

## Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca

a) A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição que ocorre quando o coração se torna insuficiente para bombear sangue para todo o corpo e assim suprir as necessidades metabólicas dos sistemas. É uma doença com alta taxa de morbimortalidade e que necessita ser bem diagnosticada e tratada, uma vez que as doenças cardiovasculares são as que mais matam pessoas em todo o mundo, segundo a OMS. Essa incapacidade de suprir a demanda metabólica do organismo desencadeada pela falta do bombeamento cardíaco pode ocorrer por insuficiência sistólica, que ocorre pela falta contratil do coração devido a uma condição de hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), com deposição de fibras ocasionando fibrose do VE, levando ao enrijecimento do coração e falta de capacidade contratil. Essa fibrose cardíaca também afeta a capacidade de relaxamento do VE, fazendo com que o coração não consiga relaxar o suficiente para se encher de sangue e depois ejetar, ocasionando uma insuficiência diastólica. Em ambos os casos, os sintomas desenvolvidos pelos pacientes incluem edema periférico e pulmonar, dispnéia, redução do tolerância aos esforços/exercícios. Esses sintomas podem ou não ser percebidos, ou ainda percebidos em diferentes intensidades, por se tratar de uma doença progressiva, e pode chegar a um ponto de não haver recursos farmacológicos mais disponíveis para garantir qualidade de vida do paciente. Diante da severidade do doença e de natureza progressiva de seus sintomas, duas classificações estão clinicamente disponíveis para diagnosticar e acompanhar a evolução dos pacientes. Uma é de NYHA que classifica em: classe I (altos níveis, porém sem sintomas

clínicos), classe II (sintomas em grandes esforços), classe III (sintomas em atividades (esforços) (ou) de médio a alto esforço) e classe IV (sintomas em atividades que exigem mínimos esforços). Também umas e das classificações de AHA/ACC que preconiza: estágio A (alto risco para IC e sem sintomas), estágio B (alteração estrutural e sem sintomas), estágio C (sintomas aos esforços) e estágio D (sintomas em repouso). Segundo (a) o quadro clínico do paciente nos diferentes estágios, deve-se ter condutas terapêuticas diferentes, envolvendo mais ou menos fármacos no tratamento.

A insuficiência cardíaca com redução de ejeção reduzida (ICFEr) é uma condição que ocorre quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é menor que 50%. Essa condição, até a década de 80, era tratada visando aumentar, diretamente a força contratil do coração, usando fármacos inotrópicos positivos, como os glicosídeos cardíacos, como primeira opção terapêutica. No entanto, embora o coração possa aumentar transitariamente a força contratil, isso não era capaz de diminuir a alta taxa de mortalidade do doente. Dessa forma, no atualidade, os fármacos mais utilizados para tratar tal condição, visam reduzir a ativação neuro-humoral intrínseca a ICFEr, o que só foi possível após maiores conhecimentos sobre a fisiopatologia da IC. Com base nessa fisiopatologia, sabemos que a redução do débito cardíaco ocasionado pela falência do coração como bomba, gera uma tentativa fisiológica de aumentar a força contratil e o suprimento de sangue aos sistemas, com aumento da atividade simpática que, diante do aumento da liberação de noradrenalina, por ativar receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos ocasionará vasoconstrição e por ativar receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos no coração, ocasionará aumento da frequência cardíaca e da força

de contração do coração. Também ocorrerá queda do perfusão renal diante do baixo débito cardíaco presente no ICFe, o que ativará o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na intenção de ocorrer vasoconstrição (efeito ativo) pelo aumento de angiotensina II (Ang II) ativando seu receptor AT<sub>1</sub>, além de aumento de aldosterona desencadeando retenção de Na<sup>+</sup> e água e aumento no volume e hipertrofia do VE. A intenção fisiológica desse ativação neuro-humoral é permitir aumento do débito cardíaco neste condições que tal patar está baixo, no entanto, esse ativação neuro-humoral crônica e sustentada promove ainda mais danos aos órgãos - alto de IC, que incluem coração, vaso e rim, promovendo ainda mais hipertrofia cardíaca, redução de ~~(completa)~~ complacência vascular e retenção de líquidos ao organismo, que aumenta a pré-carga e força ainda mais o coração a aumentar sua atividade.

