

A) O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), é apoiado em quatro pilares principais: I) o bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona; II) o antagonismo dos receptores β -adrenérgicos; III) aumento da diurese com uso de agente diurético de alça; e IV) antagonismo dos efeitos mineralocorticóides da aldosterona. Estas abordagens têm como objetivo neutralizar os efeitos desencadeados a partir da redução na fração de ejeção.

Por definição, a insuficiência cardíaca é a incapacidade do coração em bombear quantidades adequadas de sangue para atender às demandas fisiológicas do corpo. No caso da ICFER, a diminuição da fração de ejeção, reduz o volume de perfusão renal, sendo isto um gatilho para a liberação de renina pelos rins. A renina atua na conversão do (angiotensio) angiotensinogênio em angiotensina I (~~Ang~~) (Ang-I). A Ang-I por sua vez, sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), dando origem à angiotensina II (Ang-II). A Ang-II possui efeitos diretos no aumento da resistência vascular periférica, por meio da ligação aos receptores de angiotensina do tipo 1, os AT₁-R. Além disso, a Ang-II também aumenta os níveis da aldosterona, que possui efeito mineralocorticoide, aumentando a retenção renal de sódio e água. Em conjunto, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, piora o prognóstico da insuficiência cardíaca ao elevar a resistência vascular periférica, e portanto a pós-carga cardíaca, bem como os efeitos de elevação da volemia e do aumento de sódio plasmático, sendo também responsáveis pela elevação da pressão arterial, o que prejudica a função cardíaca.

O primeiro pilar do tratamento atua na supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com o uso de duas classes farmacológicas: os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA). A inibição da ECA por fármacos como o captopril, impede a formação de Ang-II e aldosterona, e dessa forma, reduz os efeitos prejudiciais dessa via, acima mencionados. Além disso, os IECA impedem a degradação de um peptídeo com ação vasodilatadora, a bradicinina. Por meio desses dois mecanismos, os IECA se mostraram eficazes na redução da mortalidade em estudos clínicos. Os pacientes que não toleram bem os IECA em função de efeitos

adversos, especialmente a tosse seca e persistente, podem substituir o iECA por um BRA, como a losartana. Os fármacos BRA também reduzem a mortalidade em comparação com placebo, porém sem vantagens sobre os iECA. ~~(Essas vantagens)~~ Os efeitos terapêuticos dos BRA são relacionados, naturalmente, com o bloqueio dos efeitos da Ang-II previamente citados.

Além dos efeitos na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a redução na fração de ejeção e portanto, redução no débito cardíaco, induz a ativação neural adrenérgica com liberação de catecolaminas. As catecolaminas induzem aumento da resistência vascular periférica pela ação nos receptores α -adrenérgicos, induzem a liberação de renina pela ação nos receptores β_1 nos rins, e também aumentam a frequência cardíaca (FC) pela ação nos receptores β_1 cardíacos.

O segundo pilar atua no bloqueio dos receptores β_1 , com fármacos como o carvedilol. Essa classe de fármacos chamados de β -bloqueadores, reduzem a FC ao bloquearem os receptores β_1 cardíacos, diminuindo os níveis intracelulares de AMPc e cálcio. Os β -bloqueadores também reduziram a mortalidade em estudos clínicos.

O terceiro pilar é baseado no antagonismo dos efeitos mineralocorticóides da aldosterona, com o uso da espironolactona por exemplo. A espironolactona impede a retenção renal de sódio e água induzida pela aldosterona e também atenua os efeitos de remodelamento cardíaco que a aldosterona produz. Bem como os fármacos anteriores, a espironolactona também reduz mortalidade.

O quarto pilar se ancora no uso de diuréticos de alça como a furosemida. Embora seja o único fármaco, em ~~(relação)~~ relação à classe, que não reduz mortalidade, a furosemida é fundamental para o controle da pressão arterial. Ao bloquear os trocadores NKEC2 nos rins, os diuréticos de alça garantem alta excreção de sódio e altos volumes de água, o que melhora a pressão arterial e o trabalho cardíaco.

