

Insuficiência Cardíaca Com Fração de Ejeção Preservada Além do Miocárdio: A Inflamação Sistêmica como Eixo Central da Fisiopatologia

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Beyond the Myocardium: Systemic Inflammation as the Central Axis of Pathophysiology

Mylena Miki Lopes Ideta,¹ Camile Miyuki Ishikawa Nihei,² Paulo Henrique Brites Moreira,² Ana Karyn Ehrenfried de Freitas¹

Universidade Federal do Paraná – Hospital de Clínicas,¹ Curitiba, PR – Brasil

Hospital da Cruz Vermelha Brasileira,² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é atualmente o subtipo mais prevalente de IC, sobretudo em mulheres idosas com múltiplas comorbidades metabólicas. Apesar dos recentes avanços terapêuticos, sua fisiopatologia permanece incompletamente elucidada e marcadamente heterogênea. Em 2025, Milton Packer propôs uma nova estrutura conceitual: a hipótese das adipocinas. Segundo essa hipótese, a ICFEP seria uma condição primariamente impulsionada pela expansão e disfunção do tecido adiposo visceral. Essa remodelação do tecido adiposo resulta em uma secreção alterada de adipocinas, que são moléculas biologicamente ativas com efeitos endócrinos e parácrinos sobre o coração, os rins e o sistema vascular. O desequilíbrio entre adipocinas cardioprotetoras e pró-inflamatórias favorece a inflamação sistêmica, a retenção de sódio, a sobrecarga volêmica, a hipertrofia e a fibrose miocárdica, culminando na disfunção diastólica e na intolerância ao exercício, que são características da ICFEP. Este artigo revisa os principais fundamentos fisiopatológicos dessa hipótese, bem como as evidências experimentais e clínicas e as implicações terapêuticas, que propõem um paradigma unificador para a compreensão e o tratamento da ICFEP.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) preservada (ICFEP) é responsável por aproximadamente metade dos casos de IC no mundo, constituindo atualmente o subtipo mais prevalente da síndrome.^{1,2} A ICFEP está associada a elevada morbimortalidade, sobretudo entre mulheres idosas com obesidade e múltiplas comorbidades metabólicas.²

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Adipocinas; Obesidade; Inflamação; Adiponectina

Correspondência: Mylena Miki Lopes Ideta •

Rua. Gen. Carneiro, 181. CEP 80060-900, Alto da Glória, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: mylena.miki15@gmail.com

Artigo recebido em 14/11/2025, revisado em 24/02/2026,

aceito em 21/03/2026

Editor responsável pela revisão: Germano Souza

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250043>

Ao contrário da IC com FE reduzida (ICFER), cuja fisiopatologia é bem estabelecida e amplamente explicada pela hipótese neuro-hormonal, a ICFEP tem sido tradicionalmente considerada como uma síndrome multifatorial. Nesse modelo, condições como hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, envelhecimento e inflamação sistêmica atuam de forma relativamente independente, promovendo remodelamento miocárdico e disfunção diastólica.²⁻⁴ No entanto, a interpretação desses fatores como mecanismos isolados não explica de maneira satisfatória a relativa uniformidade das manifestações clínicas, nem a variabilidade das respostas terapêuticas observadas⁵ (Tabela 1).

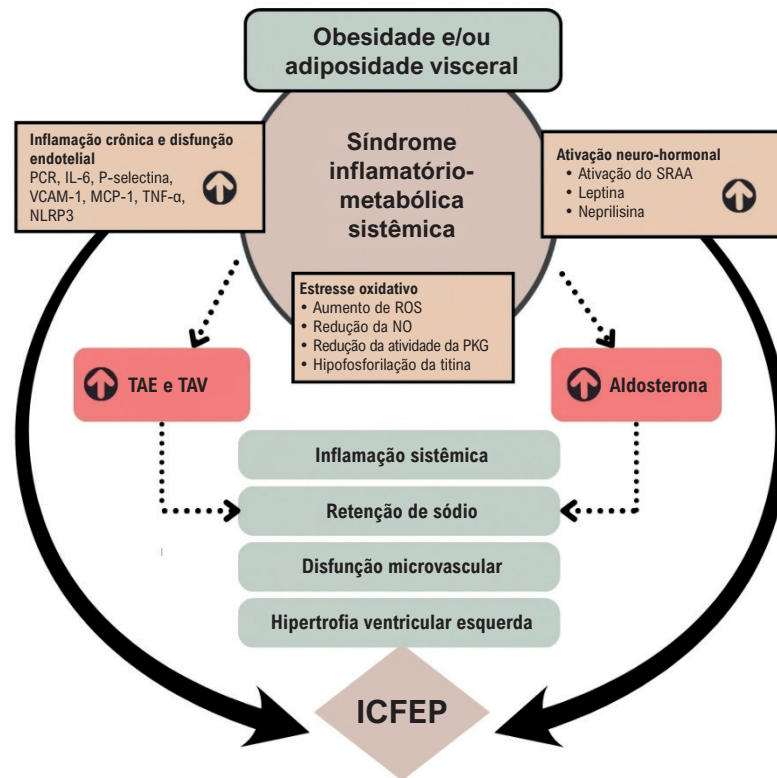
Nesse contexto, a hipótese das adipocinas emergiu como um possível eixo unificador.⁶ De acordo com essa proposta, a expansão do tecido adiposo visceral (TAV) promove sua transformação em um órgão endócrino pró-inflamatório, capaz de secretar mediadores com efeitos diretos sobre o coração, os rins e o sistema vascular.^{4,6} Essas alterações resultam em desequilíbrio entre adipocinas cardioprotetoras e pró-inflamatórias, favorecendo a inflamação sistêmica, a retenção de sódio, a sobrecarga volêmica, a hipertrofia e a fibrose miocárdica, culminando no fenótipo clínico característico da ICFEP.⁴

A hipótese das adipocinas não substitui os modelos prévios, mas os integra em um arcabouço imunometabólico mais abrangente. A ICFEP caracteriza-se por inflamação sistêmica crônica, sustentada por múltiplas fontes, incluindo TAV, disfunção endotelial, senescência celular, alterações renais e intestinais, além de ativação imunometabólica persistente.⁷ Esses mecanismos convergem para rarefação microvascular, estresse oxidativo, aumento da rigidez ventricular e comprometimento da reserva lusitópica, elementos centrais na fisiopatologia da síndrome.^{7,8}

A hipótese de um papel central da adiposidade na ICFEP foi inicialmente sustentada por observações clínicas de que a maioria dos pacientes com essa síndrome apresenta obesidade central associada à inflamação sistêmica. Estudos longitudinais, como o UK Biobank e o Framingham Heart Study, demonstraram que a adiposidade visceral, avaliada por métodos de imagem ou pela razão cintura-altura (RCA), constitui preditor independente para o desenvolvimento de ICFEP, mas não de ICFER.⁹ Adicionalmente, a $RCA \geq 0,5$ está presente em > 95% dos pacientes com ICFEP.¹⁰ Esses achados foram corroborados por análises recentes de grandes ensaios clínicos, como o PARAGON-HF,¹⁰ que evidenciaram

Figura Central: Insuficiência Cardíaca Com Fração de Ejeção Preservada Além do Miocárdio: A Inflamação Sistêmica como Eixo Central da Fisiopatologia

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(4):e20250043

ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NO: óxido nítrico; ROS: espécies reativas de oxigênio; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAE: tecido adiposo epicárdico; TAV: tecido adiposo visceral.

associação direta entre adiposidade central, gravidade da doença e prognóstico na ICFEP.^{6,11}

Em 2018, Milton Packer et al. descreveram o eixo leptina-aldosterona-neprilissina como um dos principais mediadores da interação entre tecido adiposo e sistema cardiovascular. Esse eixo contribui para explicar manifestações clássicas da ICFEP, como a retenção de sódio, a sobrecarga volêmica e a fibrose miocárdica.^{12,13}

Portanto, o objetivo deste artigo é revisar, de forma abrangente, as principais vias inflamatórias envolvidas no desenvolvimento e na progressão da ICFEP, contextualizando a hipótese das adipocinas no âmbito mais amplo dos processos imunometabólicos que caracterizam essa síndrome.

