

a) A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma doença complexa, heterogênea e progressiva na qual o coração não consegue suprir as demandas metabólicas do corpo e faz as curvas de pressões de enchimento e saída. O organismo vem receber suprimento sanguíneo a uma mecânica adaptativa que envolve o sistema nervoso simpático (SNP) e o sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) que buscam, por meio de vasoconstrição e retenção de água e sal, restaurar a homeostase. Também são liberadas substâncias como endotelinas, vasopressinas e citocinas inflamatórias para resgatar a normalidade funcional e proporcionar um melhor débito cardíaco. Inicialmente o sistema compensatório melhora as funções, mas progressivamente se torna deletério.

A IC geralmente acontece devido a agressões como doenças valvares, miocardiopatias, hipertensão arterial sistêmica e exposição a agentes cardiotóxicos. Mesmo assim o coração apresenta remodelamento cardíaco como hipertrofia, apoptose de cardiomiócitos e disfunção ventricular.

De acordo com a classificação clínica e fisiopatológica a IC pode ser denominada: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Relativa Reduzida (ICFERR) e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP), conforme a fração de ejeção ventricular (FEVE) apresentada por cada uma das condições.

O tratamento farmacológico das ICs focam baseados na tentativa de mudar o prognóstico da doença e aumentar a sobrevida do paciente, mesmo que seja utilizados tratamentos que buscam aliviar os sintomas. Também.

Na ICFER os quatro pilares de tratamento são:

① Inibidores de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2) como a dapaglifosina e empaglifosina - medicamentos primeiramente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus a fim de reduzir os níveis de glicemia. Os fármacos atuam no túbulo proximal renal de bloqueio de sódio e água, promovendo a eliminação de ambos os solutos. A proposta visa reduzir volume intravascular promovendo natriurese e diurese osmótica. Neste caso proporcionado menor sobrecarga cardíaca, com redução de pré-carga e menor esforço de trabalho para o coração, no intuito de prevenir remodelamento cardíaco, arritmias cardíacas e consequentemente menor taxa de morbimortalidade.

No sistema renal os iSGLT2 reduzem cenários de hiperfiltração, promovendo menor pressão intraglomerular e também menores taxas de filtração protegendo o rim de insuficiência renal aguda.

Portanto os iSGLT2 promovem proteção cardiovascular reduzindo esforço cardíaco, mas ao mesmo tempo aliviando o trabalho renal, a fim de melhorar prognóstico, impedindo remodelamento cardíaco e sobrevida do paciente.

② Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona - com o uso dos ARNI (inibidores de neprilizina e inibidores do receptor de angiotensina II (AT1) - representada pelo sacubitril/valsartana)

Os ARNIs atuam por meio da inibição do neprilizina que é um hormônio peptídico nativético que participa da degradação do peptídeo nativético atrial (ANP) e o peptídeo nativético (BNP). Todas as vezes que o coração apresenta uma sobrecarga cardíaca, como uma distensão atrial e produzido ANP e do mesmo forma, quando ventrículo é distendido é liberado o peptídeo BNP.

Os peptídeos ANP e BNP promovem natriurese

diurese, vasodilatação, redução da pressão arterial e frequência cardíaca. Por sua vez, a neprilizina atua degradando esses peptídeos, devido a um mecanismo fisiológico para condições normais. Nesse caso o inibidor da neprilizina - SACUBITRIL impede que os mesmos peptídeos sejam degradados e mantém a atividade favorecendo o coração no tratamento da IC. Por sua vez o uso do inibidor do receptor (ATI) inibe a produção de angiotensina II, potente vasoconstritor, e melhora também a vasodilatação. Em casos onde o ARNI não é tolerado, como hipotensão, hipercalemia, insuficiência renal e angioedema - pode ser utilizados os inibidores da enzima conversora de angiotensina como o Captopril que por sua vez melhora a vasodilatação, reduz pressão arterial e reduz retenção hídrica.

Vale ressaltar que os ARNIs apresentam uma excelente resposta frente ao melhor prognóstico para a doença, aumentando a sobrevida e ~~reduzindo~~ impedindo remodelamento ventricular e atua diretamente reduzindo a mortalidade.

③ Betabloqueadores são utilizados para reduzir a atividade catecolomimética, neste caso são utilizados metoprolol succinato (betabloqueador seletivo para β_1), lisinapril (betabloqueador seletivo de β_1), carvedilol (betabloqueador não seletivo de β_1 na coração, β_2 no músculo liso vascular de brônquios e vasos - também α_1 no endotélio vascular). O uso de betabloqueadores permite o coração trabalhar com menos esforço, ou seja, reduzir pressão arterial e frequência cardíaca. Neste caso, o mecanismo de betabloqueadores, permite o coração se ajustar a baixa demanda e ir se adequando frente do medicamento, uma vez que é titulado até doses altas. A proposta visa reduzir atividade adrenergica.

reduzindo, ou melhor, abrandando pouco volume ao ventriculo e promovendo um débito cardíaco viável a um coração que está "flácido".

A utilização do beta bloqueadores permite melhor prognóstico da doença e impede remodelamento e diminuem também mortalidade.

4) Inibidores do receptor de aldosterona como a espironolactona e a eplerenona são utilizados para impedir a ação do hormônio nos rins e no sistema periférico, impedindo a reabsorção de sódio e água no ducto coletor e no túbulo distal, consequentemente promovendo maior excreção e menor retenção cardíaca devido ao baixo volume que chega até o ventriculo. Esses inibidores do receptor são utilizados mesmo na presença do tratamento com IECA's, afim de impedir escapes de aldosterona e promovendo melhor prognóstico para a doença. Vale ressaltar que esses pacientes precisam ser monitorados uma vez que a aldosterona participa do processo de excitação do potássio, então frente a hipercalêmia é imprescindível avaliar a função renal do paciente. A espironolactona apresenta efeitos colaterais em homens como ginecomastia.

Contudo, essa classe participa do melhora do prognóstico da doença, também impedindo remodelamento vascular e participa na queda do número de mortalidade.

Os quatro pilares do tratamento do ICFAE são de fato o tratamento de escolha para o paciente, uma vez que, se bem manejados, permitem de modo leve e seguro, melhorias funcionais, melhor funcionalidade do coração, impedindo remodelamento cardíaco e também qualidade de vida para o paciente. Diretrizes nacionais e internacionais, apontam que a terapêutica deve ser aplicada em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca.

b) Os inibidores de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) na ICER são considerados protetores cardiovasculares, pois favorecendo a eliminação de sódio e água, reduzem volume vascular. Uma das propostas da dopaglifozina empaglifozina e ertoglifozina (cinclivibe utilizada no tratamento do diabetes) é que reduzindo volume por meio de natriurese e diurese há uma melhora frente a ^{controle da} pressão arterial e frequência cardíaca. O coração trabalha do menos e fazendo menos esforço, a carga não necessita de muita demanda energética (oxigênio) e isso, de fato, propicia menos quadros de isquemia para o miocárdio. Neste caso, o coração não precisa se adaptar frente a um remodelamento ventricular - uma vez que, a baixa pré-carga possibilita ele trabalhar com menos volume, promovendo um débito cardíaco suficiente.

Com relação a proteção renal, a natriurese e a diurese osmótica, promovem uma baixa de volume que chega por meio da artériola aferente, portanto a filtração glomerular se dá de uma forma equilibrada, não havendo sinais de hiperfiltração, portanto impedindo lesão renal e posteriormente quadros que possa evoluir para uma insuficiência renal aguda. O paciente, neste caso, apresenta uma redução de pressão intra-glomerular, consequentemente uma diminuição do taxa de filtração glomerular que, por sua vez, não impacta na excreção de metabólitos e nem em sinais de toxicidade.

Os SGLT2 ^{são} ~~para~~ medicamentos "abandonados" do coração para o tratamento do diabetes mellitus, uma vez que nesta condição se busca reduzir a reabsorção de glicose, sódio e água, a fim de promover hipoglicemia neste paciente. Neste caso de IC, o uso de SGLT2 busca-se apenas reduzir volume intra-vascular, congestão e consequentemente edema.

- porém notou-se que a ^{redução de} sobrecarga cardíaca e renal para pacientes com ICFER foram consideravelmente notáveis para melhor prognóstico da doença.

No passado, o tratamento do IC, era baseado no alívio de sintomas congestivos e edema. Hoje a fisiopatologia e o entendimento, a fundo, sobre a doença nortearam o tratamento para um melhor prognóstico e sobrevivência dos pacientes.

ⓐ A insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER), a insuficiência cardíaca de fração levemente reduzida (ICFE_{le}) e a insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICFEP) são diferenciadas por meio do fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): a ICFER apresenta uma FEVE ≤ 40 , a ICFE_{le} apresenta uma FEVE de 41 a 49% e a ICFEP apresenta uma FEVE ≥ 50 .

A ICFER tem uma abordagem de tratamento direcionada para aumentar o prognóstico da doença e reduzir os números de morbimortalidade. Além disso, se baseia em tratamentos como os β -laxantes a fim de impedir remodelamento cardíaco e proteção cardiovascular. Além dos ISGLT-2, os ARNIs reduzindo pré e pós carga melhoram o trabalho do coração, junto com os Veds bloqueadores e inibidores de receptores de aldosterona que visam reduzir o trabalho do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Por sua vez, o tratamento da ICFEP sempre se voltou para o tratamento de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dilatação atrial e congestão sistêmica. Neste caso o uso de medicamentos como furosemida - um diurético de alça - visava reduzir volume e aliviar quadros congestivos e edema. Neste caso, o paciente

com baixa de eletrólitos e água pode evoluir para quadros de hipocalemia. Esse diurético atua apenas em sintomas mas não mede o sucesso do tratamento.

Da mesma forma, o paciente com quadro de hipertensão arterial e não respondendo bem aos unidades de ECA (IECAs), pode-se utilizar um vasodilatador venoso (nitatos) com um vasodilatador arterial (hidralazina) no sentido de melhorar o quadro hipertensivo, reduzindo pressão arterial e menor carga cardíaca.

Outra classe de medicamentos utilizados seriam os bloqueadores de canais de cálcio (dihidropiridínicos como nifedipina e felodipina que promovem melhora do quadro de contração cardíaca, sem impactar na frequência cardíaca do coração. No caso dos não dihidropiridínicos como verapamil e diltiazem não melhoram sintomas em pacientes com IC FER de fato pioram a condição do coração porque eles alteram a frequência cardíaca, piorando o prognóstico de longo prazo.

A digoxina, um glicosídeo cardíaco, é um medicamento muito utilizada em pacientes com IC com fibrilação atrial. Neste caso, o fármaco atua como um bloqueador dos canais de Na^+/K^+ -ATPase, promovendo aumento do contratilidade, aumentando a quantidade de cálcio intracelular. No cenário de fibrilação atrial, a digoxina atua reduzindo a condutância do nó atrio-ventricular, consequentemente a redução da frequência ventricular o que propicia ao ventrículo respostas mais organizada frente ao potencial elétrico disparado pelos átrios, permitindo melhor controle de arritmias cardíacas. A digoxina é ~~uma~~ a terceira opção de tratamento quando beta bloqueadores não respondem a essa condição ou outros medicamentos relacionados ao controle do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Vale ressaltar que em pacientes

com hipocalcemia, a digoxina ocupa a posição do potássio na bomba de Na^+/K^+ -ATPase e pode ocasionar toxicidade - lembrando que se trata de um fármaco de baixo índice terapêutico. Esse medicamento atua sobre sintomas, mas não participa frente a mudanças de morbimortalidade, também não muda prognóstico.

Etacrina é um medicamento que melhora contratilidade cardíaca, não alterando a concentração de íons cálcio intracelular. Nesse caso, pode ser uma opção frente ao inotrópico positivo, sem alterar frequência cardíaca.

Por fim, a ~~Etacrina~~ Ivabradina que é um fármaco que atua nos canais HCN, bloqueando as correntes I_{f} ("if currents"), impedindo a despolarização de marcapasso bradico, melhorando contratilidade, mas sem alterar frequência cardíaca. Medicamento que não altera a mortalidade para os quadros de ICFeP e também melhora sintomas.

Uma opção que ainda está sob estudos científicos também é o ONECANTIV MECARDIL sua proposta é melhorar a contração cardíaca, atuando frente a miocárdio cardíaco utilizando de energia na forma de ADP sem gasto energético ou consumo maior de oxigênio para o coração. Todas as propostas atuam em alívio de sintomas, mas não alteram morbimortalidade.

Neste cenário, a proposta de tratamento de ICFeP também se volta para o tratamento que envolve a utilização dos quatro pilares, assim como a ICFeL que encapa os mesmos medicamentos: ISGLT2, ARNIs ou IECAs, Beta-bloqueadores e antagonistas de receptores de aldosterona (ARM). Hoje, já se fala sobre ICFeL melhorada com intuito de melhores performances prognósticas.

Por mais que os tratamentos ~~que~~ visem melhorar sintomas frente a uma ICFeP, torna-se importante a utilização de uma terapêutica que acompanhe o paciente de modo que ele tenha mais sabedoria e qualidade de vida.