativada pelo inflamassoma NLRP3; semelhante à IL-1β.	Contribui para hipertrofia, disfunção contrátil e progressão da IC.	Abbate et al., 2020.
TNF-α	Citocina pró-inflamatória com amplo papel em IC.	Reduz contratilidade, promove apoptose de miócitos e caquexia cardíaca.	Trankle et al., 2018; Chaar et al., 2021.
IL-6	Marcador chave de inflamação sistêmica; modulada via IL-1.	Correlaciona-se com mortalidade, pior classe NYHA e remodelamento adverso.	Chaar et al., 2021; Bayes-Genis et al. (EVO-HF, 2023).
ST2 (IL-33/ST2L e sST2)	Receptor associado ao eixo IL-33, fisiologicamente cardioprotetor; forma solúvel (sST2) atua como "decoy".	Níveis elevados de sST2 → maior fibrose, pior strain global e maior mortalidade.	Rampengan et al. (2020).
MCP-1 (CCL2)	Quimiocina recrutadora de monócitos.	Infiltração de macrófagos, aumento da fibrose intersticial.	Abbate et al., 2020.
Neutrófilos e NETs	Liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias; formação de NETs contribui para dano tecidual.	Aumentam estresse oxidativo, recrutamento celular e perpetuam remodelamento.	Chaar et al., 2021.
IL-10 (anti-inflamatória)	Citocina reguladora com ação inibitória da inflamação.	Níveis baixos associados a maior gravidade clínica e pior prognóstico.	Chaar et al., 2021; Segiet et al., 2017.
Eixo SRAA–Inflamação	Angiotensina II ativa vias pró-inflamatórias via NF-κB; inflamação retroalimenta SRAA.	Aumenta fibrose, hipertrofia, estresse oxidativo e disfunção ventricular.	Abbate et al., 2020; Segiet et al., 2017.
Eixo SNS–Inflamação	Ativação crônica simpática → liberação de catecolaminas e citocinas.	Piora apoptose miocárdica, quebra da matriz e remodelamento adverso.	Abbate et al., 2020.

Fonte: autoria própria, 2025

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

De forma detalhada, Abbate e colaboradores (2020) detalharam o papel do inflamassoma como sensor intracelular de dano, desencadeando liberação de IL-1β e IL-18, amplificação da resposta inflamatória e perpetuação do estresse oxidativo. Os estudos de Van Tassell e colaboradores também reforçaram o papel da IL-1 na disfunção mitocondrial, depressão da contratilidade miocárdica e piora da tolerância ao exercício, mecanismos confirmados tanto em modelos clínicos quanto translacionais.

Outras citocinas também se destacaram: a IL-6 e o TNF-α, embora menos explorados como alvos terapêuticos diretos, foram consistentemente associadas à gravidade da doença. Ademais, os biomarcadores inflamatórios como ST2 e galectina-3 demonstraram correlação com fibrose, distorção mecânica e risco de internações. Já nos estudos de Chaar et al. (2021), foi observado que neutrófilos de pacientes com ICFER apresentavam perfil pró-inflamatório exacerbado, com aumento da liberação de IL-1β, MMP-9 e IL-18. Esses achados consolidam a hipótese da inflamação como mecanismo sustentado, não apenas um evento agudo.

5.2 TERAPIAS -ALVO INFLAMATÓRIAS MAPEADAS

No que tange aos estudos focados em alvos terapêuticos específicos para conter os danos causados pela inflamação, a revisão identificou dois fármacos: a Anakinra e o Canakinumabe, além de outros agentes em investigação que modulam o inflamassoma NLRP3 ou processos inflamatórios relacionados. Esses medicamentos se diferenciam quanto ao mecanismo de ação, perfil de segurança e evidências clínicas, incluindo estudos específicos que avaliaram seu impacto em doenças cardiovasculares e, também na, ICFER.