Paralelo no mecanismo fisiopatológicos do ICFe, temos 4 pilares farmacológicos, considerados de maior relevância clínico e com maior redução do mortalidade:

1) Inibidores da Enzima Conversora de angiotensina (IECA) → Em situações com redução do fluxo de sangue para o rim, pela redução de taxa de filtração glomerular e líquidos tubulares pelo túbulo distal, a mócula densa libera renina, uma enzima capaz de ~~clivar a angiotensina I inativa em angiotensina II (Ang II)~~ ~~em partículas capazes de se ligar e ativar dois tipos de~~ ~~receptores~~ clivar o angiotensinogênio em angiotensina I (inativa). Após esse passo, uma enzima conhecida como enzima conversora de angiotensina (ECA) cliva a angiotensina I em angiotensina II (Ang II). O alvo farmacológico dos inibidores da enzima conversora de angiotensina

é justamente esse enzima ECA, promovendo redução de formação de Ang II. Esse enzima também é capaz de degradar substâncias vasodilatadoras, como a bradicinina. Reduzindo a formação de Ang II, reduzimos a sua atuação em seus receptores AT1, que promoveria fibrose, lipotúmia cardíaca, vasoconstrição, aumento de aldosterona com retenção de sódio e água. Também promovemos vasodilatação, tanto por não degradarmos a bradicinina vasodilatadora, quanto por desviarmos o eixo SRAA com maior formação de Angiotensina 1-7 e ativação de receptores M2, que promove efeito vasodilatador. Também atua efeito simpático com IECA. Um exemplo de fármaco desse classe é o enalapril, um pró-fármaco que após metabolismo se transforma em sua forma ativa enalaprilato. Esse (medic) classe farmacológica é um pilar no tratamento de IC FE.

## 2) Bloqueadores dos Receptores AT1 (BRA) de Angiotensina II

Esse classe, que tem como exemplos a valsartana, promove bloqueio dos receptores AT1 de Ang II, impedindo a ativação desse receptor e assim bloqueando o efeito lipotúmia no VE, pró-fibrótico cardíaco, retenção de volume pela ação de aldosterona e de próprio Ang II em favor sódio para o organismo, atenuando da atividade simpática, que seriam desencadeadas pela estimulação de Ang II em seu receptor AT1. Vale ressaltar que os BRAs não visam reduzir a formação de Ang II como os IECA, mas sim impedir a sua ação, independente de via de formação de Ang II ativada. Isso difere dos IECA pelo fato de que os IECA bloqueavam uma das vias de formação de Ang II, que é a clássica e principal, e que envolve a conversão da Ang I (~~em~~) em Ang II pela ECA. Mas sabemos que outras vias, independente da ECA, podem promover a formação de Ang II, como das ecatensinas e quimosis, e que não serão bloqueados pelos IECA.

mas que, mesmo permeada a Ang II, pelo ação dos BRAs, ~~esses efeitos~~ seus efeitos não ocorrem, uma vez que o bloqueio se dá diretamente no receptor AT<sub>1</sub>. Por outro lado, com uso de BRA não ocorrerá o efeito vasodilatador promovido ~~que~~ (ativo) (m) pelo maior ativação do receptor Mas pelo Angiotensina 1-7, uma vez que a via principal de formação da Ang II não estará bloqueada, o que levaria ao devido de ~~de~~ formação aumentada de Angiotensina 1-7 e ativação do receptor Mas. Também não será aumentada a concentração de bradicinina vasodilatadora, perdendo esse efeito protetor, mas que pouco ser o responsável também pelo principal efeito colateral dos IEA, a tosse, podendo com que pacientes que não toleram o tratamento com IEA possam se beneficiar com os BRA. Vale mais uma ressalva: não há indicação para a combinação IEA + BRA para o tratamento do paciente, uma vez que atuam de forma similar e a junção de ambos não melhoram os resultados clínicos, somente aumenta a probabilidade de efeitos adversos como a lipoproteínaemia, devido a ambos reduzirem a ação da aldosterona. Tanto IEA quanto BRA possuem a mesma evidência de eficácia clínica em pacientes com IC FEV.

É importante ressaltar uma nova e interessante associação farmacológica que os BRAs tem sido comercializados, que é com inibidores de neprilisina. Esse enzima neprilisina é responsável por degradar substâncias neuroendócrinas e vasodilatadoras, como ANP (peptídeo natriurético atrial), BNP (peptídeo natriurético tipo B) e bradicinina (vasodilatador). Um exemplo de inibidor de neprilisina é o sacubitril que, para tratamento da IC, só deve ser utilizado em associação ao BRA.

