

a) A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição complexa que envolve alterações funcionais e ~~an~~ anatômicas no sistema cardiovascular. As alterações funcionais se devem a uma disfunção diastólica, enquanto as anatômicas a disfunção sistólica. A farmacoterapia da ICFe é baseada no uso do chamado quadrado terapêutico que inclui inibidores do SRAA, β -Bloqueadores, antagonistas de receptores de mineralocorticóides (ARM) e SGLT2.

Os inibidores do SRAA não utilizados com o objetivo de bloquear a ação da angiotensina II, seja ao impedir a sua síntese (iECA) ou seu efeito via receptores AT₁. A ang II é o efetor do sistema e via receptor AT₁ causa vasoconstrição, aumenta a secreção de aldosterona, levando à retenção de Na⁺/H₂O, aumenta a atividade do SNS simpático causando aumento de FC e força de contração no \heartsuit e vasoconstrição, aumenta a secreção de vasopressina causando retenção de H₂O e vasoconstrição. Os iECA atuam bloqueando a conversão de ang I em ang II. Ao fazer isso eles diminuem a resposta simpática, a vasoconstrição, a liberação de aldosterona e vasopressina. Sendo assim, o enalapril um iECA muito usado no tratamento da ICFe é capaz de \downarrow pré-carga e \downarrow pós-carga. O principal efeito adverso dos iECA é a tosse seca devido ao aumento de bradicinina que tem a degradada pela ECA. Os antagonistas de receptores de ang II (BRA) são uma alternativa para pacientes que não toleram os iECA, visto que o paciente se beneficia do bloqueio da ação da ang II, sem o inconveniente da tosse seca. Um representante dos BRA é a losartana que ~~ao~~ bloqueia o receptor AT₁ que é um receptor acoplado à proteína G (Gq), sendo assim, o BRA inibe a atividade da fosfolipase C, consequentemente, a conversão de PIP₂ em IP₃ e DAG. Sem IP₃ e DAG o cardiomiócito não contrai por menos Ca²⁺ e liberado do R sarcoplasmático, assim como diminui \downarrow FC, a força de contração e a vasoconstrição. Assim, o uso de enalapril e ~~valartana~~ losartana levam a \downarrow da pré-carga e da pós-carga, a primeira por causar diminuição de volume, e a segunda por diminuir a resistência vascular periférica. Lembrando que qualquer iECA pode causar tosse.

e que o principal efeito adverso dos BRA é o risco de hipercalcemia. Além disso, ambos reduzem mortalidade. Outra classe importante no tratamento da ICFe são os β -bloqueadores, ou seja, antagonistas de receptores adrenérgicos. Quando a adrenalina se liga no receptor β (que é um receptor acoplado à proteína Gs), estimula a atividade da adenilato ciclase que converte ATP em AMPc que funciona como um 2º mensageiro. No coração o AMPc vai abrir canais de Ca^{2+} na membrana e no BS, aumentando a disponibilidade de Ca^{2+} e quando à contração, isso vai acontecer via β_1 . No rim, além via β_1 , o AMPc estimula as células juxtaglomerulares a produzirem renina e, consequentemente, ang II. Um exemplo de β -bloqueador não seletivo é o carvedilol que bloqueia tanto receptores β_1 , β_2 e α_1 . O bloqueio de β_2 leva à diminuição de FC e força de contração do coração, além dos efeitos associados à inibição da renina que participa diretamente da produção de ang I que é convertida em ang II pela ECA. Além disso, o carvedilol também bloqueia o receptor α_1 no vaso, causando vasodilatação. Assim, os β -bloqueadores têm seus efeitos ligados à redução de pré-carga e pós-carga, e como efeito adverso podem causar disfunção ao bloquear os receptores β_2 no pulmão. A próxima classe melhor é chamada antagonistas de receptores mineralocorticóides (ARM). A aldosterona é um mineralocorticoide e suas ações são mediadas pela ligação em seu receptor que está acoplado ao núcleo. Então, a aldosterona atravessa a bicamada lipídica, se liga ao seu receptor e complexo chega ao núcleo onde funciona como um estímulo para transcrição de genes para o transporte de Na^+ no rim e de hipertrofia e fibrose no coração. Um exemplo de ARM é a espironolactona que diminui a reabsorção de Na^+ e H_2O , diminuindo volume, diminuindo pré-carga, assim como a síntese de proteínas contráteis e de colágeno nos cardiomiócitos, diminuindo hipertrofia e fibrose. O ARM também diminui mortalidade e não conhecido como poupador de K^+ . Um dos efeitos adversos da espironolactona é o risco de síncopa, uma vez que ela também bloqueia os receptores de testosterona. Por fim, fechando o quarteto

fantásticos. Como os iSGLT2 que foram desenvolvidos para tratamento do diabetes, mas mostraram excelente resposta na IC. Eles inibem o cotransportador Na^+/glu^2 e ao fazer isso impedem a reabsorção de ~~(Na^+)~~ glicose no túbulo proximal fazendo com que ocorra glicosúria e natriuresis leve. Um dos principais benefícios do uso dessa classe é que medicamentosa como a dapaglifozina diminuem a formação de edema, sem alterar o volume intravascular o que impede a ativação do SRAA. Seu efeito adverso principal é o aumento do risco de infecções urinárias fúngicas.