Entre os estudos focados em intervenção direta, o bloqueio da IL-1 foi a estratégia mais amplamente investigada. A Anakinra, um análogo recombinante da IL-1Ra, tem como mecanismo de ação o antagonismo competitivo do receptor IL-1R1 e sendo responsável por inibir os efeitos dos agonistas, a IL-1α e IL-1β. Nos últimos anos, diversos ensaios clínicos exploraram a aplicação de Anakinra em doenças cardiovasculares. No estudo REDHART, por exemplo, nos pacientes com IC sistólica recentemente descompensada, a Anakinra reduziu significativamente a Proteína-C-Reativa (PCR), embora a melhora da capacidade cardiorrespiratória tenha ocorrido apenas após tratamento prolongado (12 semanas) e não tenha sido estatisticamente diferente do placebo. (VAN TASSEL, et al., 2017)

Na sua continuidade, o REDHART-2, ainda em andamento, tem o objetivo avaliar o impacto da Anakinra em pacientes com IC sistólica recentemente descompensada e inflamação

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

sistêmica, por meio da randomização para tratamento com Anakinra ou placebo durante 24 semanas. O estudo buscará determinar se o bloqueio sustentado da IL-1 é capaz de melhorar a capacidade cardiorrespiratória, os parâmetros hemodinâmicos e os biomarcadores inflamatórios nesse grupo de alto risco.

De maneira geral, a Anakinra apresenta um perfil de segurança bem estabelecido, sendo as reações locais no sítio de aplicação subcutânea o evento adverso mais frequente, relatado em aproximadamente 20% dos usuários. Apesar de ter sua indicação aprovada principalmente para doenças autoinflamatórias, como as síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS), seu uso em pacientes com ICFER não é aprovado pelas agências regulatórias e permanece restrito a protocolos de pesquisa e aplicações off-label.

Outros agentes que modulam a via da IL-1, como o Rilonacept, têm eficácia comprovada em condições inflamatórias específicas — como a pericardite recorrente — mas não possuem estudos clínicos publicados que demonstrem potencial terapêutico em pacientes com ICFER, razão pela qual não foram incluídos nesta revisão.

Na continuidade, o Canakinumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia seletivamente a IL-1β, impedindo sua ligação ao receptor IL-1R1 e interrompendo a ativação subsequente da via pró-inflamatória. Diferententemente da Anakinra, que antagoniza o receptor de IL-1, este é altamente específico para IL-1β e também tem sido correlacionado redução de eventos cardiovasculares. O ensaio CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), que incluiu 10.061 pacientes com infarto prévio e PCR > 2 mg/L, demonstrou uma redução significativa dos eventos cardiovasculares maiores na dose de 150 mg de Canakinumabe, independentemente de efeitos sobre os níveis lipídicos ou pressão arterial, confirmando que o benefício é mediado puramente pela supressão da inflamação.

Ademais, apesar de não ter investigado pacientes com ICFER, seus achados sugerem que a modulação da IL-1β pode ter efeitos relevantes na fisiopatologia da IC uma vez que esta citocina está envolvida na redução da contratilidade miocárdica, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, fibrose e remodelamento ventricular adverso. Com isso, apesar de existir fundamento biológico para sua ação anti-inflamatória na ICFER, ainda há carência de evidências clínicas.

Outros agentes em investigação, como o gevocinumabe, um anticorpo anti-IL-1β, permanece em desenvolvimento clínico, sem aprovação até o momento. Já a colchicina, tradicionalmente utilizada no tratamento da gota, ressurgiu como moduladora inflamatória relevante

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

após demonstrar redução de eventos cardiovasculares nos ensaios COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) e LoDoCo/LoDoCo2 (Low Dose Colchicine Trial). Embora amplamente discutida como inibidora não específica do inflamassoma NLRP3, ainda não está claro se seus efeitos decorrem de ação direta sobre esse complexo ou da inibição da migração leucocitária mediada por IL-1. A colchicina não possui aprovação formal para indicações cardiovasculares, mas seu uso tem se consolidado em pericardite e prevenção secundária em Doença Arterial Coronariana estável.