3) Beta-bloqueadores → como exemplo temos o atenolol, também capaz de bloquear os receptores  $\beta$ -adrenérgicos ativados naturalmente pela noradrenalina.

nalino e adrenalina e que, quando ativados, promovem estimulação cardíaca com aumento da frequência cardíaca e da força de contração, além de também estimular a formação de Ang II por aumento da renina. Portanto, o uso de beta-bloqueadores promove efeito inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativo, além de reduzir a ativação do SRAA, com menor formação de Ang II e aldosterona. A noradrenalina, assim como a Ang II, é conhecida pelos seus efeitos pró-fibróticos e lipotrópicos no VE, portanto sua redução (seja de que) com uso de beta-bloqueadores são de grande importância no tratamento do ICFE. Sabe-se que temos dois importantes receptores beta-adrenérgicos, o  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , sendo os efeitos benéficos para o tratamento do ICFE desencadeados pelo bloqueio  $\beta_1$ -adrenérgico, enquanto o bloqueio  $\beta_2$ -adrenérgico não terá importância terapêutica, e só contribuirá para efeitos colaterais, como a broncoconstrição. Dessa forma, a escolha terapêutica nesse caso se dá (para) preferencialmente aos  $\beta_1$ -bloqueadores seletivos.

Acreditava-se, inicialmente, que utilizar um fármaco com efeito inotrópico negativo para um paciente com baixo débito cardíaco poderia piorar os sintomas e aumentar a mortalidade. Hoje sabe-se que isso não é verdade, que deve-se sim iniciar e tratar em baixas doses (~~se aumentam~~) em pacientes estáveis e compensados e ir aumentando a dose aos poucos. Não ocorrerá redução do fluxo de ejeção devido aos pacientes com ICFE já estarem em um platô de atividade e que o uso de beta-bloqueadores, pelo fato de aumentarem o tempo de diástole, permitem que o coração tenha mais tempo para se encher de sangue e assim melhorar a força de ejeção do VE, após cerca de 4 a 6 meses de uso contínuo.

4) Antagonista dos Receptores Mineralocorticóides  
 Como exemplos deste grupo farmacológico temos o fármaco espironolactona. Os receptores mineralocorticóides estão presentes no citoplasma dos células principais do final do túbulo distal e ducto coletor. Eles são ativados pelo hormônio aldosterona, que quando se ligam a esses receptores no citoplasma, formam um dímero que se dirige ao núcleo desses células e altera a transcrição e posterior tradução, com aumento de transportadores epiteliais de sódio (ENAC) na membrana apical desses células e também de bombas de sódio e potássio na membrana basolateral. Ou seja, ocorre maior formação de proteínas transportadoras de sódio inseridos nos células principais no final do túbulo distal e ducto coletor. Dessa forma, é possível promover maior reabsorção de sódio, o que cria um gradiente eletroquímico negativo no lúmen tubular e inativa a secreção de íons  $H^+$  e  $K^+$ , promovendo então reabsorção de sódio, que por osmose, permite também maior reabsorção de água, ao passo que secreta íons  $K^+$  e  $H^+$ . O ~~uso~~ uso de antagonistas dos receptores mineralocorticóides impede a ação de aldosterona, reduzindo a retenção de volume, a pré-carga. Embora os locais de atuação ~~da aldosterona~~ dos antagonistas da aldosterona não sejam tão significativos para promover a retenção de sódio e água, uma vez que mais de 90% do sódio é reabsorvido antes de chegar ao final do túbulo distal e ducto coletor, impedir os efeitos da aldosterona vai muito além de seu efeito natriurético. A aldosterona também apresenta efeito pró-fibrótico cardíaco importante, além de ter efeito estimulador do sistema simpático, promover disfunção dos barorreceptores. Portanto, inibir a atividade da aldosterona também é um dos pilares no tratamento do ICFe.