b) Os iSGLT2 apresentam efeitos cardioprotetores e renoprotetores em pacientes com ICFe. Ao inibir a reabsorção de glicose no túbulo proximal, um aumento de glicose no túbulo faz com que ocorra aumento da eliminação de água, diminuindo o ~~o~~ volume do líquido intersticial. Como os iSGLT2 não alteram o volume intravascular, isso diminui a hiperfiltração renal e, além disso, a presença de Na^+ inibe as células juxtaglomerulares de liberarem renina e ativarem o SRAA. Por fim, os iSGLT2 promovem o uso de corpos cetônicos no metabolismo dos cardiomiócitos apresentando bom efeito cardioprotetor por estimular uma via metabólica que diminui a formação de fibrose. Assim, os iSGLT2 diminuem a sobrecarga cardíaca e renal ao ~~(diminuir)~~ aumentar a utilização de corpos cetônicos no coração e diminuir a hiperfiltração renal.

c) A fisiopatologia da insuficiência cardíaca se baseia no mecanismo de Frank-Starling, na hipertrofia e remodelamento, e na ativação exacerbada do SNS simpático e SRAA. O mecanismo de Frank-Starling diz que quanto maior o estiramento das células miocárdicas (maior seja a força de contração) ou seja, quanto maior o volume diastólico final (VDF), maior será o volume sistólico (VS). Na IC esse mecanismo não está funcionando na sua capacidade máxima, visto que a curva de VS x VDF está deslocada para baixo, mostrando que o coração não consegue aumentar o VS de forma proporcional ao VDF. Outro ponto crucial na IC é a hipertrofia e o

remodelamento que ocorrem no coração e que estão relacionadas à lei de Laplace. Na IC quando a pressão de enchimento aumenta, a espessura do miocárdio aumenta levando ao remodelamento excêntrico, por aumento de pré-carga, ou concêntrico por aumento de pós-carga. Por fim, na IC ocorre a ativação exacerbada do SN Simpático que leva à vasoconstrição (aumentando a resistência), vasoconstrição (aumentando o retorno venoso), ↑ da secreção de renina e ativação do SRPA, ↑ da secreção de vasopressina (levando ao aumento de retenção de água e de resistência). Assim, podemos dizer que na IC a ativação exagerada do SNS causa aumento sustentado de pré-carga e de pós-carga. O mesmo observamos na ativação exagerada do SRPA, mas por vias diferentes. Quando o rim libera renina, ela converte angiotensinogênio em ang I que depois será convertida pela ACE em ang II que é o efetor do sistema. ~~(Como vimos, a ang II a-
parentemente exerce efeito vasoconstritivo através do SNS
via receptores AT1) e insulídeo (como a secreção de aldosterona)~~
A ang II exerce seus efeitos via receptor AT1 nos vasos, na glândula suprarrenal, no rim e no cérebro. Nos vasos, ela causa vasoconstrição (↑ resistência, ↑ pré-carga), na suprarrenal estimula a secreção de aldosterona (↑ retenção de Na^+ e H_2O , ↑ volemia, ↑ pré-carga), além de estimular diretamente a reabsorção de Na^+ e H_2O nos túbulos distais. No cérebro estimula a ativação da via simpática e a secreção de vasopressina (que via receptor V2 ↑ reabsorção de H_2O e vasoconstrição). Na ICFe a eficácia de ação é de no máximo 60%. Além do tratamento direto no "tópico", uma classe que tem apresentado bons resultados são os inibidores de renina associados com bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA). A reninina é uma enzima que degrada peptídeos matriciais atuais (ANP) e cerebrais (BNP) que apresentam papel importante na regulação da volemia (pré-carga) e da resistência (pós-carga). Assim, uma droga que iniba a degradação de ANP e de BNP surge como uma alternativa para controle de desfecho desfavoráveis da ICFe. Um ponto importante é que

11
no considerados e os pacientes constantemente monitorados
para evitar efeitos tóxicos graves.