Já o Dapansutrile (OLT1177) é um inibidor oral específico do inflamassoma NLRP3 em fase de investigação para doenças cardiovasculares, ICFER e condições inflamatórias sistêmicas. Os ensaios preliminares mostram redução de marcadores inflamatórios e boa tolerabilidade, embora nenhum inibidor direto do inflamassoma tenha recebido aprovação clínica até o momento. A Tabela 4 apresenta a síntese das principais terapias com alvo inflamatório investigadas nos estudos incluídos, destacando seus mecanismos, intervenções e principais achados.

Tabela 4: Terapias alvo inflamatórias

Terapia / Fármaco	Alvo inflamatório direto	Mecanismo de ação	Estudos que investigaram	Fase / Tipo de estudo	Principais achados
Anakinra (antagonista do receptor IL-1)	IL-1α e IL-1β	Bloqueio competitivo do receptor IL-1, reduzindo inflamação sistêmica e miocárdica	Van Tassell et al. 2017 (REDHART); Van Tassell et al. 2022 (REDHART2); Buckley et al. 2018; Mihalick et al. 2022	Fase II; ensaios randomizados + análises pós-hoc	Redução de PCR e IL-6; melhora hemodinâmica; melhora subjetiva de dispneia e esforço; segurança favorável
Canakinumabe (anticorpo monoclonal anti-IL-1β)	IL-1β	Bloqueio seletivo da IL-1β, reduzindo inflamação crônica persistente	Trankle et al. 2018	Fase II (pequeno estudo piloto)	Aumento do VO_2 de pico (dose 150 mg), melhora funcional; ausência de eventos adversos graves
Rilonacept (fusão IL-1 Trap)	IL-1α e IL-1β	Ligação extracelular das IL-1, reduzindo a disponibilidade para o receptor	Abbate et al. 2020 (revisão)	Revisão; estudos prévios de outras cardiopatias	Evidência teórica de benefício; estudos formais em ICFER ainda necessários
Dapansutrile (OLT1177) – inibidor oral do inflamassoma	NLRP3	Inibição direta da montagem/ativação do inflamassoma NLRP3, reduzindo IL-1β e IL-18	Wohlford et al. 2020	Fase 1B; dose escalonada	Redução de IL-6, boa tolerabilidade; evidência inicial de ação anti-inflamatória cardíaca
Evolocumabe (anti-PCSK9)*	Não é alvo inflamatório direto (estudo incluído como contexto de biomarcadores)	Reduz LDL, com potenciais efeitos inflamatórios indiretos	Bayes-Genis et al. 2023 (EVO-HF)	Observacional; intervenção lipídica	Não modificou biomarcadores inflamatórios ou de lesão miocárdica na ICFER
Anti-CD20 (rituximabe)*	Linfócitos B (indireto)	Depleção de células B	Estudo ICFEr-RITU2	Protocolo de fase II	Apenas desenho; sem resultados; alvo não específico da via IL-1/NLRP3

Fonte: autoria própria, 2025

5.3 ESTÁGIO DE DESENVOLVIMENTO E NÍVEL DE EVIDÊNCIA

Os estudos revisados reforçam que a via IL-1/NLRP3 constitui um eixo central na fisiopatologia cardiovascular. Ensaios como CANTOS, REDHART, REDHART-2, COLCOT e

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

LoDoCo2 demonstram, de maneiras distintas, que a modulação dessa via pode reduzir eventos isquêmicos, atenuar inflamação sistêmica, melhorar a função cardíaca e diminuir hospitalizações por insuficiência cardíaca.

