

Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

As classes de fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) têm sido chamadas de "quarteto sintótico" por serem baseados em quatro pilares farmacológicos que controlam a resposta neuro-humoral. A seguir serão apresentados as classes, bem como o seu mecanismo de ação e representante farmacológico:

①-Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

Quando ocorre uma redução da perfusão renal, a enzima renina é liberada pelos rins e converte angiotensinogênio em angiotensina I. Esta ainda é convertida (em) pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II, que, por sua vez, se liga ao receptor AT1, promovendo o aumento da pressão arterial (PA). Este efeito é inibido pelo IECA, que promove sua ação inibindo a ECA (figura 1), reduzindo a pós-carga.

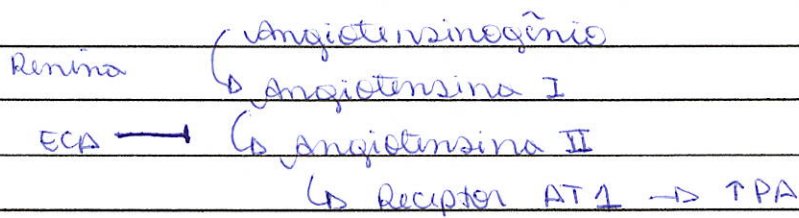


Figura 1: Esquema ilustrando a inibição da ECA. → significa inibição da ação.

O captopril e o enalapril são representantes desta classe. Sendo que o primeiro possui um tempo de meia vida ($t_{1/2}$) mais curto, sendo necessária administração de 8h em 8h, enquanto que o segundo pode ser administrado de 12h em 12h. Ambos apresentam o efeito adverso da tosse, uma vez que (o aumento de bradicinina) a degradação de bradicinina em metabólitos inativos é impedida devido a inibição da ECA. Esses efeitos são reduzidos no enalapril, um pró-fármaco.

- Bloqueador receptor AT1 (BRA)

Esses fármacos, representados pela losartana e valsartana, bloqueiam o receptor AT1 e o consequente efeito de aumento da PA. Como não interagem na ECA, não produzem o efeito adverso da tosse indesejada. Sendo uma alternativa dos IECA.

- ~~(antagonista de receptor) (neprililina)~~ Inibidor neprililina

① Sacubitril/valsartana é uma combinação de pró-fármaco e BRA, que inibe a (~~RAAS~~ ^{RAAS} ~~receptor de~~) enzima) digeração de peptídeos natriuréticos (ANP, BNP), promovendo efeitos benéficos na regulação neuro-humoral. A inibição de neprililina impede a digeração dos peptídeos, que contribuem para a redução da pré-carga.

② Bloqueadores β -adrenérgico

A norepinefrina (NE) e epinefrina (E) são agonistas de receptores β -adrenérgico, que, quando ligados, promovem o aumento da frequência cardíaca (FC - cronotropismo), da força (inotropismo) e da velocidade de condução (dromotropismo). Na insuficiência cardíaca (IC), esses efeitos da ativação do sistema simpático, em longo prazo, piora o prognóstico da doença. Dessa forma, o bloqueio do receptor reduz os efeitos trazendo benefícios.

① atenolol bloqueia o receptor β_1 no coração, enquanto o propranolol é um exemplo de bloqueador dos receptores β_1 e β_2 . O bloqueio de β_2 causa efeitos adversos como broncoconstrição no pulmão, o que deve ser considerado caso o paciente seja asmático. Além disso, causa hipoglicemia, ao inibir os receptores hepáticos, o que é importante considerar em pacientes diabéticos. Atenolol é β_1 seletivo.

③ Bloqueador de receptor mineralcorticóide (MRA)

A aldosterona é um (~~hormônio esteroide~~ ^{hormônio esteroide}) mineralcorticóide liberado pelo córtex da suprarrenal e atua no ducto coletor, retendo sódio (Na^+) e água e, conseqüentemente, aumentando a volemia e a PA. A espironolactona compete com a aldosterona, reduzindo seus efeitos, o que melhora a pré-carga. Além disso, esse fármaco reduz o remodelamento cardíaco e a deposição de colágeno nos miócitos. Ademais, é conhecido como poupador de K^+ (potássio).

④ Inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)

① cotransportador de sódio-glicose 2 está localizado no túbulo contorcido proximal e promove a reabsorção de glicose e Na^+ do filtrado glomerular. A dapagliflozina inibe esse cotransportador,

aumentando a eliminação de Na^+ e glicose pela urina. no tratamento de diabetes melito tipo 2, essa terapia oral reduz os níveis de hemoglobina glicada (HbA1C), peso corporal e PA. Recentemente, essa classe de medicamentos foi incluída ao tratamento de IC após estudos constatarem benefícios na redução da PA, da ativação do SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) e da inflamação, trazendo benefícios para a pré e pós-carga para o coração, que se encontra debilitado devido a condições patológicas.

