

## TEMA: Tratamento farmacológico da ICC

↓)

a) A insuficiência cardíaca (IC) é uma (~~condição~~) patologia que envolve a incapacidade cardíaca em suprir as necessidades metabólicas e de oxigênio adequadamente frente a uma demanda ou desafio. Além disso, essa incapacidade de resposta pode ocorrer em contextos de aumento de trabalho cardíaco. Mesmo, a IC pode ocorrer em contextos de débito cardíaco ao por aumento de força de contração.

Na instalação dessa quadro patológico, bem como na progressão da doença, ocorrem alterações na pré-carga, como alterações no volume e retenção hídrica, e/ou na pós-carga, como vasoconstrição. Esse processo desemboca em um ciclo vicioso que leva a progressão da doença e as manifestações sintomáticas, como por exemplo, hiperfluxo e remodelamento cardíaco.

Adicionalmente, atualmente sabe-se que não se trata de uma doença meramente hemodinâmica, mas que envolve alterações neuro-hormonais importantes. Dessa forma, a IC envolve distúrbios nos sistemas nervoso simpático (SNS), sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), peptídeos naturais, entre outros. Dessa forma, o tratamento farmacológico está relacionado ao controle e modificações desses sistemas neuro-humorais relacionados ao desenvolvimento e a progressão da IC.

Atualmente, existe um arsenal terapêutico bastante diverso para o tratamento farmacológico, e novos (de) drogas têm surgido ao longo dos últimos anos.

No entanto, embora apresentem mecanismos de ação diferentes, (~~tem como objetivo~~) compartilham os objetivos terapêuticos. O tratamento farmacológico da IC, visa a redução da mortalidade, redução do remodelamento cardíaco e a melhora sintomática.

do paciente. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), um tipo de IC, novos dados têm surgido e auxiliam na composição da terapia farmacológica. Essas classes podem ser divididas em 4 grandes grupos, que serão abordados a seguir:

#### a.1) Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Os fármacos que pertencem à esse classe, como o captopril, atuam a redução da vasoconstrição e do remodelamento cardíaco, ao inibirem a atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA). A inibição da ECA leva a redução da formação de angiotensina II (Ang II). Esse peptídeo ao interagir com seus receptores pode levar dentre outras ações, o aumento da atividade simpática, vasoconstrição e retenção de líquido (aumento da volume). Assim, ao inibir a enzima relacionada a sua formação, ocorre uma redução dos efeitos promovidos pela Ang II.

Entretanto, a Ang II pode se ligar a outros receptores não relacionados às ações discutidas anteriormente, logo são comuns eventos adversos decorrente do uso desses fármacos, como a tosse.

#### a.2) Bloqueadores de receptores AT-1

Na tentativa de combater os efeitos adversos relacionados ao IECA e para aqueles quadros em que a terapia não responde, uma nova classe foi estabelecida. Mais seletiva, do ponto de vista alvo molecular e suporte terapêutico dirigido, os bloqueadores de receptor AT-1, como a losartana, vão atuar impedindo a ligação da Ang II ao seu receptor. O receptor AT-1 também está relacionado a vasoconstrição, por exemplo. Logo, os efeitos terapêuticos dessa classe se correlacionam com aqueles promovidos pelos IECA; no entanto, com menos ocorrência de eventos adversos.

a.3)  $\beta$ -bloqueadores:

Uma outra classe importante no manejo da ICFE são os  $\beta$ -bloqueadores. Pertencem a essa classe fármacos como carvedilol, bisoprolol e metoprolol. Esses fármacos vão atuar bloqueando a ligação do ligante endógeno, ~~(ao)~~ como a noradrenalina, ao seu alvo molecular. Os receptores  $\beta$ -adrenérgicos estão localizados no tecido cardíaco e sua ativação leva ao aumento da frequência cardíaca e está relacionado com a ativação simpática. Assim, a ação dos  $\beta$ -bloqueadores leva a diminuição frequência cardíaca e diminuição do consumo de oxigênio, preservando o tecido cardíaco.

## a.4) Diuréticos e antagonistas da aldosterona

Embora seja uma relação bidirecional, aumento de pré-carga e progressão da doença, pode-se dizer que fármacos que ~~promovem~~ promovam ajustes na volume e retenção hídrica podem auxiliar no tratamento da ICFE. A furosemida é o principal representante da classe dos diuréticos, sendo um dos fármacos mais utilizados na rotina hospitalar. Além disso, a espironolona, um antagonista da aldosterona, leva à redução da absorção de sódio. Em conjunto esses fármacos atuam reduzindo a quantidade hídrica dentro dos vasos, seja por atuação direta como os diuréticos de alça, ou indiretamente como o antagonismo da aldosterona. Vale destacar, no entanto, que sozinho esse fármacos não diminuem a mortalidade associada a essa patologia, sendo sempre utilizado em combinação com outras classes.