Fontes de inflamação sistêmica na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Tecido adiposo visceral como órgão inflamatório central

As evidências atuais indicam que a ICFEP está mais fortemente associada à adiposidade central, frequentemente

avaliada pela RCA $\geq 0,5$, do que ao critério tradicional de obesidade baseado no índice de massa corporal (IMC).^{6,9-11}

O TAV constitui um importante órgão endócrino e, em condições de excesso nutricional, torna-se metabolicamente ativo e pró-inflamatório. A expansão dos adipócitos leva à hipóxia tecidual, à ativação de macrófagos e à secreção de adipocinas com efeitos endócrinos e parácrinos. Entre as repercussões sistêmicas, destacam-se o aumento da atividade simpática renal e esplâncnica, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a retenção de sódio, a expansão volêmica e o desenvolvimento de hipertensão sistêmica e pulmonar.^{14,15}

Paralelamente, mediadores inflamatórios promovem comprometimento da microcirculação coronariana e remodelamento da matriz extracelular. Como consequência, observa-se aumento da rigidez ventricular e redução da complacência diastólica, sem perda significativa de miócitos, que é uma característica marcante da ICFEP.^{16,17} Esses achados estão sintetizados na Figura Central.

O TAV atua como gatilho inicial da inflamação sistêmica e da desregulação neuro-hormonal, estabelecendo o substrato para as alterações cardiovasculares subsequentes.

Artigo de Revisão

Disfunção endotelial, senescência e *inflammaging*

As adipocinas correspondem a um conjunto de moléculas bioativas secretadas pelos adipócitos, com ação endócrina e parácrina, incluindo os subtipos descritos na Tabela 2.

O eixo leptina-angiotensina II-aldosterona encontra-se hiperativado na obesidade central. A leptina estimula a produção adrenal de aldosterona e pode também ser

secretada localmente por adipócitos hipertrofiados por via dependente de calcineurina.¹⁸⁻²¹ A ativação sustentada dos receptores mineralocorticoides intensifica a retenção de sódio e o remodelamento vascular.

Simultaneamente, houve aumento da reabsorção tubular de sódio mediado por hiperatividade simpática renal. Pacientes com obesidade apresentam níveis reduzidos de

Tabela 1 – Principais hipóteses da fisiopatologia da ICFEP

Hipótese	Mecanismos fisiopatológicos	Evidências observacionais/experimentais	Tratamento proposto	Evidências terapêuticas (ensaios)
Hipertensão-hipertrofia-disfunção diastólica⁵	Hipertensão arterial induz hipertrofia miocárdica	A hipertensão associa-se predominantemente à ICFER, embora estudos experimentais sugiram associação com ICFEP em fases iniciais	Controle rigoroso da pressão arterial	CHARM-Preserved, PEP-CHF e I-Preserve não demonstraram redução significativa de mortalidade, apenas melhora sintomática discreta ⁶⁵⁻⁶⁷
Inflamação microvascular associada à deficiência de NO-cGMP¹⁷	Inflamação microvascular com redução de NO, cGMP e PKG, favorecendo hipertrofia e fibrose intersticial	Não está claramente estabelecido como comorbidades (diabetes, dislipidemia e DPOC) desencadeiam inflamação seletiva da microcirculação coronariana	Fármacos que aumentam NO ou cGMP (mononitrato de isossorbida, nitrito inorgânico); estimuladores da via cGMP (vericiguat, praliciguat)	NEAT-HFpEF não demonstrou melhora na tolerância ao exercício com mononitrato de isossorbida; metanálises não evidenciaram benefício com nitrito inorgânico; VITALITY-HFpEF e CAPACITY-HFpEF foram negativos para vericiguat e praliciguat ^{67,72-74}
Mapeamento fenotípico⁷⁵	Comorbidades associadas (diabetes melito, HAS e DRC) consideradas determinantes de subfenótipos distintos de ICFEP	A categorização fenotípica em subgrupos não demonstrou reprodutibilidade consistente	Tratamento direcionado por fenótipo (fenótipo atrial: controle de ritmo; metabólico: inibidores da SGLT2; vascular: anti-hipertensivos)	EMPEROR-Preserved e DELIVER demonstraram benefício dos inibidores da SGLT2 independentemente da fração de ejeção, sugerindo efeito sobre o fenótipo metabólico/inflamatório ^{47,48}
Adipocinas⁴	Aumento de adipocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas (leptina, resistina, TNF- α , IL-6) e redução de adiponectina, promovendo inflamação sistêmica, disfunção endotelial, aumento da rigidez miocitária e remodelamento da matriz extracelular; efeito parácrino do tecido adiposo epicárdico	A adiposidade central está presente em > 95% dos paciente com ICFEP, associando-se ao desenvolvimento e à gravidade da doença	Intervenções que reduzem a adiposidade visceral e modulam a produção de adipocinas	STEP-HFpEF (semaglutida) e DELIVER/EMPEROR-Preserved (dapagliflozina, empagliflozina) demonstraram melhora de sintomas e capacidade funcional, reforçando o papel metabólico-adipocitário ⁴⁷⁻⁴⁹

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Tabela 2 – Classificação e descrição das adipocinas

Classe	Subtipos/Descrição
Polipeptídeos e proteínas	Adiponectina, leptina e outras proteínas com função endócrina e parácrina
Esteroides e eicosanoides	Aldosterona, prostaglandinas e leucotrienos
Lipocinas	Produtos derivados da lipólise, como ácidos graxos livres
Metabocinas	Metabólitos derivados do metabolismo energético celular com ação sinalizadora
Adipoexossomos	Nanovesículas extracelulares contendo proteínas e microRNAs que modulam a expressão gênica em tecidos distantes
Células-tronco mesenquimais circulantes	Células derivadas do tecido adiposo ou progenitoras da medula óssea, com capacidade de interação com o tecido cardíaco

peptídeos natriuréticos, atribuídos à maior expressão de neprilina e ao aumento da depuração desses peptídeos.^{22,23}

No leito vascular, leptina e aldosterona promovem aumento da rigidez arterial e disfunção da adiposidade perivascular.²⁴ A inflamação sistêmica resulta também em disfunção endotelial generalizada, incluindo a microcirculação coronariana.^{25,26}

Franssen et al. demonstraram que, na ICFEP, há hiperativação endotelial coronariana, aumento do estresse oxidativo e desacoplamento do óxido nítrico (NO) sintase endotelial, que passa a produzir espécies reativas de oxigênio em vez de NO. Como consequência, ocorre redução significativa da biodisponibilidade de NO no miocárdio do ventrículo esquerdo (VE).²⁷ A resposta vasodilatadora à acetilcolina encontra-se diminuída, contribuindo para a disfunção diastólica.^{16,17,27}

Esse processo, caracterizado pela aceleração da senescência celular, é conhecido como *inflammaging* e tem sido associado à fisiopatologia da ICFEP.¹⁶

Citocinas e proteases amplificam o dano tecidual, promovendo a hipertrofia, a apoptose, a fibrose e a cicatrização miocárdica anormal. A inflamação endotelial também está associada ao aumento da acetilação de p53, via que desempenha papel crítico na transição da hipertrofia compensatória para IC. Além disso, a liberação de citocinas pode induzir senescência em células adjacentes, estabelecendo um ciclo de retroalimentação que conecta a inflamação sistêmica, a disfunção microvascular e o aumento da rigidez ventricular, que são mecanismos centrais na fisiopatologia da ICFEP^{7,28,29} (Figura 1).

Efeitos da inflamação no coração

A convergência dos mecanismos inflamatórios resulta em três alterações principais: disfunção endotelial da microcirculação coronariana com rarefação capilar, fibrose intersticial progressiva e perda da reserva lusitrópica do VE.