As evidências acumuladas sugerem que terapias direcionadas à IL-1 ou ao inflamassoma NLRP3 têm potencial para ocupar papel crescente no manejo da aterosclerose, do infarto do miocárdio e da insuficiência cardíaca, representando uma fronteira terapêutica em expansão no campo cardiovascular.

6 DISCUSSÃO

A Insuficiência Cardíaca representa a via final comum de praticamente todas as doenças cardiovasculares, resultado de uma longa trajetória de agressões estruturais, hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias ao miocárdio. Essa progressão explica, em grande parte, a complexidade da síndrome e a dificuldade em modificar o seu curso clínico. Mesmo com avanços terapêuticos expressivos, que incluem uso de bloqueadores neuro-hormonais, dispositivos, reabilitação e mudanças no estilo de vida, muitos pacientes evoluem com deterioração progressiva da função cardíaca e da qualidade de vida, apesar da adesão rigorosa ao tratamento.

Esse comportamento reforça a ideia de que a IC ultrapassa os mecanismos já modulados pela farmacoterapia tradicional, revelando a participação de vias fisiopatológicas adicionais, entre elas a inflamação crônica e sustentada que permanece ativa mesmo sob tratamento otimizado. Nesse contexto, torna-se cada vez mais evidente que os quatro pilares terapêuticos atuais – betabloqueadores, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), antagonistas de aldosterona e os Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) – atuam de forma parcial sobre esse eixo inflamatório.

Nesse cenário, os iSGLT2 merecem destaque, uma vez estudos experimentais e clínicos indicam que essa classe medicamentosa pode atenuar a ativação do inflamassoma NLRP3 e reduzir a secreção de IL-1β, sugerindo que seus efeitos anti-inflamatórios não se limitam a mudanças metabólicas e hemodinâmicas e podem interagir com vias de modulação imune mais específicas (YANG et. al., 2022). Nesse contexto, investigar se as terapias direcionadas à IL-1 atuariam de forma complementar ou sinérgica aos efeitos anti-inflamatórios dos iSGLT2 representa uma questão relevante para futuras estratégias terapêuticas combinadas.

Essa discussão torna-se particularmente pertinente à luz dos achados desta revisão, que demonstram que os pacientes com ICFER apresentam um estado inflamatório persistente,

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

evidenciado por níveis persistentemente elevados de PCR, IL-6 e outros biomarcadores pró-inflamatórios. Esses achados dialogam diretamente com o crescente corpo de evidências que posiciona a inflamação como eixo central na progressão da síndrome, contribuindo não apenas para a piora clínica, mas também para a perpetuação do remodelamento adverso. Estudos publicados entre 2017 e 2024 reforçam a relevância de mediadores como IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, ST2 e o inflamassoma NLRP3, que emergem simultaneamente como marcadores de gravidade e agentes ativos na deterioração estrutural do ventrículo esquerdo (ABBATE et al., 2020; VAN TASSEL et al., 2017; CHAAR et al., 2021).

A predominância da via da interleucina-1 (IL-1) entre os estudos analisados é particularmente relevante. A literatura demonstra que IL-1α e IL-1β exercem efeitos diretos sobre o miocárdio: promovem depressão da contratilidade, aumentam a rigidez diastólica, prejudicam a bioenergética mitocondrial e amplificam cascatas inflamatórias intracardíacas. Grande parte desses efeitos é mediada pela ativação do inflamassoma NLRP3, responsável pela clivagem de pró-IL-1β e pró-IL-18 em suas formas biologicamente ativas. A partir dos dados clínicos e translacionais incluídos, torna-se evidente que esse eixo inflamatório participa ativamente do declínio funcional observado na ICFER, influenciando tanto a fase aguda pós-descompensação quanto a fase crônica estável (ABBATE et al., 2020; VAN TASSEL et al., 2022).

