

A insuficiência cardíaca é uma doença caracterizada pela perda das propriedades funcionais do coração, o inotropismo e cronotropismo, com consequente redução do débito cardíaco. Como forma de recompensa o sistema renal proporciona mudanças no sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, principalmente em consequência da redução de perfusão renal. Entre elas destacam-se aumento da produção de Angiotensina II e aldosterona; responsáveis por induzir retenção de Na^+ e H_2O além de contribuir para alterações de outros fatores importantes associados a função cardíaca.

A insuficiência cardíaca é de etiologia multifatorial, entre elas estão a Hipertensão crônica, Cardiomiopatia, doença arterial coronariana etc.

O sistema de recompensa citado anteriormente contribui negativamente para as respectivas etiologias.

Caracterizada como uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, a insuficiência cardíaca (também denominada de insuficiência cardíaca congestiva) têm sido alvo de pesquisas há muito tempo com o objetivo de melhorar (~~seja~~) significativa do sintoma e redução da morbimortalidade, além de busca incessante de associações entre os fármacos disponíveis.

As classes de fármacos atuais são distintas e contribui de formas, vias e áreas diferentes para (paciente) melhorar da qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. As classes são: Diuréticos, Inibidores da enzima Conversora de Angiotensina, antagonistas de receptores AT_1 , antagonista da enzima renina, vasodilatadores, beta-bloqueadores; também citamos aqui os Dobutamina e Dopamina, fármacos utilizados na fase aguda de administração parenteral, que respectivamente, atuam em receptores β_1 ; inuligin

do aumento do efeito (inop) inotrópico e cronotrópico (Cardíaco). Cardíaco e a Dopamina com seu efeito primordial em D1 em doses baixas, podendo modular também β_2 em doses intermediárias induzindo efeito inotrópico positivo.

Quanto as demais classes discutiremos cada uma delas a seguir:

Diuréticos:

Essa classe de fármacos está entre as principais na terapia de (ICC) insuficiência cardíaca, na hipertensão têm sido droga de escolha na monoterapia.

Dentro dessa classe, os fármacos são sub-classificados de acordo com seu mecanismo de ação, a saber: por exemplo temos a furosemida, considerado fármaco de maior potência entre os (classe) diuréticos, seu mecanismo de ação é antagonizar o transportador de Na , Cl^- e K^+ na porção proximal de Alça de Henle, o qual o denomina como diurético de Alça, sua biodisponibilidade elevada, mais de 80% pode estar associada a sua principal ação adérese provocada por uma intensa depleção de K^+ , (pois) a cámbria. Ao antagonizar o transportador de Na , Cl^- e K^+ , (po) esse mesmo K^+ não será reabsorvido, permanecendo na Alça e posteriormente sendo eliminado na urina.

Outra classe de fármaco importante dentro dos diuréticos são os tiazídicos, o qual inclui hidroclorotiazida e clortalidona, seu mecanismo de ação é bloquear o transportador de Na e Cl^- na porção distal de Alça de Henle, o que confere posterior eliminação destas ions também pela urina, embora sua biodisponibilidade também seja elevada, esse fármaco apresenta menor

depleção de K^+ , quando comparado a furosemida. Estudos tem demonstrado que pode haver também depleção de Mg^{2+} . Seu efeito na diurese é considerado potente, no entanto menos potente que a furosemida.

Entre os diuréticos também estão os poupadores de K^+ como a Amilorida e a Espironolactone, (las) respectivamente atuam inibindo a síntese de canais de Na^+ nas células epiteliais do sistema renal, mitigando a reabsorção de Na^+ e H_2O e consequente aumento da volêmica e pressão arterial. A Espironolactone antagoniza receptores mineralocorticoides (MR), receptor de aldosterona que produzire efeito semelhante ao citado anterior, sobre a reabsorção de Na e retenção de H_2O .

Outra classe de fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca são os inibidores da enzima conversora de Angiotensina (inibidores do ECA ou IECA).

Os fármacos que pertencem a esse grupo são: Captopril, Lisinopril e Enalapril. (A)

A enzima conversora de angiotensina é responsável por converter Angiotensina I em Angiotensina II que posteriormente será convertida em Aldosterona.

Os efeitos fisiológicos associados a Angiotensina II e Aldosterona são respectivamente vasoconstrição e retenção de sódio e água o qual promoverá aumento da volêmica e consequente aumento da pressão arterial e piora do quadro clínico de insuficiência cardíaca.

Os IECA's bloqueiam a conversão de Angiotensina I em Angiotensina II o qual proporciona redução dos efeitos citados acima.