A inflamação endotelial reduz a biodisponibilidade de NO e compromete a via NO-cGMP-PKG, fundamental para a adequada fosforilação da titina, resultando em aumento da rigidez do cardiomiócito.¹⁷ A redução do fluxo microvascular, associada ao aumento do estresse oxidativo, promove ativação de fibroblastos e deposição excessiva de matriz extracelular, culminando em fibrose difusa.²⁷

Em paralelo, o comprometimento da via lusitrópica limita a capacidade diastólica de acomodar aumentos de pré-carga, especialmente durante o exercício.³⁰

O eixo leptina-aldosterona-neprilina predispõe à retenção de sódio, sobrecarga volêmica e fibrose miocárdica.^{12,13} A obesidade também está associada à disfunção mitocondrial, redução da produção de adenosina trifosfato e sobrecarga intracelular de cálcio.^{31,32} A oxidação dos canais de RyR2 favorece o extravasamento de cálcio do retículo sarcoplasmático, podendo contribuir para a ocorrência de ectopias ventriculares.³³

Leptina, angiotensina II e aldosterona ativam vias pró-hipertroficas e pró-fibróticas e promovem o aumento da massa ventricular.^{12,13,34} O aumento do átrio esquerdo (AE), associado a alterações pró-fibróticas que predispõem à miopatia atrial, eleva a prevalência de fibrilação atrial nessa população.¹⁷

Dessa forma, a obesidade promove aumento da sobrecarga volêmica por retenção de sódio e redução da capacitância venosa e simultaneamente reduz a capacidade adaptativa do miocárdio a essa sobrecarga, devido ao estímulo à hipertrofia e à fibrose.^{15,35} Esse mecanismo explica o aumento das pressões de enchimento e do volume do AE em indivíduos obesos, alterações que podem ser clinicamente relevantes mesmo na ausência de critérios diagnósticos formais para ICFEP.^{24,36,37}

Estudos experimentais demonstram que o desenvolvimento da ICFEP está associado ao aumento de adipocinas pró-inflamatórias específicas no tecido adiposo. Por outro lado, a modulação seletiva dessas adipocinas pode estar relacionada à melhora clínica. Além de precederem o desenvolvimento da síndrome, alterações nos níveis de adipocinas também se associam à maior gravidade e possuem valor prognóstico nesse grupo de pacientes.⁴

O papel das adipocinas e a hipótese de Packer

O entendimento contemporâneo da ICFEP evoluiu para incorporar não apenas a inflamação e a disfunção microvascular, mas também um profundo desarranjo das vias de sensorialização energética. As adipocinas e suas vias associadas então emergem como elo direto entre o excesso de nutrientes, a disfunção metabólica e a resposta cardíaca desadaptativa.

Em condições de escassez de nutrientes, o tecido adiposo atua como reserva energética, e sua capacidade de regeneração e manutenção depende da homeostase das células-tronco mesenquimais. Nesse cenário, ocorre ativação de sensores de baixa energia, incluindo SIRT1, AMPK e PGC-1 α . Essas vias promovem gliconeogênese e cetogênese, preservam a estabilidade mitocondrial, reduzem o consumo de oxigênio e estimulam a autofagia, assegurando a renovação celular.³⁸

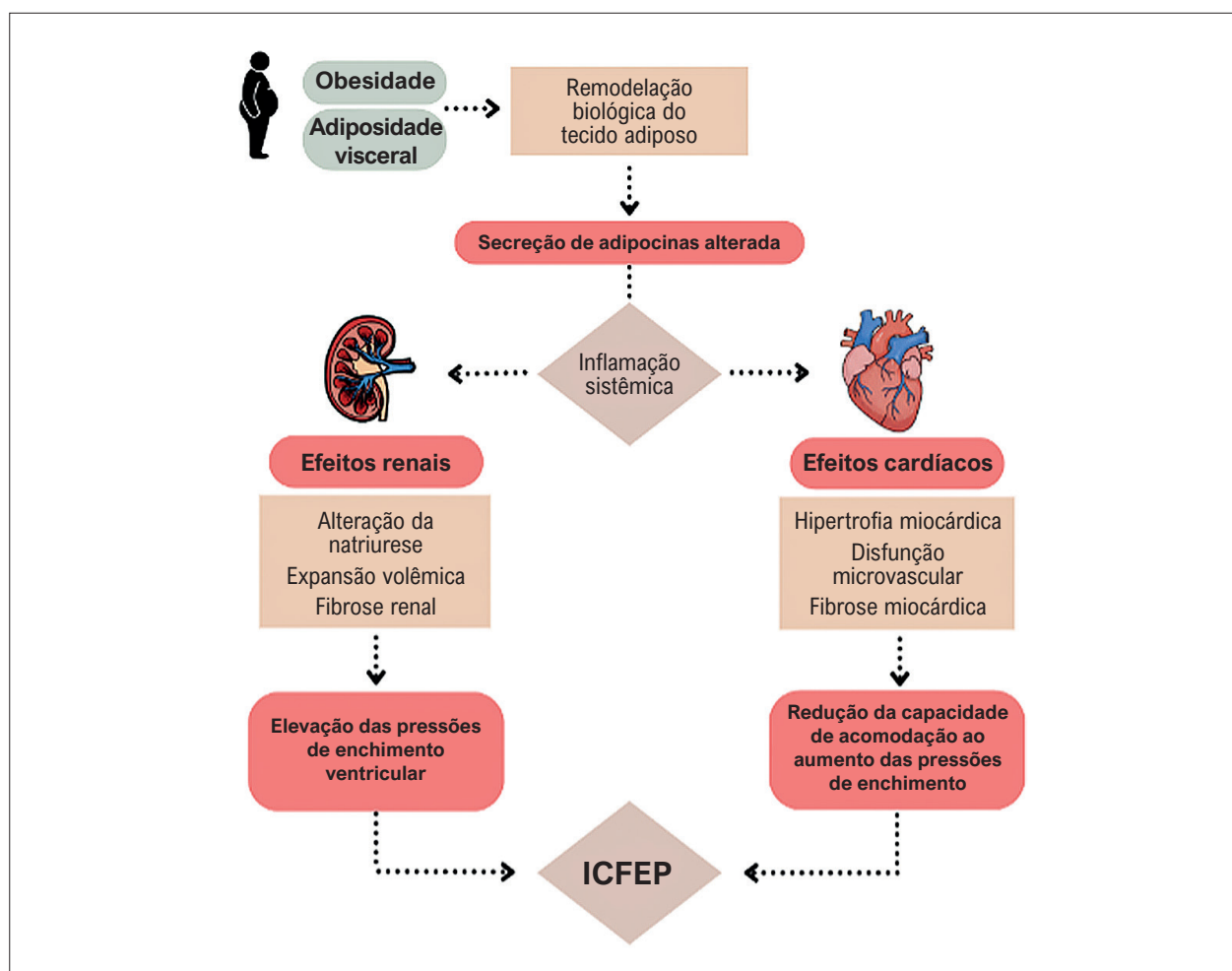


Figura 1 – Efeitos sistêmicos e cardiorenais da inflamação mediada por adipocinas na ICFEP. O desequilíbrio do tecido adiposo visceral leva à inflamação sistêmica, promovendo efeitos renais (p.ex., retenção de sódio e fibrose) e cardíacos (p.ex., hipertrofia miocárdica e disfunção microvascular). Essas alterações resultam em aumento das pressões de enchimento ventricular e culminam no desenvolvimento da ICFEP (Adaptado de Milton Packer, 2025). ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Em contraste, em estados de excesso de nutrientes, a expansão do TAV promove a regulação negativa dessas vias, resultando em estresse oxidativo e alterações funcionais das células mesenquimais locais. Como consequência, há liberação de adipocinas que sustentam a ativação de vias proliferativas, pró-hipertroóficas, pró-inflamatórias e pró-fibróticas, tanto local quanto sistemicamente.³⁹ Estudos experimentais demonstram que células mesenquimais derivadas de tecido adiposo de camundongos obesos apresentam potencial para induzir inflamação e senescência, enquanto aquelas provenientes de animais saudáveis exibem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias.⁴⁰

Outro importante regulador da longevidade celular é o eixo PI3K/Akt/mTOR, essencial para a sinalização de crescimento e proliferação celular.⁴¹ Esse eixo é estimulado em condições de excesso nutricional e, uma vez ativado, aumenta a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio, facilitando a proliferação celular. Embora seja fundamental durante o desenvolvimento fetal e em processos adaptativos, sua

ativação crônica na vida adulta promove senescência celular e hipertrofia desadaptativa.