As contribuições dos estudos REDHART e REDHART2 foram particularmente marcantes ao demonstrar que o bloqueio da via IL-1 com anakinra reduz de maneira expressiva marcadores inflamatórios como PCR e IL-6, ao mesmo tempo em que promove melhora funcional mensurável. O benefício mais evidente ocorreu no período precoce após a descompensação, conhecido como janela vulnerável, no qual o risco de reinternações e morte permanece elevado. Esses achados reforçam que a inflamação não é mero reflexo da instabilidade hemodinâmica, mas um fator ativo que impulsiona a deterioração clínica e contribui para o remodelamento adverso subsequente (SEGIET et al., 2019; VAN TASSEL et al., 2017).

Além da via IL-1, mediadores como IL-6, TNF-α e IL-18 também se mostraram relevantes. Estudos translacionais destacam que neutrófilos de pacientes com ICFER apresentam um fenótipo hiperativado, com produção aumentada de IL-1β, IL-18 e MMP-9, reforçando o conceito de inflamação de baixo grau persistente, não limitada a episódios agudos. Esses mecanismos sustentam um ciclo contínuo de remodelamento e deterioração, semelhante ao descrito em condições como sarcopenia cardíaca, intolerância ao exercício e disfunção metabólica — manifestações que também compõem o espectro clínico da ICFER.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

Os biomarcadores relacionados ao remodelamento estrutural, como ST2 e galectina-3, reforçam essa interconexão entre inflamação, fibrose e estresse mecânico. O estudo EVO-HF demonstrou que a ausência de redução de IL-6 e ST2 está associada à persistência de lesão miocárdica subclínica, mesmo em pacientes com LDL reduzido por terapias de alta potência como o evolocumabe. Esse achado sugere que, em muitos casos, a inflamação é o elo fisiopatológico remanescente que continua a impulsionar a progressão da doença, mesmo quando os fatores hemodinâmicos e lipídicos estão controlados (BAYES, GENIS, et al., 2023).

No campo terapêutico, observa-se um amadurecimento consistente da cardioimunologia, com três principais frentes de intervenção:

1. Bloqueio da via IL-1 (Anakinra) – com ação rápida e ampla, reduz inflamação sistêmica e melhora parâmetros funcionais, especialmente no pós-descompensação.
2. Neutralização seletiva da IL-1β (Canakinumabe) – de meia-vida longa e perfil farmacocinético estável, demonstrou melhora do VO_2 de pico em estudos iniciais, sugerindo impacto mais profundo no eixo inflamatório sustentado.
3. Inibição do inflamassoma NLRP3 (Dapansutrile) – abordagem a montante da cascata inflamatória, com potencial para modular múltiplos mediadores simultaneamente.

Enquanto os anti-IL-1 apresentam perfil de segurança amplamente favorável e coerência fisiopatológica, terapias anti-TNF-α, como investigadas nos ensaios RENEWAL e RECOVER no final dos anos 2000, demonstraram não apenas ausência de benefício, mas possível piora clínica. Esse contraste reforça que a imunomodulação na insuficiência cardíaca não é uma abordagem “tamanho único”, uma vez que o bloqueio indiscriminado de determinadas citocinas pode ser ineficaz ou até mesmo deletério. O bloqueio indiscriminado de citocinas pode ser deletério, e a eficácia depende do ponto exato da cascata inflamatória modulado. Nesse sentido, o bloqueio da IL-1 se destaca como o alvo mais consistente até o momento, enquanto TNF-α exemplifica os riscos de interferir em vias que desempenham funções adaptativas em determinados contextos fisiopatológicos.

Por outro lado, terapias consagradas como os iSGLT2 já demonstram reduzir estresse oxidativo, regular metabolismo mitocondrial e modular o inflamassoma NLRP3. Isso sugere que intervenções anti-IL-1 podem ser complementares aos pilares atuais — reforçando o controle inflamatório em pacientes com inflamação residual — mas possivelmente sinérgicas apenas em subgrupos específicos ainda não claramente identificados. A redundância parcial é

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

possível, especialmente entre iSGLT2 e moduladores de NLRP3, e deverá ser explorada em estudos futuros.

