

1- (A) O quarteto é composto pelos seguintes classes:

1- Inibidores da enzima conversora de angiotensina

2- Betalqueolantes

3- Mineralocorticóides

4- Inibidor do cotransportador de sódio/glicose 2

→ A insuficiência cardíaca é uma doença caracterizada pelo envelhecimento de diversas alterações fisiológicas que ocorrem no mal funcionamento da esquerda como bomba. Dentre essas alterações temos:

- Sinalização neuronal: Ação do sistema nervoso simpático

- Sinalização humoral: Ação de sinalizadores capazes de aumentar retenção hídrica e estimular remodelamento cardíaco

→ Essas 4 classes estudadas anteriormente estão intimamente ligadas a fisiopatologia da insuficiência cardíaca

① A ECA é responsável por converter Angiotensina I em Angiotensina II, a angio II apresenta diversas ações, entre elas por exemplo:

No coração: Sinalização de remodelamento cardíaco e proliferação celular, produção ~~de vaso~~ de catecolaminas - alterando contratilidade

No vaso: Vasoconstrição,

No rim: Estimula aldosterona, sinaliza retenção hídrossalina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) tem como principal ação agir nesses sistemas regulatórios, seu principal representante é o Enalapril.

~~Os IECA são responsáveis por diminuir retenção hídrossalina (de forma direta) e diminuir (hipertensão arterial)~~

Os IECA são responsáveis por diminuir a hipertensão arterial, diminuir a sinalização de proliferação celular e diminuir alterações ~~hídricas~~ que ocorrem em alterações hídricas/ex-limicas. Esse mecanismo auxilia na diminuição de pré e pós carga, sobrecompensando mesmo a esquerda. Captopril também é um dos principais fármacos da classe.

② Os beta bloqueadores são uma alternativa para a regulação da sinalização aumentada do Sistema Nervoso Simpático, que é responsável por alterar a contração vascular e cardíaca. O carvedilol é o principal fármaco da classe, sendo amplamente utilizado por sua modulação em β receptores, levando a controle de contração cardíaca, ação (menos proeminente) em receptores α , diminuindo vasoconstrição, e consequentemente regulando hipertensão arterial, acarretando em diminuição de pré-carga, regulando o aumento da demanda dos células cardíacas.

③ Os mineralocorticoides/mineralocorticóides são responsáveis por agir em receptores de aldosterona (antagonistas da aldosterona), a aldosterona é responsável por aumento a reabsorção de ^(potássio / K^+) sódio e água, levando em que o paciente tenha aumento de volume, essa alteração volumétrica sobrecarrega ainda mais o coração deficiente, ~~(produzindo)~~ o aumento da pós-carga ~~(produzindo)~~ leva a efusão pulmonar, piorando o quadro do paciente insuficiente. Essa classe de fármacos auxilia nesse mecanismo, diminuindo a demanda ~~(excessiva)~~ excessiva pelos cardiomiócitos. O principal fármaco dessa classe é a Espironolactona, ela é responsável por diminuir reabsorção hídrica e prevenção de fibrose.

④ Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose são uma classe medicamentosa relativamente "nova" em mercado. Pensados inicialmente para o auxílio no controle da glicemia sistêmica, ele apresentou bons resultados clínicos diminuindo a mortalidade em pacientes cardiopatas e nefropatas. Seu principal mecanismo de ação é a inibição da reabsorção de sódio e glicose, acarretando em auxílio no controle da volume, diminuindo a pós-carga, acarretando em menor demanda aos cardiomiócitos deficientes. O principal fármaco dessa classe é o Dapagliflozina (Forxiga - nome comercial).

③ O $\text{Na}^+/\text{SGLT2}$ é responsável por diminuir a reabsorção de Na^+ e glicose, ocorrendo consequentemente uma diminuição da volemia desse paciente, diminuição volemica leva a diminuição de pós carga, essa diminuição leva a menor volume e carga de ao coração, consequentemente demandando menos energia/força do cardiomiócito. Além disso, em casos de pacientes com presença de resistência insulínica apresenta também aumento de glicose plasmática, essa glicose em excesso pode levar aumento de viscosidade sanguínea, a regulação da $\text{Na}^+/\text{SGLT2}$ glicose previne esse fator.

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam comorbidades associadas a doença, essas comorbidades podem estar associadas ou não ao aumento de glicose, mas estão associadas a perda de função de tecidos cruciais (cardiomiócitos e nefrons).

Resumo de mecanismos da insuficiência cardíaca

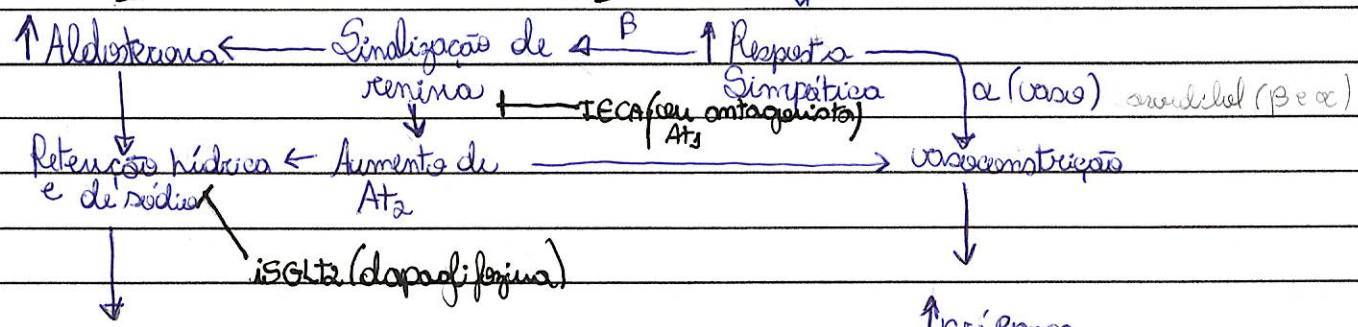
Cardiomiopatia disfuncional

Redução da P.A. (pressão arterial)

