

1. a)

A insuficiência cardíaca é a via final de várias condições. A insuficiência cardíaca mais conhecida e mais estudada é a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Nesta condição há redução da capacidade do coração em manter uma fração de ejeção suficiente para oxigenação e nutrição dos órgãos e tecidos. Assim, o paciente apresenta sintomas como cansaço e edema, podendo evoluir para edema pulmonar.

A fisiopatologia da ICFER envolve vários fatores como a ativação do Sistema Nervoso Autônomo e do Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona, que em conjunto, interferem na regulação da pré e pós carga. A força de contração do músculo cardíaco, o inotropismo, afeta diretamente a fração de ejeção, porém, atualmente, os inotrópicos positivos disponíveis, que são os glicosídeos cardíacos, são usados apenas quando não é possível manter um débito cardíaco suficiente com outros fármacos. Isto ocorre devido aos diversos efeitos adversos que estes fármacos possuem e assim aumentam reduzindo as chances de intervenções por causas cardíacas as custas do aumento do risco de morte súbita.

Quando há queda da fração de ejeção o primeiro mecanismo compensatório ativado é através da ativação de receptores β_1 cardíacos, devido a ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático. Este mecanismo compensa, até certo ponto, o débito cardíaco. A médio prazo, a taquicardia é maléfica pois aumenta a demanda de oxigênio e nutrientes do músculo cardíaco, demanda esta que não é suprida pela vascularização. Além disso, a taquicardia reduz o tempo disponível para diástole, reduzindo o volume diastólico e, por consequência, reduzindo o volume sistólico e a fração de ejeção. Não menos importante, a taquicardia contribui para o processo de remodelamento cardíaco. Neste processo, a necessidade de aumento da fração de ejeção, inicialmente, gera aumento da força de contração por aumento do tamanho ^{transversal} dos cardiomiócitos hipertrofia porém, ~~este~~ com o decorrer da doença, há substituição deste tecido muscular por tecido fibroso com por exemplo aumento

do colágeno. Assim, molecularmente, este processo envolve. Assim, um dos pilares de tratamento se dá com o uso de β -bloqueadores. O carvedilol e o metoprolol foram os β -bloqueadores que apresentaram melhores resultados em ensaios clínicos.

A ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) também contribui para a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), já que a adrenalina/noradrenalina ativam este sistema. O angiotensinogênio (liberado pelo fígado) é convertido em angiotensina I pela renina (liberada pelos rins). A angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) presente no pulmão e outros tecidos. A angiotensina II, se liga aos receptores de angiotensina (AT_1) provocando vasoconstrição e aumento da liberação de aldosterona. A vasoconstrição provoca aumento da pressão arterial com aumento, principalmente, da pós-carga, que é a força contra a qual o coração ~~de~~ que deve ser superada pelo coração para que haja uma fração de ejeção suficiente. Para reduzir a pós-carga são usados inibidores de ECA, como captopril. A vasodilatação, com vasodilatores em monoterapia, não traz benefícios como os TECA. Uma exceção é a associação de dinitrato de isossorbida com hidralazina. Esta associação apresentou melhora moderada, porém, quando avaliada em ensaio clínico com indivíduos pretos, foi observado um aumento de 43% da expectativa de vida, sendo a primeira indicação com restrição étnica do FDA. A associação é necessária pois os nitratos apresentam tolerância com o uso crônico e, quando associados a hidralazina, esta tolerância é reduzida. O mecanismo molecular responsável pela redução da tolerância não é bem entendido.

Outra forma de atuar inibindo o efeito da angiotensina II é inibindo o receptor ~~AT~~ AT_1 com fármacos como a losartana. A inibição do efeito da angiotensina promove a redução da pós-carga e contribui para redução do remodelamento.

Um importante fator que induz ao remodelamento é

a aldosterona, ^{que} também é liberada com a ativação da cascata acima descrita. Além do remodelamento, a aldosterona provoca retenção de sódio e com isso, a retenção de líquidos. Este aumento de volume aumenta a pressão arterial, aumentando a pós-carga e contribuindo para o aumento da pré-carga. Com pressões de enchimento muito altas pode haver lesões no músculo cardíaco contribuindo para perda de força de contração. Assim, o uso de antago inibidores de ECA ou antagonista de AT₁ ^(BRA) é justificado. Este tratamento aumenta em torno de 30% a expectativa de vida dos pacientes.

Mesmo inibindo a produção de angiotensina e aldosterona via IECA, é descrito que pode haver o chamado "escape de aldosterona", onde há produção de aldosterona mediada por outras enzimas. Assim, justifica-se o uso de antagonistas mineralocorticóides (MRA) como a espironolactona.

Em 2024, a publicação das diretrizes de tratamento da ICCER, pela NYHA, indicou a substituição da terapia tripla composta por 1-β-bloqueador, 2-IECA ou Antagonista de AT₁, e 3-antagonista de mineralocorticóide por terapia quádrupla, em pacientes classe II-III ou que ainda tenha sintomas com a terapia tripla associada ou não a diureticos.