Apesar dos avanços, grande parte das evidências atuais ainda provém de estudos de fase inicial com desfechos substitutos (PCR, IL-6), limitando conclusões sobre mortalidade e reinternações na ICFER. Persistem questões cruciais, como o melhor momento para intervenção, a duração do tratamento, quais pacientes têm maior probabilidade de benefício e qual o papel da terapia combinada com os bloqueadores neuro-hormonais tradicionais frequentemente usados pelos pacientes.

Mesmo assim, o conjunto de achados apresenta uma coerência fisiopatológica notável. Há convergência clara para a via IL-1/NLRP3 como eixo terapêutico de maior potencial e plausibilidade biológica. A partir disso, abre-se espaço para futuro uso clínico direcionado — especialmente em pacientes com inflamação residual, refratários ou não respondedores às terapias padrão.

Nesse sentido, os achados indicam que a modulação inflamatória pode representar uma das estratégias mais promissoras para o futuro. Biomarcadores como PCR, IL-6, IL-18 e ST2 despontam como potenciais ferramentas para identificar fenótipos inflamatórios específicos e orientar decisões terapêuticas de forma mais precisa. Embora as terapias estudadas ainda não façam parte do tratamento padrão, os resultados sugerem que intervenções direcionadas poderão complementar o manejo convencional, sobretudo em pacientes com remodelamento progressivo ou persistência de sintomas apesar da terapia otimizada. Assim, o campo avança na direção de uma abordagem mais individualizada, integrando inflamação à tomada de decisão clínica em ICFER.

7 CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) permanece uma síndrome de elevada complexidade, sustentada pela interação contínua entre mecanismos estruturais, hemodinâmicos, metabólicos e imunoinflamatórios ao longo de sua evolução clínica. Nesse cenário, os achados desta revisão de escopo reforçam que a inflamação exerce papel central na progressão da doença, não apenas como marcador secundário de gravidade, mas como mecanismo ativo envolvido na disfunção miocárdica e no remodelamento ventricular adverso.

Entre os mediadores inflamatórios investigados, o eixo IL-1/NLRP3 destacou-se como o mais consistentemente caracterizado na literatura recente, estando diretamente associado à disfunção

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

mitocondrial, ao aumento do estresse oxidativo, à intensificação da fibrose e à perda progressiva da função ventricular. Os estudos incluídos corroboram a relevância fisiopatológica dessa via e sustentam seu potencial como alvo terapêutico na ICFER.

A presente revisão respondeu à questão norteadora ao mapear os principais mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios implicados na fisiopatologia da ICFER, bem como as intervenções terapêuticas existentes ou em desenvolvimento que atuam diretamente sobre esses alvos.

Entretanto, apesar da coerência fisiopatológica e da plausibilidade biológica das estratégias avaliadas, a literatura disponível ainda apresenta limitações importantes. Predominam estudos com amostras reduzidas, curta duração de seguimento e desfechos intermediários, o que limita a extrapolação dos resultados para recomendações clínicas mais amplas. Além disso, são escassos os ensaios que avaliaram desfechos clínicos robustos, como mortalidade, reinternações por insuficiência cardíaca ou regressão objetiva do remodelamento ventricular.

Dessa forma, embora o bloqueio da IL-1 e a inibição do inflamassoma NLRP3 representem abordagens promissoras, seu papel no manejo clínico da ICFER ainda permanece em construção. Os achados desta revisão indicam que a modulação inflamatória constitui uma fronteira relevante para futuras estratégias terapêuticas, especialmente em pacientes com inflamação residual ou progressão da doença apesar da terapia otimizada. A continuidade e o refinamento das pesquisas nessa área serão fundamentais para consolidar o real impacto dessas intervenções e para avançar em direção a uma abordagem mais individualizada no tratamento da insuficiência cardíaca.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

REFERÊNCIAS

ABBATE, A.; TOLDO, S.; MARCHETTI, C.; KRON, J.; VAN TASSELL, B. W.; DINARELLO, C. A. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, v. 126, n. 9, p. 1260-1280, abr. 2020.

