

1. a) Suspendendo as diretrizes atuais para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC), incluindo as americanas de 2021 e as europeias de 2022, os quatro pilares farmacológicos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFE<sub>r</sub>), "quarteto fantástico", são:

- Inibidores da neprililina e dos receptores de angiotensina (INRA)

- Betabloqueadores (BB)

- Antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM)

- Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Os INRA, como o sacubitril/valsartana, agem da seguinte forma: O sacubitril inibe a neprililina, enzima que degrada peptídeos vasodilatadores, elevando seus níveis circulantes e promovendo vasodilatação e natriurese. Já os inibidores dos receptores de angiotensina (valsartana) antagonizam os receptores AT1, atenuando os efeitos da angiotensina II e contribuindo para ~~reduzir~~ que haja vasodilatação e natriurese.

Os BB agem inibindo a ativação adrenergica, que é provavelmente cardiotóxica na ICFE<sub>r</sub>. Assim, bloqueiam receptores  $\beta$  cardíacos e renais, evitando o remodelamento cardíaco, como o hipertrofia.

A ICFE<sub>r</sub> é caracterizada por elevação da aldosterona, que promove retenção de sódio e água, hipotensão, fígado cardíaco e disfunção endotelial. Nesse sentido, os ARM ~~agem bloqueando~~, como a espironolactona, agem bloqueando os receptores mineralocorticoides e consequentemente reduzindo os efeitos deletérios da aldosterona.

Por fim, os iSGLT2, agem bloqueando o cotransportador sódio-glicose tipo 2 nos túbulos contorcidos proximais dos rins, promovendo glicosúria, natriurese e redução da volêmia. Um exemplo de fármaco desta classe é a dapaglifosina.

b) Os iSGLT2 foram inicialmente descritos como antidiuréticos, mas apresentam efeito ~~cardíaco~~ e protetor cardíaco e renal. Ao inibir o cotransportador sódio-glicose tipo 2 nos túbulos contorcidos proximais dos rins, estes fármacos promo-

vem glicemia, natrêmia e reduzem a volêmia, como já mencionado. A redução da volêmia, em função da natrêmia, portanto, reduz a pré e pós-carga cardíacas, bem como a pressão arterial, exercendo assim um papel cardiovascular protetor, independente da presença do diabetes mellitus.

c) A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em:

- IC FEp: Insuficiência cardíaca com ~~fração~~ fração de ejeção preservada, cuja FEVE é maior ou igual a 50%;
- IC FElv: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida, cuja FEVE ~~está~~<sup>varia</sup> entre 40 e 49%;
- IC FEr: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, cuja FEVE é < 40%.

~~O tratamento da IC pode ser dividido em~~

O arsenal terapêutico da IC pode ser dividido em fármacos que melhoram o prognóstico, reduzindo mortalidade e hospitalizações, ~~como~~ como aqueles que compõem a terapia quadrupla (INRA / BB / ARM / iSGLT2) e fármacos que tratam os sintomas, como diuréticos, digitálicos e vasodilatadores diretos.

Os diuréticos, como a furosemida, aumentam a excreção de sódio e água, sendo importantes no tratamento dos sintomas congestivos da IC, como edema pulmonar e periférico, por exemplo. Os digitálicos (digoxina) apresentam três efeitos relevantes no tratamento dos sintomas da IC: efeito inotrópico positivo, efeito cronotrópico negativo e efeito antiarritmico. Estes fármacos agem bloqueando a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase na membrana das células cardíacas, o que eleva os ~~concentrações~~ níveis intracelulares de  $\text{Na}^+$  e consequentemente de  $\text{Ca}^{2+}$ , aumentando a força de contração cardíaca. Já os vasodilatadores diretos, como a associação de hidralazina<sup>2</sup> de dihidrato de isorbideda, representa uma alternativa para o tratamento da IC em pacientes que não respondem a IECA (inibidores da

receptor de angiotensina) e INRA.

Assim sendo, o manejo da ic. requer conhecimento farmacológico aliado a aplicações críticas de evidências clínicas, com a finalidade de melhorar o prognóstico, reduzindo os sintomas e trazendo benefícios ao paciente ao mesmo tempo que reduz os riscos.