As vias de sensoriamento energético são altamente interconectadas e reguladas de forma inversa. A ativação do eixo Akt/mTOR, associada à supressão das vias SIRT1/PGC-1 α , moduladas por adipocinas liberadas em contextos de excesso nutricional, apresenta paralelismo notável com as alterações observadas nos cardiomiócitos na ICFEP.³⁸

Essas alterações metabólicas permitem compreender por que o desequilíbrio de adipocinas não representa apenas um marcador, mas um mediador central da inflamação, da fibrose e da disfunção cardíaca. Nesse contexto, o modelo proposto por Packer integra-se de forma coerente ao arcabouço fisiopatológico da ICFEP, ao classificar as adipocinas em três domínios funcionais⁴ (Figura 2):

- Domínio I:** moléculas cardioprotetoras, anti-inflamatórias, natriuréticas e sensibilizadoras à insulina (p.ex.,

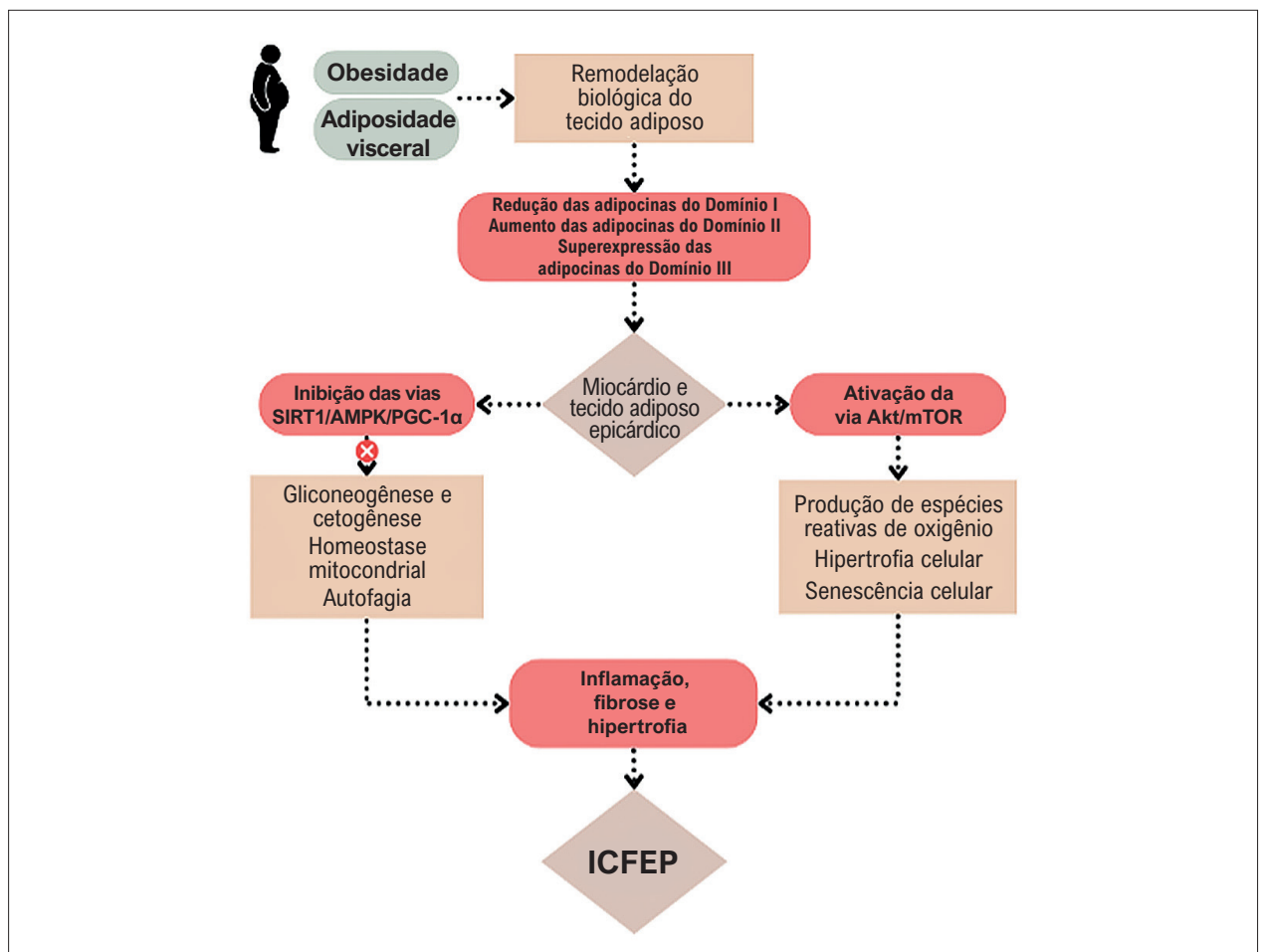


Figura 2 – Mecanismo molecular da interação entre o tecido adiposo e o miocárdio na ICFEP. A obesidade e a adiposidade visceral promovem transformação biológica do tecido adiposo, com consequente desequilíbrio na secreção de adipocinas. Esse desarranjo resulta na inibição das vias SIRT1/AMPK/PGC-1 α e na ativação da via Akt/mTOR. Em conjunto, esses processos favorecem estresse oxidativo, inflamação, fibrose e hipertrofia miocárdica, culminando no fenótipo clínico da ICFEP (Adaptado de Milton Packer, 2025). ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

adiponectina, omentina-1 e neuregulina-4), secretadas por adipócitos saudáveis e suprimidas na ICFEP;

2. **Domínio II:** adipocinas compensatórias que se elevam em resposta à adiposidade visceral (p.ex., FGF21, vaspina e IL-10), com efeitos cardioprotetores, incluindo inibição do estresse celular, da hipertrofia e da inflamação no tecido adiposo branco e no coração;
3. **Domínio III:** adipocinas predominantemente pró-inflamatórias, pró-hipertroficas e pró-fibróticas (p.ex., o eixo leptina-angiotensina II-aldosterona-nepilina, autotaxina, resistina e inibidor do ativador do plasminogênio-1), cuja expressão é aumentada na adiposidade visceral.

