

1) a) Os 4 pilares farmacológicos no tratamento da ICFEr visam, principalmente reduzir a mortalidade e reduzir sintomas, tais como congestão e fadiga. Vários estudos populacionais indicaram resultados benéficos em relação à redução da mortalidade por conta da utilização destes fármacos. Estudos como COPERNICUS, PARADIGM, RALES, DAPA, EMPEROR, entre outros. Portanto, a utilização destes 4 pilares na ICFEr, torna-se essencial para a redução da mortalidade destes pacientes.

O primeiro pilar são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Na IC, o débito cardíaco está reduzido, com isso, ocorre uma redução na perfusão renal e consequentemente a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Para esse sistema ser ativado é necessária a conversão de angiotensina I em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II, por sua vez, apresentará vários efeitos fisiológicos ao ativar seus receptores (AT1 e AT2), potencializando os efeitos nefros provocados na IC, tais como, vasoconstrição periférica que leva a um aumento da resistência periférica total (RPT), aumento da pré-carga, aumento da pressão ventricular e remodelamento miocárdico adverso, reduzindo então, ainda mais a fração de ejeção sistólica. Diante deste contexto, os IECA tornaram-se a linha farmacológica na ICFEr. Ao inibir a ECA, não haverá a formação da angiotensina II e consequentemente não haverá vasoconstrição periférica, não haverá um aumento na RPT, reduzirá a pré-carga e reduzirá a pressão intra-ventricular e o aumento do débito cardíaco (5l/min no decúbito). Na entanto, alguns sintomas adversos podem ser observados como tosse seca (ECA degrada a bradicinina que é um vasodilatador, porém quando esta aumentada na circulação provoca tosse seca). Pode ocorrer também hipotensão, ^{cardiostática} por conta do desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras / vasoconstritoras. A não ativação dos receptores AT1, inclui a endotélio a não sintetizar agentes vasoconstritores, como a endotelina, além disso, reduz a atividade do complexo multienzimático NADPH oxidase, produtor direto de ânion superóxido, sendo assim, haverá a redução do estresse oxidativo miocárdico. Portanto, os IECA são fármacos ~~do 1º linha~~ e devem estar presentes no tratamento farmacológico da IC. Um exemplo de um IECA é o captopril, desenvolvido a partir

do veneno da jararaca e isolado por um pesquisador brasileiro. Logo a paciente apresenta alguma intolerância aos IECA, podem ser utilizados a combinação de dois fármacos (sacubitril / valsartana). Jamais devem ser administrado em conjunto com os IECA, pois podem causar angioedema grave. Portanto, administrar mínimo 36 horas dos IECA. O sacubitril é um inibidor de uma endopeptidase chamada neprililina, que por sua vez é capaz de degradar os peptídeos natriuréticos natural (ANP e BNP). Com este degradador, haverá um aumento desses peptídeos. Eles representam a capacidade em aumentar a natriurese. A natriurese ocorre por conta da redução da reabsorção renal de Na^{2+} e consequentemente, um aumento na excreção de Na^{2+} . Com a redução da concentração de Na^{2+} plasmático, ocorrerá uma redução da volemia, RPT e redução da pré-carga. Já a valsartana é um bloqueador dos receptores AT_1 (BRA), ou seja, mesmo com o aumento da angiotensina II, ela não exercerá seus efeitos, pois seus receptores estarão bloqueados.

O segundo pilar são os beta-bloqueadores. Na IC, o sistema adrenérgico está superativado. Com o aumento das catecolaminas circulantes haverá o aumento da frequência cardíaca, aumento na utilização de O_2 pelos miócitos cardíacos e consequentemente uma hipóxia e apoptose destes miócitos. Além disso, as catecolaminas causam uma remodelação periférica, aumento da RPT e presso arterial, aumento pré-carga e faz remodelamento cardíaco ventricles. Entre as fármacos utilizados, podemos citar carvedilol - um antagonista não seletivo para receptores adrenérgicos α_1 , β_1 e β_2 (1 expresso no coração) e β_2 (1 expresso nos pulmões). Esse fármaco foi incluído como um dos pilares para o tratamento da IC no estudo COPERNICUS. O bloqueio desses receptores promovem efeito remodelação negativa, ou seja, redução da FC. Reduz a remodelação periférica, reduz pré-carga e reduz a pressão intracardíaca.

O terceiro pilar é a utilização dos antagonistas dos receptores minerais cardíacos (ARM). Esses antagonistas reduzem a síntese de aldosterona. A aldosterona é um hormônio produzido pelas glândulas supra-renais (córtex) e é responsável pela excreção renal do potássio (K^+). Ao utilizar um bloqueador destes receptores, haverá redução da aldosterona, com isso ocorrerá uma excreção aumentada de Na^{2+} e um aumento na reabsorção de K^+ . A redução da concentração plasmática de Na^{2+} levará a uma ~~redução~~ redução da volemia, redução da pré-carga, redução da pressão intracardíaca, redução do remodelamento cardíaco.

