

Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca

a) Os quatro pilares farmacológicos do tratamento da Insuficiência Cardíaca de Ejeção Reduzida (ICFER) fundamentam-se em reverter as principais alterações fisiopatológicas observadas nessa doença.

Primariamente, na insuficiência cardíaca, há redução da capacidade do coração em promover débito cardíaco que atenda adequadamente às demandas metabólicas dos diferentes tecidos do corpo. Uma das maneiras de aumentar o débito cardíaco é por meio do aumento da força de contração do coração. Portanto, um dos pilares do tratamento medicamentoso dessa condição é representado por fármacos inotrópicos, como os digitálicos. Os digitálicos, como a digoxina, inibem a bomba sódio potássio ATPase (Na⁺K⁺ATPase). A atividade dessa bomba mantém o potencial de membrana das células ao remover três moléculas de sódio do interior para o exterior da célula, juntamente com o transporte do potássio para o interior da célula. Os digitálicos se ligam à bomba Na⁺K⁺ATPase inibindo-a e quando assim uma redução do limiar de ativação do sarcômero. Adicionalmente, o acúmulo de sódio no ^{exterior} ~~interior~~ ^{interior} da célula é transportado a favor do seu gradiente de concentração pelo trocador Na⁺/Ca²⁺ trocador sódio cálcio com comutante entrada de cálcio pela membrana plasmática para o interior da célula. Esse cálcio citoplasmático é rapidamente capturado e estocado na ^{retículo} ~~mitocôndria~~ sarcoplasmática e pode ser rapidamente ~~estocado~~ mobilizado para regiões próximas ao complexo miofibrilar durante o potencial de ação e a contração da sístole.

Outro pilar do tratamento da ICFER é representado pelos fármacos vasodilatadores. A deficiência do coração em gerar débito cardíaco adequado, aciona uma série de mecanismos compensatórios. No entanto, esses mecanismos resultam em maior redução do débito cardíaco pois não são satisfatórios para compensar a deficiência. Um exemplo é o aumento

da resistência vascular periférica. no intuito de aumentar o débito cardíaco que gera aumento na pré-carga e na pós-car. op. do coração. Os vasodilatadores, como a hidralazina, promovem vasodilatação pelo aumento de óxido nítrico de um dos túbulos vasculares, gerando redução na pós-carga. Além disso, age sobre veias e permite que o sangue se movimentado para fora da cavidade torácica, gerando a redução na pré-carga.

Um pilar do tratamento de ICPEs é representado pelos fármacos diuréticos, sendo os diuréticos de alca, como a furosemida os mais utilizados nesse contexto. Um dos mecanismos compensatórios gerados pela insuficiência cardíaca é a redução da taxa de filtração glomerular e portanto, ativação da via renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona é o ADH, hormônio antidiurético, que promove aumento da reabsorção de sódio, e portanto, de água. O resultado é o aumento do volume de sangue nos vasos e aumento da pré-carga no coração. Os diuréticos promovem redução da reabsorção de sódio, diminuem a pré-carga e por isso é um importante pilar do tratamento da insuficiência cardíaca.

A redução do débito cardíaco na insuficiência cardíaca causa também mecanismos compensatórios iniciais. No intuito de aumentar o débito cardíaco, o sistema nervoso periférico simpático é ativado para promover aumento da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica. Além disso, há redução da sensibilidade de barorreceptores na insuficiência cardíaca e redução da ^{estímulo} ~~estímulo~~ vagal. Os bloqueadores como o atenolol atuam por inibir os efeitos de estimulação simpática sobre o coração, que embora se favoreça em um primeiro momento, acaba por promover efeitos deletérios. No entanto, no contexto caquético, quando o débito cardíaco está baixo, como é o caso, o efeito de fármacos adurreínicos se mostra importante e se configura o quarto pilar.

b) Embora os SGLT2 (inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2) tenham sido desenvolvidos para o tratamento farmacológico da Diabetes mellitus, apresentam também importante potencial terapêutico para insuficiência cardíaca, inclusive as com fração de ejeção reduzida.

Esses cotransportadores estão presentes no túbulo contorcido dos néfrons nos rins. São transportadores importantes pois permitem a reabsorção da glicose presente no filtrado. Portanto, a glicose entra na célula endotelial ~~após~~ via esse transportador (SGLT2) presente ^{em sua} membrana apical ~~da célula~~. Esse transporte da glicose se dá a favor de um gradiente de concentração. Posteriormente a glicose do interior da célula endotelial é transportada via GLUT (su receptor) presente na membrana basolateral para o lúmen do vaso sanguíneo e portanto, a glicose é reabsorvida.

No entanto, o SGLT2 é um cotransportador e juntamente com a glicose (que é transportada a favor de seu gradiente de concentração, conforme mencionado) ele faz o co-transporte de sódio e contribui para reabsorção de sódio.

No rim o SGLT2 há aumento de reabsorção de glicose e também de sódio e, portanto, água. Esse efeito é importante na insuficiência cardíaca porque a redução de volume plasmático gera redução da pré-carga. Além disso, a inibição do SGLT2 promove redução na ativação da via renina-angiotensina-aldosterona, com menor formação de angiotensina II, potente vasoconstrutor. A redução de angiotensina II reduz a pré e a pós-carga no coração e a redução da aldosterona gera uma menor reabsorção de água nos ductos coletivos via canais de aquaporinas e redução do fluxo sanguíneo e menor pré-carga.

c) A insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) é comumente encontrada na insuficiência cardíaca diastólica e, em muitos casos, o objetivo da terapêutica consiste principalmente em promover uma redução na pré-carga. Como ~~resposta~~^{resposta} a estímulos vagais, um melhor relaxamento, β -bloqueadores podem representar boa estratégia terapêutica. Além disso, o uso de diuréticos podem ser combinados com diferentes abordagens, como o uso dos inibidores da ECA.

Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida, assim como a ICFEP, tratam-se normalmente de insuficiência ventricular, a primeira observada nos casos crônicos e a segunda, na recuperação dos sintomas.

Além de encontrada na insuficiência cardíaca diastólica, a ICFEP pode ser representada pelo início de um processo de insuficiência sistólica, mas sem que o paciente tenha apresentado alterações ainda de ejeção porque os mecanismos compensatórios ainda conseguem atender a demanda, sem no entanto ter gerado alterações funcionais evidenciadas nos exames. Nesse estágio, é indicado o uso de diurético - furosemida. (Representa fase I da doença)

Quando se torna funcional, ICFELR, é importante evitar o progresso da doença, assim como a necessidade de internações por exacerbações. Nesse caso, o uso de diurético deve ser associado a um inibidor de ECA. Representa a fase II da doença.

Na ICFEP, agentes inotrópicos (principalmente os digitálicos) podem ser usados assim como é necessário o uso de vasodilatadores. (Fases III e IV da doença)

Na medida do objetivo da terapêutica é impedir ou reduzir a velocidade de progressão da doença. Nesse sentido, o uso dos ACEI (inibidores da enzima convertidora de angiotensina) e inibidores da renina, com menor morbimortalidade, modificam o curso da insuficiência cardíaca.