b) O cotransportador sódio-glicose (SGLT) é um transportador presente no túbulo proximal renal que ~~depende inicialmente de~~ promove reabsorção de sódio e glicose do túbulo proximal de volta ao sangue dos capilares peritubulares. O primeiro segmento do túbulo proximal (S1) é responsável por 80 a 90% da reabsorção de glicose através do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2) e <sup>que</sup> é o alvo farmacológico da classe farmacológica inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) que tem como exemplo a dapagliflozina. Esta classe foi formulada inicialmente introduzida para tratar pacientes portadores de diabetes tipo 2, pois promove glicosúria com redução de glicemia. No entanto, ao impedir a reabsorção de glicose, não ocorre um dos gradientes osmóticos que promoveria a reabsorção de água, promovendo assim redução de retenção de líquidos para o organismo. Na ICFeR, devido a sua fisiopatologia de ativação simpática e do SRAA, ocorre maior retenção de líquidos no organismo, aumentando a pré-carga e sobrecarregando a atividade cardíaca que já se encontra deficiente, o que leva, muitas vezes, ao desenvolvimento de edema periférico e pulmonar, com piora do sintoma de dispnéia e da qualidade de vida. Desta forma, o uso de iSGLT2 pode ser mais uma opção terapêutica para uso em associação ao tratamento clássico do ICFeR, com o uso de IECA, BRA,  $\beta$ -bloqueador e antagonista dos receptores de mineralocorticóides.

C) A insuficiência cardíaca com preservação de ejeção reduzida (ICFER) se caracteriza por não atingir 50% de ejeção do VE, o que desencadeia uma ativação neuro-humoral na tentativa de aumentar o débito cardíaco, com aumento da atividade simpática, desencadeando a ativação dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos e vasoconstricção que promove aumento da pós-carga e também ativação de receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos no coração com efeito inotrópico, cronotrópico e dromotrópico positivo. Também ocorre superativação do SRAA, com efeito vasoconstritor, pró-fibrilatório e hipertênico mediado pelo angII e também pela aldosterona. Essa resposta neuro-humoral ocorre na tentativa de manter o débito cardíaco adequado para os sistemas, (~~isto~~) demonstrando uma incapacidade sistólica do coração em bombear sangue ou uma incapacidade diastólica do coração em se encher de sangue de maneira adequada para posterior ejeção, ou uma incapacidade sistólica e diastólica. Para o tratamento, visamos fármacos que bloqueiem essa ativação neuro-humoral, seja reduzindo a (~~de~~) atividade simpática, com uso de  $\beta$ -bloqueadores, ou reduzindo a atividade do SRAA, com uso de IECA, BRA ou antagonistas dos receptores minerais corticóides. No entanto, existem pacientes que desenvolvem <sup>clínico</sup> sintomas compatíveis com IC com alteração estrutural cardíaca, mas que mantêm a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior ou igual a 50%, demonstrando o quadro de Insuficiência cardíaca com preservação de ejeção (ICFER) que demonstram maior incapacidade em relaxar o VE do que em contraí-lo. Quase sempre essa condição não responde de maneira satisfatória ao tratamento básico da ICFER com uso de IECA, BRA,  $\beta$ -bloqueador e antagonista de receptor mineral corticóide. Essa condição está atrelada a doenças de base que podem desenvolver

esse quadro, como a hipertensão e diabetes. Neste caso, o tratamento mais acertado se baseia em exercícios físicos, demonstrando maior redução de mortalidade do que o próprio tratamento medicamentoso clássico do IC FEp, além de ser necessário tratar a doença de base que está promovendo a alteração cardíaca, como fármacos (antitênicos) antipertensivos para pacientes hipertensos e hipoglicemiantes para pacientes diabéticos. O tratamento clássico do IC FEp é capaz de trazer alguns benefícios, no entanto não é capaz de reduzir a mortalidade de maneira eficaz, como ocorre no IC FEp, por isso sua utilização não é o alvo mais importante para pacientes com IC FEp.

A insuficiência cardíaca com redução de ejeção é frequentemente reduzida e caracteriza-se em pacientes com sintomas de IC e FEVE próximo a 50% (normal) porém um pouco inferior, e seu tratamento visa ~~reduzir~~ aumentar o relaxamento cardíaco. Assim como no IC FEp, deve-se estimular o exercício físico, porém, pode ser necessário tratamento medicamentoso que visem melhorar relaxamento cardíaco e a redução de ejeção, com uso de  $\beta$ -bloqueadores, em alguns casos. Ou seja, o tratamento do IC FEp se estabelece entre os fármacos clássicos usados no IC FEp, mas também visando o exercício físico e o tratamento da doença de base que desencadeou as alterações cardíacas, como ocorre no IC FEp.