É, entanto, necessário o acompanhamento dos níveis séricos de K^+ , um nível que se manter $\geq 5,0$ mEq/L (hipercalcemia) será necessário suspender o uso. O fármaco que pertence a esta classe é a espicalactona, porém podem apresentar efeitos antiandrogênicos e anti prolactogênicos, podendo causar efeitos adversos tais como ginecomastia e alterações no ciclo menstrual. Este pilar foi mencionado como na redução da mortalidade no estudo BATES.

O quarto e o último pilar são os ^{inibidores} ~~transportadores~~ de sódio e glicose nos túbulos proximais renais (iSGLT2). A utilização destes inibidores foi proposta em 2021, portanto, é o pilar mais recente no tratamento da IC para a redução da mortalidade. Estudos como o DAPA, 2019 indicou que a dapaglifazina reduz em até 26% o risco de mortalidade, além de ser considerado um fármaco nefroprotetor. A inibição da SGLT2, haverá uma redução na reabsorção de Na^{2+} e glicose, promovendo naturalmente e consequentemente na ~~alta~~ excreção de Na^2 e glicose — esse transportador é capaz de reabsorver 90% da glicose filtrada. Sendo assim, a inibição do SGLT2 promove uma ~~redução~~ redução glicêmica significativa. Reduz náusea, reduz edema, reduz pré-carga, reduz pressão intra-arterial e remodelamento cardíaco. Além da redução da náusea, vários outros benefícios são observados com o uso do iSGLT2, porém esses serão discutidos na próxima questão.

b) O inibidores do SGLT2 foram a classe de fármacos proposta para a IC mais recente. A inibição promove glicosúria e natriúria. Sendo assim, 90% da glicose pode ser eliminada. Isso faz desses fármacos uma inovação, pois podem reduzir de forma significativa a glicemia e ~~assim~~ e aumentar o gasto calórico em 300-400 kcal/dia. Entre seus benefícios, podemos citar a redução da náusea, que promove a redução da pré-carga e pressão intra-arterial. Causa aumento da oxigenação, com o aumento de corpos cetônicos (α -cetônicos) que é bem utilizado como substrato energético pelos cardiomiócitos e neurônios. Reduz a gliconeogênese. Com a redução da concentração de Na^{2+} no aparelho juxtaglomerular, haverá uma vasodilatação dos arteríolos aferentes renais e consequentemente uma redução da hiperperfusão renal e com isso uma proteção renal a partir da utilização destes inibidores. Outro benefício é a ação anti-inflamatória ao reduzir a síntese de NF- κ B (fator de necrose tumoral κ pp β) e TNF- α . A utilização desses inibidores é capaz também, de reduzir a hemoglobina glicada em até 1%. Portanto, com todos esses benefícios, a utilização desses

farmacos passou a integrar no tratamento farmacológico da IC, mesmo em pessoas não diabéticas. O cotransportador é uma proteína que transporta de forma simultânea 1 molécula de glicose e 1 de Na^{2+} do lúmen (túbulo renal para o espaço intracelular (reabsorção renal) e está mais expressa nos túbulos proximais.

O doses doses usadas em idosos é de 10 mg 1x dia. ~~Ampl~~ Redução da mortalidade e IC e TRC (insuficiência renal crônica)

c) A insuficiência cardíaca (IC) é uma alteração mecânica do miocárdio que resulta em uma redução da fração de ejeção. ~~Com objetivo de~~ Com condição causa alterações neuro-humorais com a objetivo de compensação. Ela pode ser diagnosticada em ICFEr, quando a fração de ejeção é $< 40\%$; ICFEr quando a FE está entre 40-49% e ICFEp quando a FE $\geq 50\%$.

O tratamento farmacológico para ICFEr, será utilizado o tratamento similar ao da TFE ICFEr, ou seja, os 4 pilares: IECA / inibidor carboxil + beta-bloqueadores + ARM (antagonista receptor mineralocorticóide) + iSGLT2 (inibidor do cotransportador de glicose e sódio) no túbulo renal. Para o tratamento da ICFEp, o manejo terapêutico é apenas a utilização do iSGLT2.

Na ICFEr além da FE estar reduzida, há um remodelamento ventricular. De acordo com a lei de Laplace, quanto maior o diâmetro ventricular maior será a pressão sobre a parede do ventricular, induzindo processos de remodelamento cardíaco. Há ainda também um aumento da pré-carga que pode gerar uma congestão pulmonar. Na TFEr (intermediária) as alterações fisiopatológicas são parecidas com a ICFEr, sendo assim, o tratamento farmacológico será similar.

Obs para a questão a - o edema ocorre devido ao processo fibrótico favorecendo a fibrose miocárdica. Portanto, a utilização de ARM reduzirá esse processo