

## Tratamento Farmacológico da insuficiência cardíaca

a) O nosso organismo responde à alterações no volume sanguíneo e na pressão arterial ativando mecanismos compensatórios para restabelecer a homeostase. Receptores localizados nas <sup>do coração</sup> átrios e barorreceptores localizados nas artérias percebem essas alterações e ativam esses mecanismos envolvendo vários sistemas. O sistema circulatório, por exemplo, em alterações que provocam diminuição do volume sanguíneo e da pressão arterial, vai promover vasoconstrição a fim de aumentar a volêmia e assim a pressão arterial. Pode ocorrer nessa situação uma modificação comportamental, ativando centros da sede que provocam um aumento da ingestão de  $H_2O$  e assim aumento da volêmia. Nos rins, o mecanismo baseia na reabsorção de  $Na^+$  e  $H_2O$  para aumentar a volêmia e também assim aumentar a pressão arterial. Por outro lado, num aumento da volêmia e da pressão arterial, o mecanismo ocorre de maneira oposta. Esses mesmos receptores vão induzir o sistema circulatório a promover vasodilatação, a fim de diminuir a resistência periférica e diminuir a pressão arterial. Nos rins serão ativados mecanismos que culminarão numa maior excreção de  $Na^+$  e  $H_2O$ , que contribuirá para uma redução da volêmia e da pressão arterial.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é o principal mecanismo de regulação da volêmia e da pressão arterial. Ele é ativado principalmente quando há uma queda no volume sanguíneo. Nos rins, especialmente nas células justa glomerulares existem células que funcionam como sensores e elas percebem alterações no volume sanguíneo e queda da pressão arterial (PA), liberando renina. O sistema nervoso simpático também em situações de  $\downarrow$  volêmia e  $\downarrow$  PA, vai liberar neurotransmissores que se ligam em receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos rins e promovem a liberação de renina. Ainda temos a mácula densa, localizada na ~~tubulot~~ na região do túbulo renal que percebe a quantidade de  $Na^+$  e o volume do filtrado que passa. Caso a quantidade de  $Na^+$  e  $H_2O$  estejam em quantidades reduzidas, ela ativa a liberação de renina. A renina é o início da cascata de evento do SRAA quando ativada. A renina é responsável por converter o angiotensinogênio produzido no fígado em Angio-

Insulina I que pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) vai converter Angiotensina I em Angiotensina II, que é responsável por diversos efeitos hidrodinâmicos. A Angiotensina II pode induzir (vaso) diretamente vasoconstrição periférica, aumentando a PA. Ela também pode agir em receptores AT<sub>1</sub> localizados na glândula adrenal e estimular a liberação de aldosterona e em receptores AT<sub>1</sub> na hipófise e liberar vasopressina (ADH). A aldosterona nos rins vai aumentar a expressão de canais ENaC, aumentando a reabsorção de Na<sup>+</sup> e com isso ↑ a PA. Enquanto a vasopressina nos rins ao se ligar em receptores V<sub>2</sub> estimula a inserção de aquaporinas para aumentar a reabsorção de H<sub>2</sub>O. Todos esses mecanismos são ativados como intuito de ↑ a volúmia e ↑ a PA.

### Inibidores de ECA e Bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub>

Os inibidores de ECA constituem uma das bases para o tratamento da insuficiência cardíaca. Eles atuam inibindo a enzima conversora de angiotensina (ECA) e com isso bloqueiam toda a ativação da cascata que atua no ↑ da PA e da volúmia. Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam resistência periférica e quase sempre aumento da pós-carga. Ao reduzir a pressão arterial, isso alivia a sobrecarga e trabalho do coração em ejetar o sangue para o corpo. Dentre os inibidores de ECA temos o captopril, enalapril. No entanto, esses fármacos podem apresentar efeitos adversos, pois a enzima ECA não é responsável somente pela conversão de Angt I em Angiotensina II, ela atua na degradação da bradicinina, potente vaso dilatador. Com o inibir ECA, isso possibilita o acúmulo da bradicinina nos tecidos especialmente pulmão e vasos sanguíneos, o que pode levar a tosse seca persistente e vasodilatação, respectivamente. Em muitos casos, a vasodilatação pode causar angioedema. Por isso, nesses casos a terapia pode ser substituída pelos bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRAs). Ao bloquearem esse receptor, a angiotensina II não consegue exercer seus efeitos de estimular liberação de aldosterona e vasopressina, o que contribui para diminuição da volúmia e da pressão arterial.

