

Folha resposta : Tema 1. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca.

a) O Tratamento da Insuficiência cardíaca com fusão de ações reduzida (ICFER) envolve a utilização de ~~quatro~~ quatro principais classes medicamentosas, que podem ser usadas isoladamente ou em associação. A utilização e ou escolha do melhor tratamento depende de fatores como: idade, tipo de insuficiência cardíaca, evolução da doença, risco e benefício do tratamento e outras comorbidades associadas. Os quatro pilares farmacológicos da ICFER envolvem

① Inibidores da enzima convertidora de angiotensina (IECA), sendo o captopril (uso SOS) e enalapril os principais da classe. A ECA (enzima convertidora de angiotensina) atua convertendo angiotensina I em angiotensina 2, que por sua vez se liga nos receptores AT1 (T₁). Essa ~~ativação~~ ligação envolve ativação da proteína G_q que ativa fosfolipase C e os segundos mensageiros IP₃ e DAG. O IP₃ está associado com a entrada de cálcio (Ca^{2+}) intracelular, que causa a contração cardíaca. O DAG está relacionado a um aumento de tecido fibrotico, via deposição de colágeno, além disso também estimula a inflamação, via citocinas pró-inflamatórias. A utilização dos inibidores da ECA ao inibir essa via, diminui força de contração, além de atuar no remodelamento cardíaco. Sendo potente, uma das primeiras escolhas no tratamento da insuficiência. Além disso, é importante destacar que os IECA's atuam também na via da ~~bradicinina~~ bradicinina, o que pode causar um aumento dessa peptídeo e ocasionar um dos principais efeitos adversos da classe, o aumento de tosse, que é dose dependente da dose. Nesse caso, deve-se fazer troca da classe por outra ~~classe~~ classe medicamentosa, como (a) a lisinapril, pertencente a classe dos inibidores da angiotensina 2. A utilização dos inibidores da ECA podem

se necessário serem utilizados em associação com o sacubitril. O sacubitril é um inibidor da neprililina, um peptidíio natrúritico.

② Beta bloqueador - como o propranolol. Essa classe atua (~~inibindo~~) como antagonista competitivo dos receptores β_1 -adrenérgicos, portanto eles não atuam inibindo a via de sinalização da proteína Gs, que por sua vez vai diminuir adenilato ciclase, diminuir AMPcíclico e diminuir a entrada de cálcio pelos canais de cálcio do tipo L, diminuindo assim a força de contração. Além disso é importante destacar que o uso de Beta bloqueadores pode causar uma dessensibilização (~~dessensibilização~~) nos receptores Beta adrenérgicos, no entanto, essa dessensibilização para com a interrupção do uso. É importante destacar que a dose dessa classe vai aumentando de acordo com a evolução da doença. Outro ponto importante é a não sensibilidade aos receptores Beta, podendo atuar como antagonistas dos receptores β_2 , no pulmão, o que afeta a não utilização dessa classe por pacientes asmáticos e/ou com outros problemas respiratórios, devido a (~~ter~~) possível broncoconstrição (~~desta~~) das estruturas do sistema respiratório. Além disso, o uso de anti-inflamatórios não esteróides devem ser evitados (~~evitados~~).

③ Antagonistas mineralocorticóides, sendo a principal a espironolactona. O seu mecanismo envolve a diminuição da produção de aldosterona, via inibição de receptores das células epiteliais do túbulo distal do néfron. Essa mecanismo envolve receptores nucleares e diminuição da transcrição gênica. Com a diminuição de aldosterona, o remodelamento cardíaco é prevenido, trazendo benefícios aos pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, essa classe atua como (~~ter~~) poupador de potássio, através do bloqueio do co-transportador Na^+K^+ . A espironolactona, mesmo atuando no final do néfron (túbulo contorcido distal) não tem efeito diurético significativo (menos de 5%), ela (~~atua~~) é

utilizada no manejo clínico de pacientes que fazem o uso de diuréticos de alça (Furosemida), principalmente. Para que não ocorra perda de potássio pela urina e desencadeie efeitos ~~adversos~~ ~~adversos~~ como acúmbias ~~de~~ e lou puzigos na insuficiência cardíaca, como arritmias, devido a perda de potássio no organismo.

④ Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (ISGLT2) - sendo a dapaglifozina a principal. Essa classe atua no eixo simpático comotico de sódio e glicose no túbulo proximal do rim. Atuam diminuindo a sobrecarga cardíaca, devido a diminuição do débito cardíaco, devido ao aumento da excreção de Na^+ (sódio) e, consequentemente glicose.

b) A dapaglifozina, principal fármaco da classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (ISGLT2) na (~~insufici~~) insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), (~~após~~ ~~des~~) não é a primeira escolha (~~de~~) farmacológica do tratamento, sendo as principais citadas na resposta de (~~letra a~~) questão, incluindo IECAs, Betabloqueadores e inibida mineralocorticóide. A dapaglifozina é utilizada como escolha quando não é indicado o uso de (~~meccanismo~~) medicamento que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona e lou no sistema nervoso simpático. Portanto, os ISGLT2, atuam no tratamento de insuficiência cardíaca de forma suficiente ao conseguir diminuir o débito cardíaco e, consequentemente a fração de ejeção cardíaca. É utilizado, assim como outros diuréticos, (~~como um bom~~) no congelão, um importante ponto crítico de dano. Diminuindo o congelão. Além disso, é importante destacar que ao diminuir a glicose (~~o fármaco~~) na excreção renal, o fármaco promove uma eute cetogênese, o que promove benefícios aos cardiomiócitos.

C) Os tratamentos farmacológicos envolvem o tipo de insuficiência cardíaca em que são diferenciadas e diagnosticadas de acordo com o fluxo de ejeção do ventrículo esquerdo. Na insuficiência cardíaca com fluxo de ejeção preservada (IFP) (ICFEP), o tratamento farmacológico envolve monoterapia inicialmente, podendo ser utilizados os inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) ~~ou~~, antagonista de angiotensina 2 (como o losarteno), ou a espironolactona (~~sem preocupação de potássio~~). O objetivo desse tratamento é ~~manter o~~ impedir e/ou retardar a evolução da doença e manter a integridade funcional. Outra ~~quando o fluxo de ejeção está reduzida~~ escolha farmacológica é a utilização de nitroglicerina, que vai atuar na IF, no nó sino atrial, mas não atua na contratilidade.

Quando a insuficiência cardíaca apresenta fluxo de ejeção reduzida ou fortemente reduzida, o indivíduo inicia a politerapia. Devido ao risco de congestão nessas duas situações e em casos que o paciente apresenta edema, principalmente nos membros inferiores, e cansaço significativo, o uso de diuréticos deve ser iniciado.

Diuréticos como a hidroclorotiazida (~~ou~~) é o primeiro escolha, atua em cerca de 10-15% no diurese. O seu mecanismo envolve inibição do cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ do túbulo contorcido proximal, fazendo com que ocorra aumento da eliminação desses íons e de água pelo urino.

Esse aumento faz com que o débito cardíaco (~~de~~) diminua, diminuindo assim a sobrecarga cardíaca.

Outro diurético utilizado é a furosemida, que atua no alça de Henle, inibindo o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$.

Aumentando a eliminação de água e esses íons em cerca de 25%. É um diurético potente utilizado em casos que o paciente apresenta congestão e/ou edema (~~melhorando assim~~).

Deve-se destacar o uso de espironolactona quando o paciente faz uso de diuréticos. Nesse caso, além de atuar no remodelamento cardíaco, na preservação funcional, atua

como poupador de potássio, evitando o desequilíbrio de sódio no organismo ~~(e do sódio)~~, consequentemente o surgimento de arritmias e câimbras. Sisto que a ~~(hipopotassemia)~~ diminuição de potássio causa um desequilíbrio nos níveis de cálcio intracelular, o que aumenta a despolarização e a contração muscular descontrolada e irregular.

Além disso nitratos e hidralazina são drogas farmacológicas de acordo com a evolução de dano.

Por fim, deve-se destacar o uso de digoxina, principalmente em pacientes que apresentam fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida com agravamentos, como diminuição considerável de frequência cardíaca. A digoxina é inotrópica. O seu mecanismo envolve a inibição da bomba de Na^+/K^+ ATPase nos cardiomiócitos. Portanto, a célula fica com mais Na^+ (sódio) ~~(dentro)~~ intracelular e, consequentemente ocorre acúmulo de cálcio (Ca^{2+}) intracelular, o que gera uma despolarização e contração muscular cardíaca. Um entanto, o uso de digoxina é recomendado para situações mais graves de insuficiência (Além disso), principalmente devido a sua ~~(alta)~~ toxicidade, mesmo em doses terapêuticas.

Portanto, a insuficiência cardíaca envolve um complexo mecanismo fisiopatológico, que está relacionado a níveis de gravidade de acordo com sintomas, sinais e diagnósticos clínicos. O manejo envolve monoterapia inicial, dependendo de condicão clínica do indivíduo, que vai evoluindo para a politerapia. O principal objetivo é a estabilidade hemodinâmica do paciente e a sua qualidade de vida.