Na obesidade visceral, observa-se supressão das adipocinas do Domínio I, aumento compensatório das adipocinas do Domínio II e superexpressão das adipocinas do Domínio III. Esse desequilíbrio estabelece um ambiente hormonal pró-inflamatório e pró-fibrótico, que integra alterações metabólicas

(p.ex., resistência à insulina), hemodinâmicas (p.ex., expansão volêmica e aumento da resistência vascular) e estruturais (p.ex., hipertrofia e rigidez miocárdica) observadas na ICFEP e em suas comorbidades associadas. Essas alterações podem preceder o desenvolvimento clínico da síndrome por anos, e a magnitude do desequilíbrio de adipocinas correlaciona-se com a gravidade e o prognóstico da doença.⁴

Em indivíduos magros, os adipócitos secretam pequenas quantidades de adipocinas do Domínio II. Na obesidade visceral, entretanto, há aumento expressivo dessa produção. Apesar de seus efeitos cardioprotetores, tais adipocinas tornam-se insuficientes para prevenir o desenvolvimento da ICFEP, em virtude da resistência às suas ações biológicas induzida pela obesidade. Ainda assim, pacientes com IC estabelecida e níveis elevados dessas adipocinas apresentam prognóstico relativamente mais favorável.⁴²⁻⁴⁴

Entre as adipocinas do Domínio III, a leptina é a mais amplamente estudada. Em condições fisiológicas, exerce

efeitos benéficos de curto prazo, como promoção da saciedade, redução da pressão arterial e proteção dos cardiomiócitos. No entanto, na hiperleptinemia crônica, esses efeitos tornam-se desadaptativos, com ativação do sistema adrenérgico, aumento da reabsorção tubular de sódio e indução de respostas inflamatórias sistêmicas, incluindo hipertrofia ventricular, disfunção diastólica, disfunção endotelial e fibrose miocárdica.¹²

A ativação coordenada do eixo leptina-angiotensina II-aldosterona-nepililina na obesidade, associada à amplificação mútua de seus efeitos e vias de sinalização, desempenha papel central na mediação do impacto causal da obesidade sobre a ICFEP.⁴

Intervenções terapêuticas direcionadas à redução da adiposidade visceral, à supressão das adipocinas do Domínio III ou à ativação das vias SIRT1/AMPK/PGC-1 α têm demonstrado benefícios clínicos e prognósticos na ICFEP. Entre essas estratégias destacam-se a cirurgia bariátrica, os agonistas do receptor de incretina, os inibidores do SGLT2, os antagonistas de receptores mineralocorticoides e os inibidores da nepililina e do sistema renina-angiotensina.⁴⁵⁻⁵⁰

Evidências clínicas e terapêuticas

Relação entre marcadores inflamatórios e prognóstico

A ativação crônica da cascata inflamatória, frequentemente originada em comorbidades cardiometabólicas, promove disfunção endotelial coronariana, aumento da permeabilidade vascular, ativação de fibroblastos e remodelamento intersticial, resultando em rigidez ventricular e disfunção diastólica, conforme discutido previamente.^{4,27} Esse processo é sustentado por citocinas pró-inflamatórias e mediadores derivados do TAV, especialmente IL-6, TNF- α e proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us).^{51,52} Esses mediadores têm emergido não apenas como marcadores da doença, mas também como determinantes prognósticos na ICFEP.⁴

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica produzida por diversos tipos celulares, incluindo adipócitos, macrófagos, células endoteliais e cardiomiócitos sob estresse.^{4,51} Sua ação ocorre por meio da ligação ao receptor alfa da IL-6 e da ativação do correceptor gp130, desencadeando a via de sinalização JAK/STAT3, além de modular vias metabólicas intracelulares, como mTOR e AMPK/SIRT1. Do ponto de vista fisiopatológico, a IL-6 promove ativação de fibroblastos mediada por TGF- β , redução da fosforilação da titina e supressão da via NO-cGMP-PKG, culminando em hipertrofia miocárdica, fibrose intersticial, disfunção diastólica e aumento do estresse oxidativo.^{27,53}

Em um estudo multicêntrico com 374 pacientes com ICFEP, níveis mais elevados de IL-6 estiveram associados a maior IMC, maior prevalência de obesidade, níveis mais elevados de fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), pior função renal, menores níveis de hemoglobina e níveis mais elevados de PCR-us e TNF- α , além de maior prevalência de diabetes. Esses pacientes também apresentaram menor VO₂ pico e menor distância no teste de caminhada de 6 minutos,⁵³ o que sugere direta associação entre IL-6 elevada e pior capacidade funcional e hemodinâmica.

Evidência adicional é fornecida por estudo envolvendo 1.086 pacientes (506 com ICFEP e 580 com ICFER), conduzido por Berger et al.⁵² Nesse estudo, níveis elevados de IL-6 estiveram significativamente associados à mortalidade cardiovascular apenas em pacientes com ICFEP, enquanto na ICFER essa associação não foi significativa. A PCR-us apresentou tendência semelhante, porém sem significância após ajuste multivariado. Houve ainda interação significativa entre IL-6 e NT-proBNP na predição de mortalidade cardiovascular. Adicionalmente, análise genotípica demonstrou que indivíduos homozigotos para a variante IL6-receptor p.Asp358Ala (rs2228145) apresentavam níveis significativamente menores de NT-proBNP entre pacientes com ICFEP, mas não entre aqueles com ICFER.⁵²

Em estudo prospectivo, pacientes recentemente hospitalizados por ICFEP que apresentavam níveis elevados de IL-6 no momento da alta apresentaram maior risco de reinternação e mortalidade em 180 dias.⁵⁴ Em coorte populacional com 8.534 indivíduos sem IC prévia, Chia et al. demonstraram que concentrações plasmáticas elevadas de IL-6 prediziam o desenvolvimento de ICFEP, mas não de ICFER.⁵⁵ Esses achados consolidam a IL-6 como marcador prognóstico independente e potencial mediador fisiopatológico na ICFEP, sendo o primeiro biomarcador inflamatório com capacidade de discriminação prognóstica diferencial entre ICFEP e ICFER. Ademais, os dados sugerem que a IL-6 não apenas se associa à progressão da doença, mas também participa de suas fases iniciais, sustentando uma possível relação causal.

O TNF- α , por sua vez, é uma citocina central da resposta inflamatória, produzida principalmente por macrófagos ativados, linfócitos T e células endoteliais. Atua promovendo apoptose de cardiomiócitos, ativação de fibroblastos e disfunção mitocondrial.^{56,57} Em estudo comparativo, Putko et al. avaliaram 140 pacientes com IC e observaram que os níveis plasmáticos de TNF- α e TNFR2 eram significativamente maiores em pacientes com ICFEP em comparação àqueles com ICFER, sugerindo diferenças fisiopatológicas entre os fenótipos.⁵⁸ Embora estudos longitudinais específicos em ICFEP ainda sejam limitados, dados provenientes de coortes mistas indicam que níveis elevados de TNF- α estão associados a maior mortalidade global e cardiovascular, mesmo após ajuste para NT-proBNP.⁵⁶

A PCR-us é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado em resposta à IL-6. Apesar de sua baixa especificidade, é amplamente utilizada como marcador acessível de inflamação sistêmica e apresenta valor prognóstico modesto, porém consistente, na ICFEP. Na metanálise de Lakhani et al., que incluiu 19 estudos e mais de 4.000 pacientes, níveis elevados de PCR-us associaram-se a maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas.⁵⁹ No estudo de Berger et al., a PCR-us apresentou menor poder prognóstico em comparação à IL-6, sugerindo que reflete mais a inflamação sistêmica global do que processos miocárdicos específicos da ICFEP.⁵² Além disso, sua associação com prognóstico parece ser influenciada pelo estado metabólico e pela adiposidade visceral, uma vez que a PCR-us se correlaciona com IMC e resistência à insulina.^{4,60}

A maior parte das evidências que relacionam IL-6, TNF- α e PCR-us ao prognóstico na ICFEP deriva de estudos observacionais, análises de coorte e subestudos de ensaios clínicos. Esses delineamentos permitem identificar associações

consistentes, mas não estabelecem, de forma isolada, relação causal direta. Assim, a elevação desses biomarcadores deve ser interpretada como expressão de um estado inflamatório sistêmico crônico, intimamente relacionado às comorbidades cardiometabólicas que caracterizam a ICFEP.

A confirmação definitiva do papel causal desses mediadores requer ensaios clínicos randomizados especificamente desenhados para essa população. No caso da IL-6, entretanto, essa limitação é parcialmente mitigada pela convergência de múltiplas linhas de evidência, incluindo estudos experimentais que demonstram o impacto da modulação dessa via em processos centrais da fisiopatologia da ICFEP (p.ex., fibrose intersticial, disfunção endotelial e aumento da rigidez miocárdica) e dados genéticos que associam variantes funcionais do receptor de IL-6 a níveis reduzidos de NT-proBNP em pacientes com ICFEP.