### Diuréticos de alcaptilazidicos

Os rins desempenham papel fundamental na regulação, no equilíbrio hidrodinâmico mantendo os níveis do volume sanguíneo e da PA

No ramo ascendente espesso da alça de Henle, existem canais que atuam na reabsorção de sais, sendo esse trajeto impermeável a  $H_2O$ . Por isso, a medida o fluido  $\uparrow$  vai subindo pelo segmento ele vai se tornando mais diluído, ao mesmo tempo que a medula renal se torna mais concentrada, mecanismo justamente favorável para concentração urinária. A reabsorção de sais nesse trajeto ocorre pelos canais NKCC, que é justamente o canal onde os fármacos diuréticos de alça como a FUROSEMIDA, vão agir. Por esses canais <sup>transportadores</sup> entram  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e  $K^+$  e esse canal funciona graças a bomba de  $Na^+K^+ATPase$  que se encontra ao lado oposto da membrana para o interstício. Essa bomba cria o gradiente favorável para entrada de  $Na^+$  para que ele seja absorvido para a circulação. O  $K^+$  que entra pelo transportador e o  $K^+$  que entra pela bomba de  $Na^+K^+ATPase$  não permanece todo na célula, parte dele sai da célula pelo transportador ROMK. É quando ele se concentra na célula ele cria um gradiente de concentração que favorece a reabsorção de ions  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  por via para-celular. Quando os diuréticos de alça são utilizados eles bloqueiam esse transportador e com isso a reabsorção dos sais ( $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) não ocorre. Esses sais se acumulam no lúmen e são excretados na urina. Como a  $H_2O$  acompanha o  $Na^+$  por osmose, ocorre a queda da diurese uma natriurese que contribui na diminuição da volúmia e da pressão arterial. Ao inibir o transportador NKCC a bomba de  $Na^+K^+ATPase$  também é inibida.

No túbulo contorcido distal existem também canais que favorecem a reabsorção de sais e assim poder  $\uparrow$  volúmia e PA. Nesse segmento os transportadores NCC atuam reabsorvendo  $Na^+Cl^-$ , às custas também do funcionamento da bomba de  $Na^+K^+ATPase$ . Esse aumento de  $NaCl$  provoca  $\uparrow$  da PA. Os diuréticos tiazídicos como o (~~Atedipina~~) Indapamida e clortalidona atuam bloqueando o canal NCC e  $\downarrow$  reabsorção de  $NaCl$ , levando a diminuição da volúmia e da PA. Nesse mecanismo seguinte também atua um cotransportador  $Na^+Ca^{2+}$  que envia  $Na^+$   $\uparrow$  dentro da célula já que no meio há uma redução de  $Na^+$  e por cada molécula de  $Na^+$  que sai do sangue  $\uparrow$  célula de túbulo 3 moléculas de  $Ca^{2+}$  voltam para a circulação. Pode causar hipercalcemia. Esse excesso de cálcio pode levar a quadros de taquicardia. Outros diuréticos, como os de alça, no caso particular a furosemida, além de pode causar hipocalcemia

pelo  $\uparrow$  da excreção de potássio, poder provocar ototoxicidade, uma vez que os transportadores NKCC também estão em regiões do ouvido interno o que pode levar a zombidos, vertigem e até perda da audição.

### Beta-bloqueadores

Para o tratamento da insuficiência cardíaca podem ser utilizados os beta-bloqueadores. No coração existem receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  que quando ativados pelas catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) estimulam aumento na frequência cardíaca e força de contração.