Diuréticos recentes têm incorporado novas abordagens farmacológicas no tratamento da IC. A IC é uma síndrome que, portanto, traz um grande desafio na escolha terapêutica. O tratamento pode se dividir em fármacos que melhoram a força, a pré-carga e a pós-carga do músculo cardíaco (figura 2).

- Força

O mecanismo pelo qual os miócitos promovem a contração do músculo cardíaco é conhecido como acoplamento excitação-contracção. O Na^+ entra no sarcolema pelo receptor de Na^+ voltagem dependente, após excitação e abertura do mesmo. Além disso, o cálcio (Ca^{2+}) entra pelo receptor de Ca^{2+} do tipo L, e se liga ao receptor de rionodina (RyR) no retículo (~~sarcoplasmático~~) sarcoplasmático, promovendo a saída de Ca^{2+} para o citosol. O Ca^{2+} , ligado, então, a subunidade de contracção troponina C e promove a aproximação e contracção da miosina e actina. Essa ação é regulada quando a SERCA2, localizada no retículo sarcoplasmático (RS) capta o Ca^{2+} novamente para o estoque celular (70% do Ca^{2+} intracelular), e o trocador Na^+ - Ca^{2+} na membrana promove a extrusão celular de cálcio na proporção 3:1 de Na^+ . O trocador Na^+/K^+ ATPase promove a força motriz para o Na^+ atuar no trocador Na^+ - Ca^{2+} .

O glicosídeo cardíaco digoxina inibe a ação do trocador Na^+/K^+ ATPase, reduzindo o gradiente dos íons e, portanto, a extrusão de Ca^{2+} . A maior quantidade de Ca^{2+} disponível no interior da célula prolonga o tempo de contracção e a força. Porém os digitálicos podem causar arritmias devido alteração no tempo de relaxamento. Além de (±) ter um baixo índice terapêutico, ou seja, a

dição entre a dose terapêutica e tóxica é muito reduzida, causando toxicidade. A cardiotoxicidade é tratada (através) interrompendo o tratamento ~~com~~ da digoxina.

A despeito dos equívocos, ela ainda é considerada no tratamento do IC devido a estudos indicarem benefícios de seu uso. Contudo, novas abordagens, como a introdução da iSGLT2, mencionada anteriormente, são benéficas para manter a força do músculo cardíaco, uma vez que reduzem PA e SRAA.

Nesse sentido, agonistas de receptores adrenérgicos da célula cardíaca contribuem para o aumento de força ao aumentar os níveis de AMPc, ativando a PKC, que ativa inibidores do canal de Ca^{2+} tipo L, SERCA2 e Troponina I (TnI), que atuam como reguladores da contração. Esse mecanismo aumenta o Ca^{2+} intracelular.

- Pré-carga

A redução da pré-carga é promovida pela ação dos diuréticos, como a furosemida, que aumenta a excreção de Na^+ e água ~~(aumentando a volemia)~~ ao inibir o transporte de Na^+ -água e Cl^- na alça de Henle. Embora seja um diurético potente (impedindo a maior parte da reabsorção de Na^+ renal), a furosemida causa equívoco adverso, como ototoxicidade.

A hidreclorotiazida, por sua vez, impede a reabsorção de sódio no túbulo contorcido distal. É a espironolactona, como já mencionada impede a reabsorção de Na^+ e água no ducto coletor, atuando ainda como poupador de K^+ , que é depletado pela ação dos outros fármacos. Esses fármacos reduzem a volemia e a pré-carga.

- Pós-carga

A estratégia adotada é reduzir a resistência vascular e o trabalho cardíaco. A hidralazina é um exemplo de fármaco que promove a vasodilatação aumentando a capacitância de grandes artérias e a condutância de grandes veias. Enquanto o bloqueio β -adrenérgico promovido pelo atenolol (seletivo) e propranolol (β_1, β_2), reduzem o trabalho do músculo cardíaco ao reduzir a FC, força e velocidade de contração.

IC

↑ FORÇA

- glicosídeos cardíacos
digitálicos
(ex.: digoxina)

↓ PRÉ-CARGA

- diuréticos
(ex.: furosemida,
hidroclorotiazida e
spironolactona)

↓ PÓS-CARGA

- vasodilatadores
(ex.: hidralazina)
- β -bloqueadores
(ex.: atenolol, metoprolol, propranolol)

Figura 2 : Estratégia tratamento da IC.

Referências : as Bases farmacológicas de Goodman e Gilman, 12^ª
(~~Goodman e Gilman~~) edição.
Rang e Dale.