

a) - Pilares farmacológicos do tratamento de ICFe:

A função do coração é o bombeamento de sangue de forma adequada a atender as necessidades metabólicas dos tecidos. Para isso, são integradas suas ~~funções~~ funções elétricas (relacionadas à auto-excitação e condução do impulso elétrico), contráteis (relacionadas à contração e força do miocárdio) e de bomba (relacionada à pressão).

Uma das formas de integração entre a função contrátil e a função de bomba é expressa pela lei de Frank-Starling, segundo a qual quanto maior o retorno venoso e o volume diastólico, maior será a força de contração desempenhada pelo miocárdio para ejeção deste volume. Esta força deve gerar uma pressão suficientemente grande para superar a pressão do sistema arterial, permitindo a ejeção e garantindo débito cardíaco adequado para as funções orgânicas.

Quando alterações estruturais ou funcionais levam à acomodação do retorno venoso com grande incremento da pressão ventricular e/ou redução do débito cardíaco, está instalada a insuficiência cardíaca (IC). Na progressão da fisiopatologia da IC, pode-se chegar à condição em que a força de ejeção do ventrículo esquerdo se torna seriamente reduzida, o que é agravado ^{pelo} remodelamento cardíaco e compromete funções do organismo.

Assim, o tratamento farmacológico da ICFe é realizado utilizando estratégias para reduzir a sobrecarga de volume, promover vasodilatação, reduzir hiperatividade simpática e remodelamento e aumentar o inotropismo cardíaco, como descrito a seguir:

- Fármacos que reduzem a sobrecarga de volume como espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, sais diuréticos e natriuréticos que atuam aumentando a eliminação de água e sal pelos rins. Podem inibir a reabsorção por bloquear canais ou inibir a aldosterona. O tipo pode variar de acordo com o local de ação (por exemplo tiazídicos agem na alça) ou a capacidade de poupar K^+ . A indicação do tipo depende da gravidade da IC, dos sintomas e de outras doenças do paciente.

- Fármacos vasodilatadores: atuam sobre os vasos sanguíneos, promovendo relaxamento do

- Fármacos que agem sobre os vasos sanguíneos reduzindo a resistência ou promovendo a vasodilatação e reduzem a sobrecarga de pressão. Os principais são: inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores AT₁ e

nitratos orgânicos.

Nitratos orgânicos, como nitroglicerina, são vasos dilatadores (vasodilatadores). Estes pró-fármacos, ao serem metabolizados, liberam óxido nítrico para o músculo liso vascular e promovem o relaxamento.

Os inibidores da ECA e os bloqueadores do receptor AT₁ para Angiotensina II agem reduzindo os efeitos do sistema Renina-Angiotensina sobre o sistema cardiovascular.

Inibidores da ECA, como o próprio nome diz, inibem a formação de Angiotensina II e consequentemente seus efeitos constritores. Estes fármacos são tratamento de primeira linha para a hipertensão e a IC, tendo também efeitos benéficos sobre o remodelamento cardíaco.

Os fármacos desta classe possuem nomes com a terminação il como enalapril (muito utilizado atualmente) e o captopril (primeiro iECA aprovado para uso clínico, desenvolvido a partir de pesquisas brasileiras realizadas no Instituto Butantã sobre peptídeos do veneno da jararaca). Os iECA tem uma ação adicional de redução da degradação da bradicinina, o que contribui para seus efeitos terapêuticos e adversos, como tosse seca e hipotensão.

Os bloqueadores do receptor AT₁ são fármacos com nomes terminados em SARTANAS, como losartana, valsartana e candesartana. Apesar de não inibirem a formação de Angiotensina II, reduzem seus efeitos pelo bloqueio do receptor e tem efeitos bastante semelhantes aos iECA, sendo utilizados quando há contra-indicações ou resistência a eles.

• Fármacos que promovem aumento do inotropismo cardíaco: são fármacos digitálicos que atuam inibindo Na⁺K⁺ATPases e, assim, aumentando a contração cardíaca.

Estes fármacos foram originalmente extraídos da papoula e são representados pela digoxina. O tratamento crônico é feito por via oral, mas a administração intravenosa pode ser utilizada em situações de emergência, especialmente quando há fibrilação atrial.

• Fármacos que bloqueiam receptores β-adrenérgicos, como propranolol e atenolol, reduzem a frequência cardíaca, o remodelamento da parede e a pressão arterial, apesar de comprometer potencialmente o débito. Estes efeitos são resultado do bloqueio da ação das catecolaminas e estes fármacos são contra-indicados para pacientes

asmaáticos.

b)- Papel dos iSGLT2 na ICFe

A ICFe é caracterizada por incapacidade cardíaca de ejeção adequada, comumente associada a remodelamento patológico do miocárdio. Frequentemente, a IC ocorre de forma concomitante que outras condições, como o diabetes mellitus.

Entre os fármacos antidiabéticos, existem as glicosídeos que atuam como inibidores de co-transportadores de Na^+ e glicose (SGLT2) nos rins. Seu efeito antidiabético baseia-se neste mecanismo, uma vez que ao inibir a reabsorção de glicose e promover sua eliminação urinária, favorece o controle glicêmico do paciente, o que por si já desempenha papel cardioprotetor.

Porém, ao inibir também o transporte de Na^+ e sua reabsorção, iSGLT2, como o furozila, promovem natriurese. Este efeito é central para seu uso no tratamento da ICFe, independente da presença de diabetes mellitus, pois reduz a sobrecarga de volume e pré-carga, alivia sintomas congestivos e diminui estímulos pró-remodelamento do miocárdio.

c)- Conforme já mencionado, a IC é caracterizada por acomodação do sistema renoso com grande incremento de pressão ou incapacidade de manutenção do débito cardíaco com ejeção de sangue inadequada e a progressão da IC envolve remodelamento do miocárdio.

Assim, a IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) apresenta-se quando alterações estruturais e funcionais prejudicam a manutenção da pressão intraventricular em uma faixa fisiológica, com pouca ou nenhuma comprometimento da fração de ejeção e o tratamento envolve estratégias comportamentais, como restrição de sódio na dieta, e farmacológicas como o uso de iECA e β -bloqueadores.

A progressão fisiopatológica da IC envolve mecanismos compensatórios relacionados à hiperatividade simpática e do SRAA, que podem provocar sobrecarga de volume e pressão, além de estimular o remodelamento cardíaco com hipertrofia patológica e fibrose, comprometendo a capacidade do ventrículo ejetar sangue.

De acordo com o nível do comprometimento da FEVE, a IC pode ser classificada em IC FEV (fração de ejeção levemente reduzida, $\geq 10\%$) ou IC FE_r (fração de ejeção reduzida). A partir do diagnóstico de comprometimento da fração de ejeção, é importante adotar as estratégias terapêuticas, uso de diuréticos, a redução dos efeitos do SRA com uso de iETAs e ECAs ou bloqueadores do receptor A₁ e a redução dos efeitos da hiperatividade simpática com β -bloqueadores, especialmente para retardar o remodelamento cardíaco em casos mais graves, é benéfica a adição de digitálicos no tratamento para promover força de contração ventricular adequada.