Esses receptores estão acoplados a proteínas Gs (proteína estimulatória). Quando ativados eles mudam sua conformação e interagem com a proteína Gs que ativa uma enzima (adenilciclase) que converte o ATP em AMPc. O  $\uparrow$  de AMPc ativa PKA que fosforila outras proteínas que aumentam os canais de  $Ca^{2+}$ , aumentando o influxo de  $Ca^{2+}$  para dentro da célula, além da PKA estimular a liberação de  $Ca^{2+}$  do retículo sarcoplasmático. Esse aumento de  $Ca^{2+}$  intracelular interage com a cadeia de actina e miosina e promove aumento da contração muscular,  $\uparrow$  a força de contração do coração. Em pacientes com insuficiência, o coração muitas vezes está sobrecarregado, as fibras cardíacas estão trabalhando com muito esforço, principalmente em tecido pós-infarto. Para aliviar essa sobrecarga, podem ser utilizadas como tratamento os  $\beta$ -bloqueadores. Quando esse fármaco se liga nos receptores, eles impedem a ligação das catecolaminas e como não há ativação da enzima adenilciclase, não há  $\uparrow$  de AMPc e consequente há uma redução do  $Ca^{2+}$ , reduzindo a força de contração do coração e aliviando o esforço.

Os  $\beta$ -bloqueadores podem ser divididos em 3 gerações:

1ª geração (não cardioseletivo) inibe tanto  $\beta_1$  quanto  $\beta_2$  (Ex: Propranolol e Timolol) 2ª geração (cardioseletivo) inibe  $\beta_1$  e  $\beta_2$  (Ex: Atenolol, Metoprolol) e 3ª geração (não cardioseletivo) inibe  $\beta_1$  e  $\beta_2$  e  $\alpha_1$ .

Os  $\beta$ -bloqueadores podem apresentar efeitos adversos, pois dependendo do fármaco se cardioseletivo ou não, podem  $\beta$  bloquear os receptores  $\beta_2$  presentes no pulmão. Esses receptores estão envolvidos na broncodilatação dos pulmões e quando bloqueados por esses fármacos induzem ~~os brônquios~~ broncoconstrição, que pode ser grave em pacientes com asma ou DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crônica).

Bloqueadores de Canais  $Ca^{2+}$  - O  $Ca^{2+}$  é um íon essencial na condução do potencial elétrico do coração e na força de contração cardíaca. Nas células marcapasso, a entrada maciça de  $Ca^{2+}$  ocorre pelos canais de  $Ca^{2+}$ -L. Quando a célula atinge o limiar (-55V) e ocorre a despolarização, os canais de  $Ca^{2+}$ -L se abrem e a entrada de  $Ca^{2+}$  na célula sustenta a despolarização, por isso são chamados "tipóL", longa duração. Esse aumento  $Ca^{2+}$  intracelular que o potencial elétrico do coração. Nas células contráteis (miócitos) os canais  $Ca^{2+}$ -L vão liberar  $Ca^{2+}$  que vai atuar no acoplamento excitação-contração. O cálcio liberado pela célula induz a liberação de mais  $Ca^{2+}$  do retículo sarcoplasmático, fenômeno da liberação de  $Ca^{2+}$  induzida por  $Ca^{2+}$ . Nas células contráteis a cálcio interage com a actina e miosina favorecendo a contração muscular, o que a força de contração cardíaca. Nos vasos sanguíneos os canais de  $Ca^{2+}$ -L promovem vasodilatação. O ↑ do  $Ca^{2+}$  intracelular ativa a enzima ENOS a liberar óxido nítrico que ativa a enzima guanilato ciclase a converter GMP em GMPc que promove vasodilatação. Os bloqueadores dos Canais  $Ca^{2+}$  atuam bloqueando a entrada de  $Ca^{2+}$  na célula e tornando a condução elétrica mais lenta e diminuindo a força de contração, principalmente em paciente com fibrilação atrial. Esses fármacos podem ser divididos em Dihidropiridínicos (Amlodipino, Nifedipino) que atuam na vasodilatação dos vasos e Não-dihidropiridínicos (Verapamil e Diltiazem) que atua nas células do coração ↑ frequência cardíaca e força contração.