Nesse contexto, o tratamento farmacológico ICFE apresenta diversas abordagens possíveis e disponíveis. Cada caso clínico, levando em consideração o estágio da doença, variáveis biológicas (idade) e resposta terapêutica, devem direcionar o manejo clínico farmacológico. Esse manejo remansa pelo conhecimento

dos mecanismos de ação, dos (tos) eventos adversos associados e da disponibilidade no ambiente hospitalar e da atenção básica. O tratamento pode ocorrer em monoterapias, ou seja, utilizando um fármaco de determinada classe, ou por uma terapia combinada de fármacos de várias classes. Esse último análio, é bastante comum nos quadros mais avançados da doença.

b) Embora o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da ICFEr seja diverso, muitos pacientes ainda apresentam dificuldade no controle da progressão da doença. Dessa forma, nos últimos decadas novas fármacos têm dispensado como alternativas para promoção de uma maior adesão ao tratamento e novas abordagens farmacológicas. Muitas dessas fármacos tiveram seu desenvolvimento associado ao tratamento de outras patologias, mas a utilização pleiotípica na IC se mostram validas e promissoras.

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), como o dapagliflozina, são exemplos de fármacos pleiotípicos utilizados no tratamento da ICFEr. No túbulo proximal renal ocorre a maior parte da reabsorção de glicose, no rim. Ao inibirem a reabsorção de glicose, esses fármacos também levam a uma maior eliminação de água por osmose hídrica. Além disso, podem promover a natriurese no organismo. Vale destacar, que embora os mecanismos por trás da excelente atuação dos iSGLT2 no tratamento da ICFEr, ainda não estejam completamente esclarecidos. Alguns estudos apontam que estes receptores do tipo SGLT2 também estão localizados em outros órgãos e sistemas. Nos quimiorreceptores relacionados com a resposta quimiorreflexa, como o carotídeo, (esses) estes receptores parecem estar presente se relacio-

com a hiperestimulação desse reflexo. A hiperestimulação quimio-reflexa, por sua vez, pode estar relacionada ao aumento da atividade simpática e alterações cardiovasculares.

Um dos objetivos da Terapia do ICFeR é a redução do remodelamento cardíaco. ~~A~~ O controle da descarga simpática pode auxiliar na diminuição do processo hipertrofico e de deposição de colágeno.

Além disso, os ISG/TZ ao ~~preservar~~ auxiliarem na preservação ~~da pré-carga~~ do controle da pré-carga, controlando o volume líquido e, consequentemente, a pressão arterial, promovem uma proteção dos órgãos cardíacos e renais.

2) A IC é uma síndrome relacionada a incapacidade do tecido cardíaco em responder adequadamente a demanda. Embora, possa ser definida de maneira simplista, como discutido anteriormente, ela pode se manifestar de diferentes maneiras. A IC pode ser classificada com base na fração de ejeção do ventrículo, como: ICFeR, insuficiência cardíaca com fração de ejeção livremente reduzida (ICFeLr) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP).

A ICFeR está relacionada a disfunção sistólica, enquanto a ICFeP, se relaciona a disfunção diastólica e a complacência ventricular. A ICFeLr, por sua vez, também está relacionada a disfunção sistólica, mas essa ocorre em eventos agudos, muitas vezes decorrente do infarto agudo do miocárdio (IAM).

Na ICFeLr ~~(e~~ ~~tratamento~~) a abordagem terapêutica deve ser um pouco diferente das demais manifestações de IC. Por se tratar de evento agudo, a preservação do tecido cardíaco é mandatória. Nesse quadro são comuns medidas não farmacológicas, como a vasodilatação local, utilização de "stents".

Ao mesmo tempo, a intervenção farmacológica

se faz necessária. Devido à gravidade do quadro, qual-  
mente, são utilizados fármacos pela via endovenosa. Na  
rotina clínica de tratamento dessa patologia, são utiliza-  
dos diuréticos de alça, como a furosemida (IV), e os vaso-  
dilatores endovenosos, como o nitroglicerato de sódio.

Entretanto, a utilização dos diuréticos e fárma-  
cos antianginais, requer um controle minucioso e acom-  
panhamento farmacoterapêutico. Do contrário, a sua uti-  
lização pode levar a efeitos contrários como hipotensão  
e vasodilatação súbita.

Assim, no tratamento farmacológico da ICFEV são  
propostas abordagens voltadas ao controle da pré-carga  
e pós-carga, levando à diminuição da demanda  
e preservação tecidual. Enquanto, na ICFEV, as aborda-  
gens terapêuticas visam uma redução do processo  
hipertrofico e do remodelamento cardíaco. Em ambos  
os casos, o controle farmacológico visa à uma  
manutenção de longo prazo e robustez do paciente.  
Já na ICFEV, a resposta deve ser imediata garantin-  
do a preservação tecidual, sendo os fármacos de escolha  
destinados ~~para~~ a esse objetivo.