Terapias anti-inflamatórias direcionadas

A identificação do papel central da inflamação na ICFEP motivou, nas últimas duas décadas, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas ao bloqueio de citocinas pró-inflamatórias. A evolução dessas abordagens reflete uma transição conceitual relevante: do bloqueio sistêmico e inespecífico (anti-TNF) para intervenções mais seletivas e direcionadas (anti-IL-1 β e anti-IL-6).

O TNF- α foi o primeiro alvo terapêutico investigado em pacientes com IC crônica. No início dos anos 2000, dois grandes ensaios clínicos avaliaram agentes bloqueadores dessa via: etanercepte (RENEWAL) e infliximabe (ATTACH).^{61,62} O estudo RENEWAL, que integrou os subestudos RECOVER e RENAISSANCE, incluiu 2.048 pacientes com IC sistólica moderada a grave tratados com etanercepte, um receptor solúvel de TNF- α .⁶¹ O ensaio foi interrompido precocemente após análise interina demonstrar ausência de benefício em mortalidade e hospitalização, além de tendência a aumento de eventos adversos cardiovasculares.

Similarmente, o estudo ATTACH avaliou o anticorpo monoclonal infliximabe em 150 pacientes com IC avançada.⁶² Houve piora dos desfechos compostos de mortalidade e reinternação nos grupos tratados com doses mais elevadas, sugerindo que o bloqueio completo do TNF- α pode interferir negativamente na resposta imune fisiológica e agravar disfunções endoteliais e mitocondriais.

Diante desses resultados, o foco terapêutico deslocou-se para a via IL-1 β /IL-6. O ensaio CANTOS avaliou o bloqueio seletivo da IL-1 β com canakinumabe em 10.061 pacientes com doença aterosclerótica estabelecida e PCR-us $\geq$ 2 mg/l.^{63,64} Além da redução de eventos aterotrombóticos, análises secundárias demonstraram redução de 26% nas hospitalizações por IC e de 17% na mortalidade cardiovascular. Esses achados constituíram a primeira evidência clínica de que a modulação seletiva da inflamação pode alterar o curso da IC. O bloqueio da IL-1 β reduz a produção hepática de PCR-us e consequentemente a sinalização mediada por IL-6, interrompendo a cascata pró-inflamatória associada ao remodelamento e à fibrose miocárdica.⁶⁴

Modelos experimentais corroboram esses achados. Em estudo pré-clínico, o bloqueio farmacológico da IL-6 em

camundongos submetidos à nefrectomia subtotal e sobrecarga salina reduziu significativamente a infiltração inflamatória cardíaca e a fibrose intersticial, com melhora da função diastólica e redução do estresse oxidativo.⁴⁵

Entre as terapias direcionadas à IL-6, destaca-se o anticorpo monoclonal ziltivekimabe, que bloqueia seletivamente essa via. O estudo RESCUE demonstrou redução significativa de PCR-us e fibrinogênio em pacientes com doença renal crônica (DRC) e inflamação persistente.⁶⁴ Em 2024, foi iniciado o ensaio HERMES, que avalia o ziltivekimabe versus placebo em pacientes com ICFEP e inflamação sistêmica (PCR-us $\geq$ 2 mg/l).⁴⁶ Trata-se de um estudo em andamento, com o objetivo primário de investigar o impacto da inibição seletiva da IL-6 sobre desfechos clínicos duros, a exemplo de mortalidade cardiovascular e hospitalizações por ICFEP.

Até o momento, os dados sobre desfechos clínicos em pacientes com ICFEP tratados com terapias anti-IL-1 ou anti-IL-6 ainda são limitados, uma vez que a maior parte das evidências deriva de análises secundárias, estudos intermediários ou ensaios conduzidos em populações mais amplas de IC. Assim, os resultados do estudo HERMES serão fundamentais para determinar se a inibição seletiva de citocinas se traduz em benefício clínico consistente em uma população caracterizada por elevada heterogeneidade clínica e fisiopatológica.

Estratégias anti-inflamatórias indiretas: terapias metabólicas e imunomodulação funcional

A hipótese das adipocinas redefine o alvo terapêutico da ICFEP, deslocando o foco do miocárdio para o TAV. Estratégias que modulam esse tecido demonstram benefícios clínicos relevantes.

Entre essas abordagens destacam-se os inibidores do SGLT2, os agonistas do receptor de GLP-1, os antagonistas seletivos do receptor mineralocorticoide (p.ex., finerenona) e intervenções que promovem perda ponderal sustentada. Todas apresentam evidências de redução de marcadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α e PCR-us.⁴

Os ensaios EMPEROR-Preserved e DELIVER demonstraram que empagliflozina e dapagliflozina, respectivamente, reduzem o desfecho composto de hospitalização por IC e morte cardiovascular em pacientes com ICFEP.^{65,66} Análises secundárias desses estudos evidenciaram redução de IL-6, TNF- α e PCR-us, sugerindo efeito anti-inflamatório sistêmico mediado por reprogramação metabólica e imunomodulação. A inibição do SGLT2 promove aumento da cetogênese e ativação das vias AMPK/SIRT1, reduzindo o estresse oxidativo e a ativação inflamatória de macrófagos.⁶⁶

Os agonistas do receptor de GLP-1 também demonstraram benefícios em pacientes com ICFEP associada à obesidade. No estudo STEP-HFpEF, a semaglutida promoveu melhora de 20% na capacidade funcional, com aumento significativo na distância do teste de caminhada de 6 minutos (21,5 m), além de reduções expressivas de PCR-us (-39%) e IL-6 (-26%) após 52 semanas.⁴⁹ Esses efeitos parecem, em parte, independentes da perda ponderal, sugerindo ação direta sobre a inflamação sistêmica e melhora da função microvascular.

A finerenona, antagonista não esteroide do receptor mineralocorticoide, demonstrou efeitos antifibróticos e

Artigo de Revisão

anti-inflamatórios em pacientes com IC associada à DRC. Nos estudos FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, observou-se redução significativa de marcadores inflamatórios (IL-6, PCR-us e MCP-1) e de eventos cardiovasculares maiores, reforçando seu potencial como terapia anti-inflamatória indireta na ICFEP.⁴⁹

Análises proteômicas recentes ampliam a compreensão de seus efeitos moleculares. Em subestudo do FIGARO-DKD, a finerenona reduziu biomarcadores associados à fibrose (p.ex., osteopontina e fibronectina), inflamação e remodelamento (p.ex., ANGPTL2 e CD69), além de suprimir o neuropeptídeo Y, relacionado à ativação simpática e progressão do remodelamento cardíaco.⁶⁷⁻⁶⁹ De forma complementar, dados apresentados no ESC Congress 2025, provenientes da análise proteômica do estudo FINEARTS-HF, demonstraram redução da expressão de proteínas pró-fibrogênicas, como CTHRC1 e CSPG4, além de diminuição de NT-proBNP e osteopontina, o que sugere efeito direto antifibrótico e antirremodelamento. Esses achados reforçam que os benefícios clínicos da finerenona decorrem não apenas do bloqueio mineralocorticoide, mas também da modulação integrada de vias inflamatórias e da matriz extracelular, alinhando-se ao conceito de inflamação sistêmica e de remodelamento integrado na ICFEP.