### Inibidores de SGLT2 (iSGLT2)

Esses fármacos inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes podem ter usados na Insuficiência cardíaca com ou sem diabetes. Os cotransportadores SGLT2 atuam reabsorvendo a glicose para a circulação e junto com a glicose absorvem o  $Na^{+}$ . É os inibidores desses transportadores como a Empaglifozina (Jardiance) e a Dapaglifozina (Forxiga) ao inibir esse transportador, além de impedir a reabsorção da glicose, impede do  $Na^{+}$ , o que leva a diminuição da PA e volume, uma vez que a  $H_2O$  acompanha o  $Na^{+}$ . Promove então diurese e natriurese (fóse). Efeitos adversos podem ser hipoglicemia. Como ele reduz os sintomas de quadro hipoglicemia, como tontura, tique cardíaco,

Na insuficiência cardíaca, principalmente após infarto, do ventrículo esquerdo especialmente, as fibras musculares em grande parte sofrem necrose, e para compensar essa diminuição do débito cardíaco, pois o ventrículo esquerdo não está funcionando para ejetar sangue, as fibras podem aumentar de tamanho, sofrendo hipertrofia, que conseqüentemente leva ao remodelamento cardíaco. ~~Por~~ como diminui o débito cardíaco, ativa intensamente o SRAA para compensar a diminuição da volémia e da PA. O organismo entende que há baixo volume sanguíneo, no entanto, esse mecanismo só piora o funcionamento do coração. Pode-se fazer uso de vaso dilatadores (Nitroglicerina, ~~nitro~~ nitroprussiato de  $\text{Na}^+$ ). Enquanto a nitroglicerina vai vasodilatar os vasos, diminuindo o volume sanguíneo que chega ao coração e assim diminuindo a pré-carga, o nitroprussiato dilata tanto <sup>↓ Pós-carga</sup> veias quanto artérias, no entanto não pode ser usado na insuficiência coronariana aguda, pois pode provocar o "roubo coronariano". Quando dilata artérias doentes, dilata as não doentes também e o sangue é desviado para áreas não doentes, prejudicando as áreas de baixa perfusão. Pode ser utilizado também vasodilatador como a Sildenafil. Esse fármaco inibe a fosfodiesterase 5 que <sup>degrada</sup> inibe o AMPc em AMP. Ao inibir essa enzima, o AMPc permanece por mais tempo exercendo efeito vasodilatador. Quando a terapia com os fármacos não for suficiente pode fazer dos diuréticos poupadores de potássio, como a Espirindactona. O fármaco bloqueia receptores de aldosterona, o que reduz a expressão de canais ENaC, diminuindo reabsorção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , e reduzindo volémia e PA. Considera-se também o uso de digitálicos como a Digoxina. Esse fármaco bloqueia a bomba de  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ , levando a um aumento do  $\text{Na}^+$  intracelular que interfere no trocador  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$  para retirar cálcio da célula. Com isso há um aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular favorecendo o força inotrópica do coração. Outra terapia pode ser com as Biperidinas (Miliriona) esse fármaco atua inibindo diretamente o inositol trifosfato ( $\text{IP}_3$ ), seu mecanismo de ação é um pouco desconhecido. Mas ao inibir há uma redução do cálcio intracelular, já que o  $\text{IP}_3$ , se liga

em receptores do retículo sarcoplasmático e induz a liberação de cálcio, promovendo a contração muscular cardíaca.

As diretrizes de 2025 recomendam para o tratamento da insuficiência cardíaca Diuréticos + IECA ou BRAS + BPC + BB ou vasodilatadores ou ISGLT2.

A espirinolactona pode ser uma quarta opção quando as terapias padrão não alcançaram as metas prestabelecidas.

A importância do tratamento da insuficiência cardíaca é reduzir a mortalidade. O esforço <sup>como qual</sup> ~~que~~ o coração trabalha após um infarto pode ~~induzir~~ diminuir o débito cardíaco e provocar vasoconstrição reflexa ao ativar todos os mecanismos que levam ao aumento da pressão arterial e da volúmia, principalmente pela ativação do SRAA. Portanto, o principal intuito ~~de~~ ~~dos medicamentos~~ é reduzir a PA e a volúmia, inibindo o SRAA que culminará numa diminuição da PA e da volúmia aliviando a sobrecarga do coração, tanto a pré-carga, que corresponde ao volume de sangue que chega no coração, quanto a pós-carga, diminuindo a resistência que o coração encontra ao ejetar sangue para o organismo. Com isso há um aumento do débito cardíaco, o coração volta a contrair melhor, com volume de ejeção ~~eficaz~~ eficaz por batimento capaz de manter as funções dos tecidos.