A terapia quádrupla ocorre com a substituição do IECA ou BRA pela associação de valsartana com sacubitril. O sacubitril é um inibidor de neprililina. A neprililina é uma enzima que degrada o BNP e o ANP (peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético derivado do cérebro). Estes peptídeos tem papel importante na insuficiência cardíaca sendo, inclusive, considerados marcadores da gravidade da doença através da dosagem plasmática de BNP ou pro-NT-BNP (seu precursor). Estes peptídeos, além de outras funções, são responsáveis pela fosforilação da titina, uma proteína envolvida na elasticidade dos cardiomiócitos, um fator importante principalmente na diástole na insuficiência cardíaca, a titina está hipofosforilada. O BNP e ANP

aumentam o GMPc provocando a fosforilação da titina.

O uso do succinilil-valsartana valsartana apresentou eficácia importante em um grande estudo (PIONEER), por isso, ~~ela~~ ~~tem~~ ~~seu~~ é indicada a substituição. Esta indicação deve levar em conta pacientes em uso da terapia tripla, com ou sem diuréticos, que ainda tenham sintomas, levando em consideração a idade, sintomas, % da fração de ejeção e níveis de pró-BNP. Além desta substituição há a indicação da associação com a dapaglifosina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose, como descrito na próxima resposta (b). Assim, a terapia quádrupla engloba: succinilil-valsartana, B-bloqueador, MRA e dapaglifosina, que promove diurese reduzindo a pressão e a pós-carga.

b) Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT2) são indicados para HFF/CFER devido à redução de peso e pelo efeito diurético gerado por eles. A dapaglifosina, um fármaco desta classe, apresentou melhora da TC em pacientes ~~diabéticos~~, o que gerou estudos do ~~seu~~ efeito desta em pacientes com TCER. Nestes estudos, em pacientes não diabéticos, foi observada melhora da TCER. O mecanismo ainda não está claro, porém a redução de peso e o efeito diurético são importantes principalmente para a redução da pré-carga, já que pressões de enchimento muito altas geram estresse no músculo cardíaco e contribuem para redução da fração de ejeção. Como já descrito, a diurese também contribuiu para redução da pós-carga.

Com isso, o protocolo clínico indica a substituição do IECA ou BRA por succinilil-valsartana ou a associação com dapaglifosina. Caso o paciente continue apresentando sintomas é indicado o uso de succinilil-valsartana e ~~da~~ dapaglifosina.

O SGLT2 é um transportador de sódio e glicose que quando está ativo promove a reabsorção de glicose e sódio. Esta proteína transportadora está inserida na membrana luminal no túbulo proximal. Assim, quando é inibida, não transporta o sódio e a glicose provocando glicosúria e ~~osmólitos~~ com uso a diurese, que ~~é~~ aumenta da excreção de

água, ~~é~~ atraída pelo sódio e pela glicose. A glicosina é útil no tratamento do diabetes pois que contribui para a redução da glicose plasmática.

c) A IC FEp é menos estudada e tem a diástole como principal responsável pela patologia. É descrito que há ^{alteração} ~~modificação~~ do volume de enchimento na diástole ~~de~~ sem repercussão no volume ~~de~~ de ejeção de maneira significativa. Na IC FEp a sístole é o principal componente e ocorre redução significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O paciente com IC não apresenta a relação Frank-Starling preservada, onde a medida que se aumenta a pressão de enchimento há aumento na fração de ejeção ventricular. Esta relação ocorre fisiologicamente até pressões de enchimento de ~~até~~ 15 mmHg; no paciente com IC as pressões de enchimento ultrapassam ~~25~~ 25 mmHg, ~~onde~~ a partir deste ponto, a relação Frank-Starling não ocorre. Assim, o platô é reduzido em pacientes com IC. Mesmo com altas pressões de enchimento o volume de ejeção do ventrículo esquerdo não é ~~de~~ aumentado.

Na IC FEp há uma redução da elasticidade do tecido, provavelmente devido ao remodelamento, e com isso há queda da força de contração. Assim, o tratamento deve envolver as fármacos que previnam o remodelamento e que reduzam as a pré-carga.

Na IC FEh, como o próprio nome diz, há leve redução na fração de ejeção, assim, o tratamento deve ser cauteloso a fim de não provocar depressão cardíaca acentuada, como por exemplo é gerado por β -bloqueadores. Neste tratamento, a prevenção do remodelamento deve ocorrer, a fim de evitar a progressão da doença, e o aumento da fração de ejeção deve ser restaurado inicialmente com medidas não farmacológicas, como com a restrição de sal da dieta. As medidas farmacológicas podem ser iniciadas em monoterapia, como

por exemplo, com IECA, BRA ou MRA. Caso a função de
excreção se mantenha reduzida, a associação de fármacos é
benéfica.