Por fim, a redução do TAV constitui um dos principais determinantes da modulação inflamatória na ICFEP. Estudos demonstram que a perda ponderal sustentada, seja por intervenção dietética ou cirurgia bariátrica, reduz níveis de PCR-us e IL-6, acompanhada de melhora da função diastólica e da rigidez miocárdica. Reduções de aproximadamente 10% do peso corporal podem diminuir os níveis séricos de IL-6 em até 30%, evidenciando relação dose-dependente entre adiposidade visceral e inflamação.⁶⁴

A cirurgia bariátrica, por sua vez, promove redução da massa adiposa visceral, aumento de adiponectina e redução de leptina, PAI-1 e Gal-3, associando-se à melhora da capacidade funcional e regressão da hipertrofia ventricular.^{70,71}

Conclusão

A compreensão da fisiopatologia da ICFEP tem evoluído significativamente nas últimas décadas, acompanhando o surgimento de novos paradigmas diante de seu elevado grau de complexidade conceitual e terapêutica. Após sucessivas tentativas de explicação baseadas predominantemente em mecanismos hemodinâmicos ou estruturais, o avanço das evidências tem redirecionado o foco da investigação: a ICFEP não se configura exclusivamente como uma doença miocárdica, mas como a manifestação cardíaca de uma síndrome inflamatório-metabólica sistêmica, cujo processo patológico se inicia fora do coração.

A hipótese das adipocinas proposta por Milton Packer representa um marco conceitual relevante na compreensão da ICFEP. A inflamação crônica de baixo grau, sustentada principalmente pela disfunção do TAV e pela disfunção endotelial, oferece um eixo unificador capaz de integrar as manifestações clínicas e as comorbidades associadas à

síndrome. Essa perspectiva permite compreender, dentro de um mesmo arcabouço fisiopatológico, a inter-relação entre a obesidade, a inflamação sistêmica e a IC.

Nesse modelo integrador, a IL-6 destaca-se não apenas como biomarcador, mas como potencial mediador ativo da disfunção diastólica, da fibrose miocárdica e da ativação neuro-hormonal, com impacto direto no prognóstico da doença. Complementarmente, o TNF- α /TNFR e a PCR-us, embora menos específicos, reforçam a existência de uma rede inflamatória sistêmica complexa e interdependente.

De modo análogo ao impacto transformador da hipótese neuro-hormonal no manejo da ICFEP, a hipótese das adipocinas apresenta potencial para redefinir as estratégias terapêuticas na ICFEP. No entanto, a consolidação desse novo paradigma depende de evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados que avaliem, de forma específica, intervenções direcionadas à adiposidade visceral e à inflamação sistêmica associada. Estudos como CANTOS e HERMES representam passos iniciais nesse sentido, ao investigar os efeitos clínicos de terapias anti-inflamatórias direcionadas.

Paralelamente, terapias indiretas (p.ex., inibidores do SGLT2, agonistas do receptor de GLP-1, antagonistas do receptor mineralocorticoide e intervenções voltadas à redução da adiposidade visceral, incluindo perda ponderal e cirurgia bariátrica) demonstram que a modulação metabólica pode resultar em redução da inflamação sistêmica e melhora funcional.

Em conjunto, esses achados reforçam a noção de que a compreensão e o tratamento da ICFEP exigem uma abordagem integrada, na qual metabolismo, inflamação, hemodinâmica e função microvascular constituem componentes interdependentes de uma mesma síndrome sistêmica.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Ideta MLI, Nihei CMI, Moreira PHB, Freitas AKE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freitas AKE.

Potencial Conflito de Interesse

Ana Karyn Ehrenfried de Freitas - Participação em eventos/aulas para Astra e Bayer.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Cannata A, McDonagh TA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2025;392(2):173-84. doi: 10.1056/NEJMc2305181.
2. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-78. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.393.
3. Packer M. The Neurohormonal Hypothesis: A Theory to Explain the Mechanism of Disease Progression in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):248-54. doi: 10.1016/0735-1097(92)90167-I.
4. Packer M. The Adipokine Hypothesis of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Novel Framework to Explain Pathogenesis and Guide Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(16):1269-373. doi: 10.1016/j.jacc.2025.06.055.
5. Packer M, Butler J, Lam CSP, Zannad F, Vaduganathan M, Borlaug BA. Central Adiposity or Hypertension: Which Drives Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction? *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(20):1935-49. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.036.
6. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, Reddy YNV, Jain CC, Verbrugge FH, et al. Pathophysiologic Importance of Visceral Adipose Tissue in Women with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1595-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa823.
7. Gharagozloo K, Mehdizadeh M, Heckman G, Rose RA, Howlett J, Howlett SE, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly Population: Basic Mechanisms and Clinical Considerations. *Can J Cardiol*. 2024;40(8):1424-44. doi: 10.1016/j.cjca.2024.04.006.
8. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Recent Concepts in Diagnosis, Mechanisms and Management. *Heart*. 2022;108(17):1342-50. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605.
9. Oguntade AS, Taylor H, Lacey B, Lewington S. Adiposity, Fat-Free Mass and Incident Heart Failure in 500 000 Individuals. *Open Heart*. 2024;11(2):e002711. doi: 10.1136/openhrt-2024-002711.
10. Peikert A, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac JJ, Litwin S, Zile M, et al. Near-Universal Prevalence of Central Adiposity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *Eur Heart J*. 2025;46(25):2372-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf057.
11. Ramirez MF, Lau ES, Parekh JK, Pan AS, Owunna N, Wang D, et al. Obesity-Related Biomarkers are Associated with Exercise Intolerance and HFpEF. *Circ Heart Fail*. 2023;16(11):e010618. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010618.
12. Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People with Obesity. *Circulation*. 2018;137(15):1614-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474.
13. Packer M. Derangements in Adrenergic-Adipokine Signalling Establish a Neurohormonal Basis for Obesity-Related Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):873-8. doi: 10.1002/ehf.1167.
14. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of Whole-Body Fat Percentage and Visceral Adipose Tissue Mass from Five Anthropometric Variables. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177175. doi: 10.1371/journal.pone.0177175.
15. Sorimachi H, Burkhoof D, Verbrugge FH, Omote K, Obokata M, Reddy YNV, et al. Obesity, Venous Capacitance, and Venous Compliance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1648-58. doi: 10.1002/ehf.2254.
16. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary Microvascular Rarefaction and Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009625.
17. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
18. Hall JE, Carmo JM, Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
19. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, et al. Adipocyte-Derived Hormone Leptin is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*. 2015;132(22):2134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226.
20. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, et al. Adipocytes Produce Aldosterone Through Calcineurin-Dependent Signaling Pathways: Implications in Diabetes Mellitus-Associated Obesity and Vascular Dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069-78. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.
21. Nagase M. Activation of the Aldosterone/Mineralocorticoid Receptor System in Chronic Kidney Disease and Metabolic Syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(4):303-14. doi: 10.1007/s10157-010-0298-8.
22. Standeven KF, Hess K, Carter AM, Rice GI, Cordell PA, Balmforth AJ, et al. Nephrilysin, Obesity and the Metabolic Syndrome. *Int J Obes*. 2011;35(8):1031-40. doi: 10.1038/ijo.2010.227.
23. Poh KK, Shabbir A, Ngiam JN, Lee PSS, So J, Frampton CM, et al. Plasma Clearance of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Before and after Bariatric Surgery for Morbid Obesity. *Clin Chem*. 2021;67(4):662-71. doi: 10.1093/clinchem/hvaa308.
24. Fleenor BS, Carlini NA, Ouyang A, Du B, Harber MP. Greater Aortic Perivascular Adipose Tissue Density is Associated with Aging, Aortic Stiffness, and Central Blood Pressure in Humans. *J Appl Physiol*. 2023;134(3):703-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00745.2022.
25. Liu IF, Lin TC, Wang SC, Yen CH, Li CY, Kuo HF, et al. Long-Term Administration of Western Diet Induced Metabolic Syndrome in Mice and Causes Cardiac Microvascular Dysfunction, Cardiomyocyte Mitochondrial Damage, and Cardiac Remodeling Involving Caveolae and Caveolin-1 Expression. *Biol Direct*. 2023;18(1):9. doi: 10.1186/s13062-023-00363-z.
26. Zhao H, Huang R, Jiang M, Wang W, Chai Y, Liu Q, et al. Myocardial Tissue-Level Characteristics of Adults with Metabolically Healthy Obesity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(7):889-901. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.01.022.
27. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):312-24. doi: 10.1016/j.jchf.2015.10.007.
28. Gevaert AB, Shakeri H, Leloup AJ, Van Hove CE, De Meyer GRY, Vrints CJ, et al. Endothelial Senescence Contributes to Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in an Aging Mouse Model. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003806. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
29. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med*. 2016;65(2):25-32. doi: 10.2302/kjm.2015-0015-IR.
30. Borlaug BA. Evaluation and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
31. Jhuo SJ, Lin YH, Liu IH, Lin TH, Wu BN, Lee KT, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Ameliorate Metabolic Disorder and Obesity Induced Cardiomyocyte Injury and Mitochondrial Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6842. doi: 10.3390/ijms24076842.
32. Ruiz-Ramírez A, López-Acosta O, Barrios-Maya MA, El-Hafidi M. Cell Death and Heart Failure in Obesity: Role of Uncoupling Proteins. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9340654. doi: 10.1155/2016/9340654.

