

1b. O cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) no túbulo proximal renal transporta glicose a partir do lúmen contra um gradiente de concentração, usando energia gerada pelo transporte de sódio pelo epitélio. Este transportador é responsável por 80-90% da recuperação renal da glicose. Com o uso dos inibidores deste transportador (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) ocorre uma redução na recuperação renal da glicose, aumentando a sua eliminação na urina. Os níveis de glicemia são, então, reduzidos, assim como são reduzidas as concentrações da hemoglobina glicada (de 0,7 a 1% de redução) com este tratamento. Ainda, os pacientes perdem de 2 a 4kg de peso e ~~se~~ obtêm redução da pressão arterial com o uso destes fármacos. Todos estes efeitos são desejados no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

1a. Os quatro pilares farmacológicos da IC FE<sub>r</sub> são: I. modulação neuro-humoral; II. redução da pré-carga; III. redução da pós-carga; IV. aumento da contratilidade cardíaca.

I. A modulação neuro-humoral se dá com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) / Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), bloqueadores de receptor  $\beta_1$  adrenérgico, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e IRAN (inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina).

iECA (enalapril, captopril) e BRA (losartana, valsartana): reduzem, respectivamente, a produção de Angiotensina II e a sua ação sobre o receptor AT<sub>1</sub>. Os efeitos da Angiotensina II são vasoconstrição, hipertrofia cardíaca, aumento da produção de noradrenalina e aldosterona. Com o uso de iECA/BRA são obtidos efeitos vasodilatadores (sobretudo efeitos benéficos vasodilatadores renais ~~e~~ benéficos), redução da remodelação cardíaca, metabólica e eletro

simpaticolíticos e diuréticos indiretos (pela redução de aldosterona).

Os bloqueadores do receptor  $\beta_1$  adrenergico, como o metoprolol, são usados para reduzir o estímulo simpático crônico na IC, que causa aumento do consumo de energia, fibrose e morte celular. Além disso, via receptor  $\beta_1$ , a noradrenalina estimula o aumento da produção de renina (e, por consequência, maior ativação no sistema renina-angiotensina-aldosterona e coativação simpática). Deste modo, os  $\beta$ -bloqueadores na IC causaram uma grata surpresa ao reduzirem morbidade e mortalidade em vários ensaios clínicos, com resultados superiores a de outras classes de fármacos. Carvedilol e nebivolol, com atividades vasodilatadoras adicionais, mediadas pelo bloqueio adrenergico  $\alpha_1$  e aumento de óxido nítrico, respectivamente, também são usados na IC.

Os antagonistas de receptores mineralocorticoides, ~~at~~ espirolactona e eplerenona, antagonizam os efeitos de retenção de sódio e água da aldosterona, resultando em efeitos diuréticos (benéficos na IC).

IRAN: inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina. Valsartana e sacubitril, em combinação. O mecanismo de ação é duplo, bloqueando os receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina (com a valsartana) e inibindo a enzima neprilisina, que degradaria peptídeos natriuréticos (ANP, BNP, CNP), bradicinina e substância P. (com o inibidor sacubitril, um pró-fármaco que é ativo após desesterificação).

II. A redução da pré-carga é obtida com o uso de diuréticos, principalmente os de alça (como furosemida, torasemida) que inibem o transportador de  $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$  na parte ascendente da alça de Henle. Este efeito é responsável por cerca de 15% da reabsorção de sódio e água.

e que explica o efeito diurético robusto, com o uso destes fármacos.

III. Redução da pós-carga, com o uso de vasodilatadores. Aqui, os ensaios clínicos demonstraram vantagem ao usar vasodilatadores com mecanismos adicionais (como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor de angiotensina). Prazosina, nitratos e bloqueadores de canais de cálcio tiveram resultados menos promissores, talvez devido à taquifilaxia dos nitratos e aos efeitos inotrópicos negativos dos bloqueadores de canais de cálcio.

Ainda, a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida, apesar de ter efeito moderado, é aprovada para o uso etnicamente restrito (a pacientes negros).

IV. Princípio do tratamento IV. Aumento da contratilidade cardíaca. Usa-se, aqui, a digoxina, um glicosídeo cardíaco, com ~~o~~ um índice terapêutico extremamente baixo. A digoxina, na faixa terapêutica utilizada, resulta em uma baixa inibição da  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  causando uma menor extrusão de  $\text{Na}^+$  (para fora da célula) e reduzindo, assim, a força motriz que retiraria  $\text{Ca}^{2+}$  (via NCX) da célula. As concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$  aumentadas, contribuem para o efeito inotrópico positivo da digoxina e sua consequente redução nas internações (morbidade), sem aumentar a mortalidade. Ainda, em outros tecidos excitáveis, a digoxina reduz a estimulação simpática e aumenta a estimulação parassimpática, o que pode trazer efeitos benéficos talvez até maiores que o aumento da contratilidade cardíaca.