B) O tratamento da ICFe apresentou um ~~(grande)~~ hiato de aproximadamente 15 anos na inclusão de novos fármacos capazes de reduzir a mortalidade dos pacientes. Desde a inclusão da espironolactona

na virada do século, até o estudo clínico EMPA-REG que mostrou a redução na mortalidade com o uso da empaglifosina em 2015, o tratamento da ICFeR se manteve com os quatro pilares discutidos previamente. Nesta mesma linha, em 2019 o estudo DAPA-HF apresentou a redução na mortalidade em pacientes com ICFeR em uso de dapaglifosina. Em comum, em ambos estudos os pacientes já estavam em uso de medicações corretas e em doses otimizadas, o que representou grande mudança na fronteira do conhecimento da terapia farmacológica da ICFeR até então.

A empaglifosina e a dapaglifosina pertencem à classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), os quais originalmente foram desenvolvidos para o controle glicêmico. Embora não seja incomum que pacientes com ICFeR também tenham diabetes, o benefício na redução na mortalidade também foi observado em pacientes normoglicêmicos.

Os SGLT-2 atuam na reabsorção de sódio e glicose do filtro do glomerular para a circulação. Embora o controle glicêmico possa ser interessante, já que a cardiomiopatia diabética atua com fator prejudicial para a função cardíaca, os benefícios estão mais associados ao aumento da excreção de sódio, impactando na manutenção de níveis pressóricos controlados.

c) A insuficiência cardíaca pode ser classificada em três tipos: I) insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR); II) com fração de ejeção levemente reduzida (ICFeLr); e III) com fração de ejeção preservada (ICFeP).

Para fins diagnósticos, a ecocardiografia é capaz de identificar as reduções na fração de ejeção. Fração de ejeção maior ou igual a 55% é considerada normal. Entre 50 e 54%, a fração de ejeção é considerada preservada, e o diagnóstico deve ser essencialmente clínico, com a identificação de sintomas como fadiga, cansaço em pequenos esforços, edema periférico e congestão pulmonar (não necessariamente todos presentes). Pela ecocardiografia, a fração de ejeção entre 41 e 49% é considerada levemente reduzida e, menor ou igual a 40%, o diag-

nóstico é de fração de ejeção reduzida. Em todos os casos, os sintomas estão presentes, e os pacientes podem ser classificados de acordo com a escala NYHA, ~~(grau)~~ que vai do nível 1 ao nível 4, sendo o 1 com sintomas mais leves e 4 com os mais severos.

A ICFeR é naturalmente associada à disfunção sistólica, onde o volume de sangue ejetado é menor, em percentual e quantidade. Por outro lado, a ICFeR tem associação com disfunção diastólica, quando o ventrículo esquerdo não se ~~(se)~~ relaxa adequadamente resultando num volume de enchimento ~~(menor)~~ menor. Em termos percentuais, a fração de ejeção se mantém numericamente normal, porém o volume ejetado é menor em decorrência do volume de enchimento menor. A função diastólica reduzida, eleva a pressão do ventrículo esquerdo, que em cadeia, aumenta a pressão atrial esquerda, que resulta em extravasamento de líquido nos pulmões (congestão), sendo esta uma das explicações dos sintomas observados, mesmo sem mudança na fração de ejeção. Por último, a ICFeR também tem associação com disfunção sistólica.

O tratamento da ICFeR e FEp, além dos quatro pilares descritos para a ICFeR, sugere-se: o uso dos iSGLT2, haja vista o benefício da redução na mortalidade; a inclusão da associação sacubitril + valsartana em substituição do BRA ou iECA; o bloqueio sequencial do népron com a adição de diurético tiazídico ao diurético de alça, visto que o uso prolongado de furosemida pode gerar hipertrofia de outras regiões do népron, sendo esta abordagem eficaz para o alcance da meta de diurese.

Em conjunto, estas estratégias visam a diminuição dos sintomas para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes, uma vez que a insuficiência cardíaca, independente da fração de ejeção, é considerada uma síndrome ainda sem cura.