Artigo de Revisão

33. Joseph LC, Subramanyam P, Radlicz C, Trent CM, Iyer V, Colecraft HM, et al. Mitochondrial Oxidative Stress during Cardiac Lipid Overload Causes Intracellular Calcium Leak and Arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2016;13(8):1699-706. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.002.
34. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114-23. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.012.
35. Zemancikova A, Torok J, Balis P, Valovic P, Ulicna O, Chomova M. Modulation of Sympathoadrenergic Contractions by Perivascular Adipose Tissue in Mesenteric Arteries of Rats with Different Level of Body Adiposity. *J Physiol Pharmacol*. 2020;71(4). doi: 10.26402/jpp.2020.4.14.
36. Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernández AM, Tébar FJ, et al. Effects of Isolated Obesity on Systolic and Diastolic Left Ventricular Function. *Heart*. 2003;89(10):1152-6. doi: 10.1136/heart.89.10.1152.
37. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):424-34. doi: 10.1007/s13679-016-0235-6.
38. Packer M. Role of Deranged Energy Deprivation Signaling in the Pathogenesis of Cardiac and Renal Disease in States of Perceived Nutrient Overabundance. *Circulation*. 2020;141(25):2095-105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045561.
39. Al-Sammarraie SHA, Ayaz-Güner Ş, Acar MB, Şimşek A, Sınıksaran BS, Bozalan HD, et al. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue Prone to Lose their Stemness Associated Markers in Obesity Related Stress Conditions. *Sci Rep*. 2024;14(1):19702. doi: 10.1038/s41598-024-70127-w.
40. Acar MB, Ayaz-Güner Ş, Di Bernardo G, Güner H, Murat A, Peluso G, et al. Obesity Induced by High-Fat Diet is Associated with Critical Changes in Biological and Molecular Functions of Mesenchymal Stromal Cells Present in Visceral Adipose Tissue. *Aging*. 2020;12(24):24894-913. doi: 10.18632/aging.202423.
41. Packer M. Longevity Genes, Cardiac Ageing, and the Pathogenesis of Cardiomyopathy: Implications for Understanding the Effects of Current and Future Treatments for Heart Failure. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3856-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa360.
42. Berezina TA, Berezin OO, Novikov EV, Lichtenauer M, Berezin AE. Irisin Predicts Poor Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Low Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. *Biomolecules*. 2024;14(12):1615. doi: 10.3390/biom14121615.
43. Berezin AA, Lichtenauer M, Boxhammer E, Fushetey IM, Berezin AE. Serum Levels of Irisin Predict Cumulative Clinical Outcomes in Heart Failure Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Physiol*. 2022;13:922775. doi: 10.3389/fphys.2022.922775.
44. Berezin AA, Obradovic AB, Fushetey IM, Berezina TA, Lichtenauer M, Berezin AE. Low Plasma Levels of Irisin Predict Acutely Decompensated Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(4):136. doi: 10.3390/jcdd10040136.
45. Tanaka H, Sun T, Kinashi H, Kamiya K, Yamaguchi M, Nobata H, et al. Interleukin-6 Blockade Reduces Salt-Induced Cardiac Inflammation and Fibrosis in Subtotal Nephrectomized Mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;323(6):F654-65. doi: 10.1152/ajprenal.00396.2021.
46. Petrie MC, Borlaug BA, Buchholtz K, Ducharme A, Hvelplund A. HERMES: Effects of Ziltivekimab versus Placebo on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Systemic Inflammation. *J Card Fail*. 2024;30(1):126. doi:10.1016/j.cardfail.2023.10.024.
47. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
48. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
49. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
50. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898.
51. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease. *Science*. 2016;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.
52. Berger M, März W, Niessner A, Delgado G, Kleber M, Scharnagl H, et al. IL-6 and hsCRP Predict Cardiovascular Mortality in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2024;11(6):3607-15. doi: 10.1002/ehf2.14959.
53. Alogna A, Koepp KE, Sabbah M, Espindola JM Netto, Jensen MD, Kirkland JL, et al. Interleukin-6 in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;11(11):1549-61. doi: 10.1016/j.jchf.2023.06.031.
54. Mooney L, Jackson CE, Adamson C, McConnachie A, Welsh P, Myles RC, et al. Adverse Outcomes Associated with Interleukin-6 in Patients Recently Hospitalized for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2023;16(4):e010051. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010051.
55. Chia YC, Kieneker LM, van Hassel G, Binnenmars SH, Nolte IM, van Zanden JJ, et al. Interleukin 6 and Development of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the General Population. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e018549. doi: 10.1161/JAHA.120.018549.
56. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
57. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating Levels of Cytokines and their Endogenous Modulators in Patients with Mild to Severe Congestive Heart Failure Due to Coronary Artery Disease or Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(4):964-71. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00268-9.
58. Putko BN, Wang Z, Lo J, Anderson T, Becher H, Dyck JR, et al. Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha Receptor 2 are Increased in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Relative to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evidence for a Divergence in Pathophysiology. *PLoS One*. 2014;9(6):e99495. doi: 10.1371/journal.pone.0099495.
59. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, Gong M, Waleed KB, Xia Y, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Serum C-Reactive Protein in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Fail Rev*. 2021;26(5):1141-50. doi: 10.1007/s10741-020-09927-x.
60. Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, Hajduga M, Bujok J, Pajótk C, et al. Various Aspects of Inflammation in Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(3):537-48. doi: 10.1007/s10741-019-09875-1.
61. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602. doi: 10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2.
62. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor-Alpha, in Patients with Moderate-to-Severe Heart Failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) Trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
63. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.

64. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(11):1728-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
65. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
66. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
67. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
68. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2314-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510774.
69. Berger M, MacNamara A, Ferreira JP, Kolkhof P, Voss S, Skubala A, et al. Finerenone Effects on Biomarkers: An Analysis from the FIGARO-DKD Trial. *Eur Heart J.* 2025;46(34):3382-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf316.
70. Aksit MZ, Arslan FD, Karakoyun I, Aydin C, Turgut E, Parildar H, et al. Galectin-3 Levels and Inflammatory Response in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Cytokine.* 2022;151:155793. doi: 10.1016/j.cyt.2022.155793.
71. Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, Symonds ME, Miraghajani M, Sheikh A, et al. Effect of Bariatric Surgery on the Circulating Level of Adiponectin, Chemerin, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Leptin, Resistin, and Visfatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2020;52(4):207-15. doi: 10.1055/a-1129-6785.
72. Lv F, Zhang J, Tao Y. Efficacy and Safety of Inorganic Nitrate/Nitrite Supplementary Therapy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1054666. doi: 10.3389/fcvm.2023.1054666.
73. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(15):1512-21. doi: 10.1001/jama.2020.15922.
74. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, Zile MR, Redfield MM, Burnett J Jr, et al. Effect of Praliciguat on Peak Rate of Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The CAPACITY HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(15):1522-31. doi: 10.1001/jama.2020.16641.
75. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons