

c) Os quatro pilares farmacológicos do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) são: 1) antagonistas de receptores beta adrenérgicos como carvedilol; esses receptores são acoplados à proteína G e sua estimulação aumenta a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, aumentando a contratilidade e forças de contração do coração; portanto, os também chamados beta-bloqueadores são benéficos na insuficiência cardíaca crônica, em que o controle dos mecanismos compensatórios neuro-humorais se faz importante. Esses fármacos diminuem a pós-carga (resistência com a qual o ventrículo esquerdo ejeta); 2) diuréticos como os diuréticos de alça, ex: furosemida. Esses fármacos inibem o co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ no ramo ascendente, espessa das alças de Henle dos rins, impactando negativamente na reabsorção de NaCl e de outros cátions além do Na^+ . Os diuréticos são fármacos efetivos no tratamento da ICFER pois diminuem a volémia e a pré-carga ventricular (pau de enchimento do ventrículo esquerdo). Além disso, existem diuréticos que possuem uma ação secundária: a inibição dos receptores de aldosterona, a qual está relacionada à reabsorção de Na^+ , fibrose e influência no reflexo barorreceptor, assim, esses diuréticos ao inibirem esses efeitos promovidos pela aldosterona podem também ter impacto na pós-carga. Ex: espironolactona; 3) Inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o captopril. No fígado é produzido o angiotensinogênio que por meio das reninas é convertido em angiotensina I, essa por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA), a angiotensina II é um potente vasoconstritor, além de ser um estímulo para a liberação de aldosterona, a qual aumenta a reabsorção de Na^+ e tem outros impactos negativos para a ICFER conforme mencionado anteriormente. Ao inibir essa enzima, esses fármacos impedem a formação de angiotensina II e seus "down-stream": uma alternativa aos IECA.

pelo estímulo de bradicinina são os antagonistas de receptores das angiotensinas, como losartana; e 4) Agonistas dos receptores beta adrenérgicos, estes por sua vez ao estimularem a liberação sarcoplasmática de cálcio, aumentam a contratilidade e força de contração do músculo cardíaco, o que a princípio pode ser benéfico para a ICFE da mesma forma que medicamentos inotrópicos ~~podem~~ positivar como a digoxina. Um exemplo de agonistas beta-adrenérgicos é a dobutamina.

A longo prazo, os inibidores das enzimas conversoras de angiotensina e antagonistas beta representam as principais escolhas para tratamento pelo seu controle no sistema nervoso simpático e demonstração de melhorias de mortalidade.

b) Os inibidores do SGLT2 representam uma classe importante de fármacos usados no tratamento de diabetes mellitus tipo 2, pelo fato de ser responsável por cerca de 90% da reabsorção renal de glicose. Além da glicose, esse co-transportador reabsorve Na^+ renal, assim, de forma similar a fármacos diuréticos, a diminuição da reabsorção de Na^+ diminui a volemia e causa diminuição das pré-carga ventricular, efeito benéfico para a insuficiência cardíaca. Adicionalmente, quando a insuficiência cardíaca está associada à hipertensão arterial, a diminuição da pressão arterial com essa classe de fármacos também causa efeitos positivos, em especial a diminuição da pós-carga.

c) O diagnóstico principal dos tipos de insuficiência cardíaca se baseia no nível percentagem de fração de ejeção conforme demonstrado abaixo:

- Insuficiência de baixa fração de ejeção (fração de ejeção reduzida): FE \leq 45%

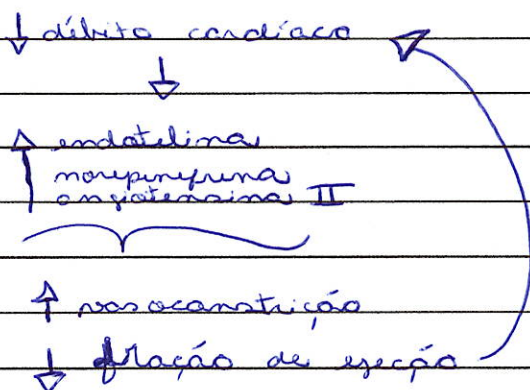
- Insuficiência com fração de ejeção levemente reduzida:

FE de 45 - 60% ;

- Insuficiência com fração de ejeção preservada > 60% a FE.

Nota: FE (fração de ejeção).

Em relação à fisiopatologia, todos os tipos de insuficiência cardíaca causam diminuição da resistência ao esvaziamento e alguns casos decompensação pulmonar pelo retorno venoso do ventrículo. Outros sintomas ocorrem em decorrência dos mecanismos compensatórios neuro-humorais do organismo que tentam restabelecer a função cardíaca, porém, a longo prazo esses mecanismos pioram o quadro e causam hipertrofia ventricular, apoptose das miócitos cardíacos e fibrose. Entre os principais mecanismos compensatórios, padecemos destacar a ativação simpática, que aumenta a liberação de substâncias vasoconstritoras que aumentam o tônus vascular e causam taquicardia, essas substâncias incluem: endotelina, norepinefrina e angiotensina II, causa do também aumento da contratilidade cardíaca, em especial pela norepinefrina. Em adição, como segundo mecanismo compensatório ocorre a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, no qual conforme já mencionado, a angiotensina II promove vasoconstrição e aumenta liberação aldosterona, que impacta em maior reabsorção de Na^+ . Assim, esses mecanismos por fim agravam o quadro, ao levar o paciente a um ciclo vicioso de liberação de substâncias vasoconstritoras e diminuição da fração de ejeção, no caso da IC FE, conforme esquema abaixo:



dado → Déficit cardíaco = frequência cardíaca / volume sistólico

Em geral, a insuficiência cardíaca sistólica com preservação da contratilidade cardíaca responde mais aos casos de ICCEu, enquanto a diastólica com preservação do enchimento pode ser caracterizada pela fração de ejeção estar preservada - ICCEp.

Por fim, a ICCEp pode responder menos às principais terapias de escolha para o tratamento da ICCEu, sendo que os inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas beta ainda representam as melhores alternativas de tratamento a longo prazo. Vale destacar que a ICCEp responde mal a agentes inotrópicos positivos e também precisa ser tratada em relação a sua causa subjacente, o que é um passo essencial para o sucesso terapêutico e melhoria da qualidade de vida do paciente.