BAYES-GENIS, A.; LUPÓN, J.; REVUELTA-LOPEZ, E.; MOLLAR, A.; NÚÑEZ, J. Evolocumab has no effects on heart failure with reduced ejection fraction injury biomarkers: The EVO-HF trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, n. 8, p. 1439-1443, 2023.

BOULET, J.; SRIDHAR, V. S.; BOUABDALLAOUI, N. et al. Inflamação na insuficiência cardíaca: fisiopatologia e estratégias terapêuticas. *Inflammation Research*, v. 73, p. 709–723, 2024. DOI: 10.1007/s00011-023-01845-6.

BUCKLEY, L. F. et al. Effect of Interleukin-1 Blockade on Left Ventricular Systolic Performance and Work: A Post Hoc Pooled Analysis of 2 Clinical Trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 72, n. 1, p. 68-70, jul. 2018.

CHAAR, D. et al. Neutrophils pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*, v. 8, n. 5, p. 3855-3864, out. 2021.

DAVARZANI, N.; SANDERS-VAN WIJK, S.; MAEDER, M. T.; PEETERS, R.; BRUNNER-LA ROCCA, H.-P. Novel concept to guide systolic heart failure medication by repeated biomarker testing—results from TIME-CHF in context of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA Journal*, v. 9, n. 2, p. 161-173, 2018.

MANN, Douglas L. Heart failure. In: **BRAUNWALD, Eugene; ZIPES, Douglas P.; LIBBY, Peter; BONOW, Robert O.** *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011. p. 473–646.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 37, n. 27, p. 2129–2200, 2016.

RAMPENGAN, S. H.; LAMPUS, N.; GUNADI, J. The role of suppression of tumorigenicity-2 with left ventricular global strain and aerobic capacity in systolic heart failure. *International Cardiovascular Research Journal*, v. 12, n. 4, e67683, p. 125-132, 2018.

SEGIET, O. A.; PIECUGH, A.; MIELAŃCZYK, Ł.; MICHALSKI, M.; NOWALANY-KOZIELSKA, E. Role of interleukins in heart failure with reduced ejection fraction. *Anatolian Journal of Cardiology*, v. 22, n. 6, p. 287-299, 2019.

SENNI, M.; D'ELIA, E.; EMDIN, M.; VERGARO, G. Biomarkers of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. v. 243, p. 79-108, 2017.

TRANKLE, C. R. et al. Usefulness of Canakinumab to Improve Exercise Capacity in Patients With Long-Term Systolic Heart Failure and Elevated C-Reactive Protein. *American Journal of Cardiology*, v. 122, n. 8, p. 1366-1370, out. 2018.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57

TRICCO, A. C. et al. *PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation.* Annals of Internal Medicine, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018.

VAN TASSELL, B. W. et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART. *Circulation: Heart Failure*, v. 10, n. 11, p. e004373, nov. 2017.

VAN TASSELL, B. W. et al. Rationale and design of interleukin-1 blockade in recently decompensated heart failure (REDHART2). *Journal of Translational Medicine*, v. 20, n. 1, p. 270, jun. 2022.

WOHLFORD, G. F. et al. Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrile in Subjects With NYHA II-III Systolic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 77, n. 1, p. 49-60, out. 2020.

YANG, Y.; ZHANG, X.; WANG, X. et al. Effects and mechanisms of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on the NLRP3 inflammasome, with a focus on atherosclerosis. *Journal of Inflammation Research*, Auckland, **v. 15**, p. 6111–6126, 2022.

Versão Final Homologada
18/12/2025 07:57