Convidal
Betabloqueadores

Regulação por barorreceptores

Epivarmolactona



↑ volume de líquido intersticial

↑ pré-carga

↑ pré-carga

↑ demanda energética e O₂

legenda: ⊥ (bloqueio)

IECA - Enalapril
Antagonista AT₂ - Losartana

Agravamento da doença

Alteração na força de contração que leva a alteração da fração de ejeção

Ⓒ ICFE_{fr} - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: Caracterizada por diminuição na fração de ejeção maior ou igual a 40%, remodelamento cardíaco e alteração na força de contração.

ICFEL_p - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: caracterizada por uma aparente alteração na fração de ejeção, mas possui características de alteração de força de contração cardíaca.

ICFEL_r - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida: caracterizada por alteração na força de contração e fração de ejeção diminuída, mas menores do que a ICFE.

A insuficiência cardíaca acontece a partir de mecanismos regulatórios que acontecem em aumento na demanda de cardiomiócitos, levando a disfunção. O aumento da pressão arterial recorrente leva a sinalização aumentada de resposta neuroendócrina, sinalização essa responsável por:

1- Realizar vasoconstrição, essa vasoconstrição ocorre em aumento de pré-carga, exigindo que o coração contraia mais forte para impulsionar esse sangue aos tecidos, esse aumento de força exerce demanda de mais gasto energético dos cardiomiócitos, aumentando demanda de oxigênio tecidual. Além de aumento da força de contração, podemos ter diminuição nos tempos de relaxamento cardíaco, ocorrendo em contrações cardíacas ocorrendo em menor espaço de tempo, essa reação pode gerar um aparecimento de arritmias.

Alterações de pressão podem levar a sinalização do sistema renina-angiotensina-aldosterona, esse sistema está diretamente relacionado a sinalização de proliferação celular, aumento de matriz ~~em~~ intra e extracelular e também é responsável por alterar o controle hídrico, ocorrendo em aumento de retenção hídrica. Esse aumento de volume pode ocorrer em acúmulo de líquido intersticial e consequentemente aumento de volume sanguíneo retornando ao coração, levando ao aumento de pós-carga. O aumento de volume irá demandar dos cardiomiócitos uma força de contração maior que o seu limiar fisiológico, demandando mais gasto metabólico, inicialmente as células conseguem suprir a necessidade de aumento da força, mas com o passar do tempo - associado as sinalizações de proliferação e remodelamento tecidual - as células cardíacas sofrem remodelamento, aumentando seu tamanho para suprir a alta demanda energética,

mas esse aumento de tombo leva a perda de contratilidade (coração fica mais rígido com o passar do tempo) ocorrendo sua incapacidade de ejetar o volume de sangue total que chega ao coração (diminuída fração de ejeção) e levando a hipertrofia cardíaca.

→ A ICFE_p é uma representação do início das alterações cardíacas a partir de alterações de pré-carga, sendo caracterizada pela presença da elevação de pressão arterial persistente e aparecimento de arritmias. Seu tratamento está intimamente ligado ao tratamento das comorbidades do paciente (hipertensão, sobrepeso, diabetes) já que essas comorbidades levam aos mecanismos compensatórios, também pode ser utilizado com antihipertensivos como primeira escolha (IECA ou antagonista A₂)

→ A ICFE_m é caracterizada pelas alterações cardíacas de pré e pós-carga, sendo caracterizada pela presença de arritmias e diminuição ~~da~~ ^{da} fração de ejeção, ou seja, há descontrole edêmico, o sangue total que chega ao coração não é totalmente ejetado. Nesse caso, além de manter o tratamento das possíveis comorbidades do paciente, também será necessário regular a volúmia desse paciente, sendo recomendada a adição de fármacos diuréticos (diuréticos de alça são de primeira escolha). Para a regulação de arritmias são necessárias fármacos que alterem força de contração (digitálicos) e/ou ~~regulem frequência de contração~~ ^{regulem frequência de contração} β-adrenergicos. Mantendo a classe de antihipertensivos.

→ A ICFE_a é representada por um estágio mais avançado da doença, aqui há alteração de pré-carga e pós-carga, fruto do remodelamento cardíaco. Sendo a fração de ejeção diminuída devido ao remodelamento cardíaco (hipertrofia). O tratamento se mantém em controlar comorbidades do paciente, além de serem utilizados ao menos 4 classes de medicamentos para o auxílio na regulação dos mecanismos envolvidos, sendo esses os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ou antagonistas A₂), β-bloqueadores, mineralocorticoides e inibidores do transportador de sódio-glicose 2. Em casos específicos ^{de} pode-se associar outros diuréticos e ou moduladores de contração.