Entre as reações (adversas) adversas causadas por essa classe de medicamentos, a mais comum e tóxica seca, clinicamente mais observada em

paciente utilizando captopril. Esse efeito se justifica porque a enzima ECA também é responsável por degradar bradicina, um mediador inflamatório que nesse caso pode surgir sob exposição a poluentes do ar, mas que em quantidade sub-clínica não apresenta efeito perceptível, no entanto quando a ECA está bloqueada, mesmo que parcialmente, a bradicina sai da concentração sub-clínica para o estado clínico e isso é evidenciado pela tosse seca.

Entre os fármacos mais utilizados recentemente para o tratamento da insuficiência cardíaca estão também os antagonistas de AT_2 que bloqueiam parcialmente ação de Angiotensina II sobre os vasos sanguíneos, que sob efeito de Angiotensina II induziam vasoconstrição, são estes os fármacos: Losartana, Valsartana, Olmesartana, Canesartana. Entre as reações adversas mais comuns destes fármacos está a hipotensão, mas com ajuste de dose tornase reversível.

O Aliskerono também é um fármaco importante nessa terapia, (presente) por sua função é inibir a enzima Renina, responsável pela conversão de Angiotensina I a Aldosterona, a qual é responsável por reabsorções de Na^+ e H_2O e também está associada a fibrose cardíaca.

Vasodilatadores (H₂) também são amplamente utilizados nessa terapia, entre eles temos a hidralazina, o nitroprussiato de sódio, o nitrato de isossorbida. Embora a hidralazina ainda não apresente mecanismo bem definido, são observados efeitos intracelulares, na musculatura lisa (~~do~~) (~~paredes dos vasos sanguíneos~~) que compoem os vasos sanguíneos efeito semelhante aos Nitratos (isossorbida e Nitroprussiato de sódio); a saber: aumento de AMPcíclico e Óxido nítrico

Esse mesmo óxido nítrico conduz uma sinalização por dentro às células endoteliais e então contribui para vaso-dilatação, um fator importante é pré-carga.

Ao longo do desenvolvimento da insuficiência cardíaca surgem complicações em consequência de um sistema de recompense como aumento de volúmia que surge (~~resposta~~) em decorrência do sistema - Renina - Angiotensina - Aldosterona, associado também a alterações no ritmo cardíaco.

Sob esse cenário, fármacos classificados como beta-bloqueadores (β -bloqueadores) são importantes a conduzir um ritmo ideal. Seu mecanismo de ação é antagonizar receptores β adrenérgicos. Considerando que a insuficiência cardíaca conduz a uma redução de inotropismo e cronotropismo e redução do débito cardíaco, isso pode parecer ruim, mas considerando os efeitos compensatórios citados anteriormente, os β bloqueadores são fármacos de escolha e reduzem significativamente a morbimortalidade.

Essa classe de fármacos apresenta distintas seletividade aos receptores. Os fármacos não seletivos bloqueiam parcialmente (cross-seletivo) tanto receptores β_1 como β_2 , este é o caso do Propranolol, além disso ele também é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e modular ações adrenérgicas no SNC. Carvedilol também é um β -bloqueador não seletivo, no entanto, além de bloquear β_1 e β_2 atua em α_1 . Entre os β -bloqueadores seletivos, atenolol está entre os mais difundidos clinicamente.

Considerando inotropismo e cronotropismo um fator determinante para a insuficiência cardíaca. A digoxina é um fármaco clássico

Utilizado na terapia de insuficiência cardíaca, um glicosídeo cardiotônico que tem como mecanismo de ação bloqueio de bombe do Na^+/K^+ ATPase que conduz ao bloqueio do trocador de cálcio, o qual se mantém dentro da célula por mais tempo conduzindo a uma maior força de contração. Esse medicamento é utilizado mais em fase inicial da doença por apresentar inúmeras interações medicamentosas entre elas com furosemida. O uso concomitante pode conduzir a uma parede cardíaca em sistole. Seu tempo de meia-vida é de mais de 36h.

Mais recentemente inibidores do transportador de (Glicose ~~SALT~~) de Sódio e glicose 2 (SGLT2) tem proporcionado menor reabsorção de sódio e água, além do efeito para controle de glicemia, provocado pela glicosúria. A depleção de glicose ocorre concomitante a depleção do Na^+ e H_2O .

A insuficiência cardíaca é classificada (IC) em ICFC, ICPC, ICFCV, que respectivamente significam fração de ejeção permanente, reduzida e levemente reduzida. Se referem ao débito cardíaco. A fração de ejeção permanente mantém o débito cardíaco preservado, as demais reduzem o débito cardíaco, essa redução leva a alterações compensatórias e complicações do (do) quadro clínico como cardiomegalia, fibrose, alterações morfológicas. Para opção de tratamentos, atualmente são selecionado os seguintes fármacos: vasodilatadores, diuréticos, BCAA e Antagonistas do AT1. Essas alterações estão associadas (na maioria) majoritariamente ao sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.