

**EMC**  
EDUCAÇÃO  
MÉDICA  
CONTINUADA

**CURSO DE EDUCAÇÃO MÉDICA  
CONTINUADA 2019**  
**MÓDULO I  
CARDIOLOGIA**



**CREMESE**  
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO SERGIPE



**Data da realização:** 23/02/2019 às 8h  
**Local:** Auditório do Hospital Primavera  
**Carga Horária:** 08 (oito) horas

<p><b>1 - DOR TORÁCICA NA SALA DE EMERGÊNCIA</b> Dr. Jarbas Amorim Marques</p>	<p><b>4 - EMERGÊNCIA HIPERTENSIVA</b> Dra. Sheyla Crsitina T. Ferro da Silva</p>
<p><b>2 - FIBRILAÇÃO ATRIAL E ANTICOAGULAÇÃO</b> Dra. Daniela Garcia Moreno Cabral Martins</p>	<p><b>5 - PCRE RCP</b> Dr. Yuri Lobão Silva</p>
<p><b>3 - INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA X CRÔNICA</b> Dr. Marcos Serra Silveira</p>	<p><b>6 - ÉTICA E CARDIOLOGIA</b> Dr. Henrique Batista e Silva</p>

Gratuito e com fornecimento de Certificados para Médicos inscritos no CREMESE e para Alunos de Medicina.  
 Próximos Módulos: Oncologia e Hematologia; Pediatria; Reumatologia; Ginecologia; Neurologia e Neurocirurgia; Cirurgia Geral, Ortopedia e Traumatologia; Psiquiatria;  
 Infectologia; Gastroenterologia; Clínica Médica (Pneumologia e Endocrinologia) e Urgência/Emergência e SAMU/Regul.  
 INFORMAÇÕES: [www.cremese.org.br](http://www.cremese.org.br) E-mail: [secretaria.executiva@cremese.org.br](mailto:secretaria.executiva@cremese.org.br)



**Clínica  
DO  
Coração**

**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
AVALIAÇÃO E TRATAMENTO**

**Marcos Serra Silveira**  
Especialista em Cardiologia pela SBC

Aracaju, 23 de fevereiro de 2019

## **CONCEITO**

É a incapacidade do coração em adequar sua ejeção às necessidades metabólicas do organismo, ou fazê-la somente através de elevadas pressões de enchimento.

**E. Braunwald, 1980**

**A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA É UM  
PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA**

***Primeira causa de internação em pacientes acima de 60 anos***

## Introdução

- **insuficiência cardíaca aguda** - corresponde à situação clínica na qual uma determinada agressão leva ao desencadeamento da síndrome clínica de insuficiência cardíaca em pacientes sem sinais e sintomas prévios de insuficiência cardíaca.

## Introdução

- **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA DESCOMPENSADA**
  - Corresponde à situação clínica na qual ocorre exacerbação aguda ou gradual de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca em repouso, em pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca, requerendo intervenção terapêutica adicional e imediata.

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

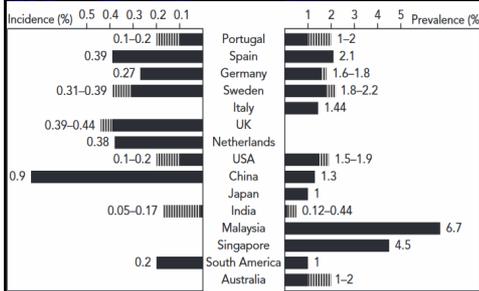
### Causas de Descompensação - REINCADE



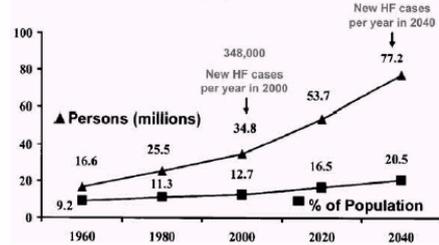
Registro de Insuficiência Cardíaca Descompensada. REINCADE – Sergipe  
VII Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca, 2008

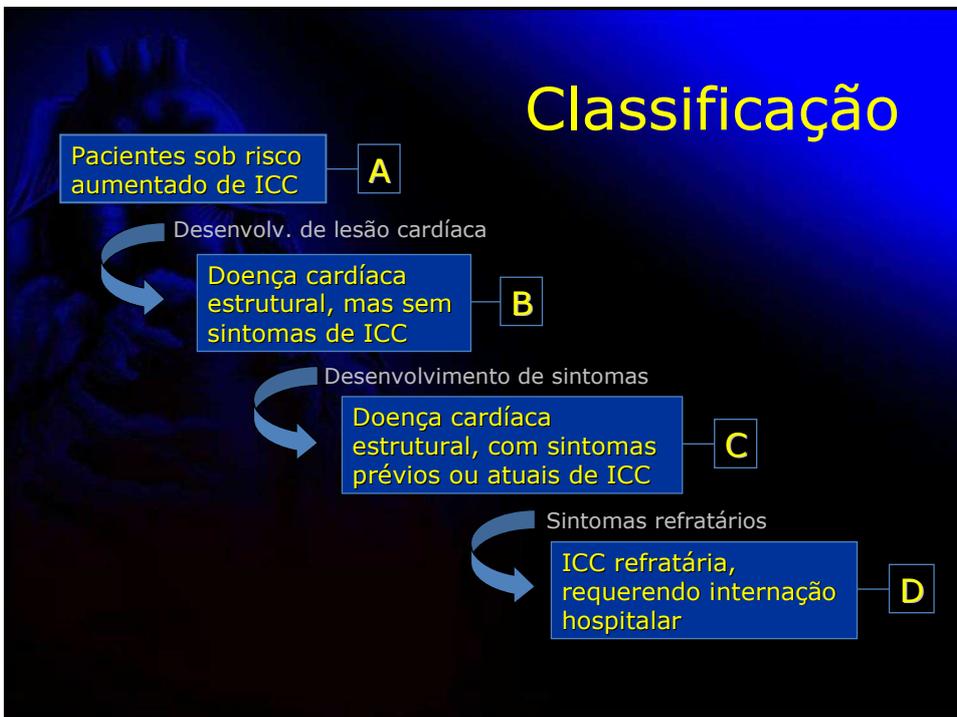
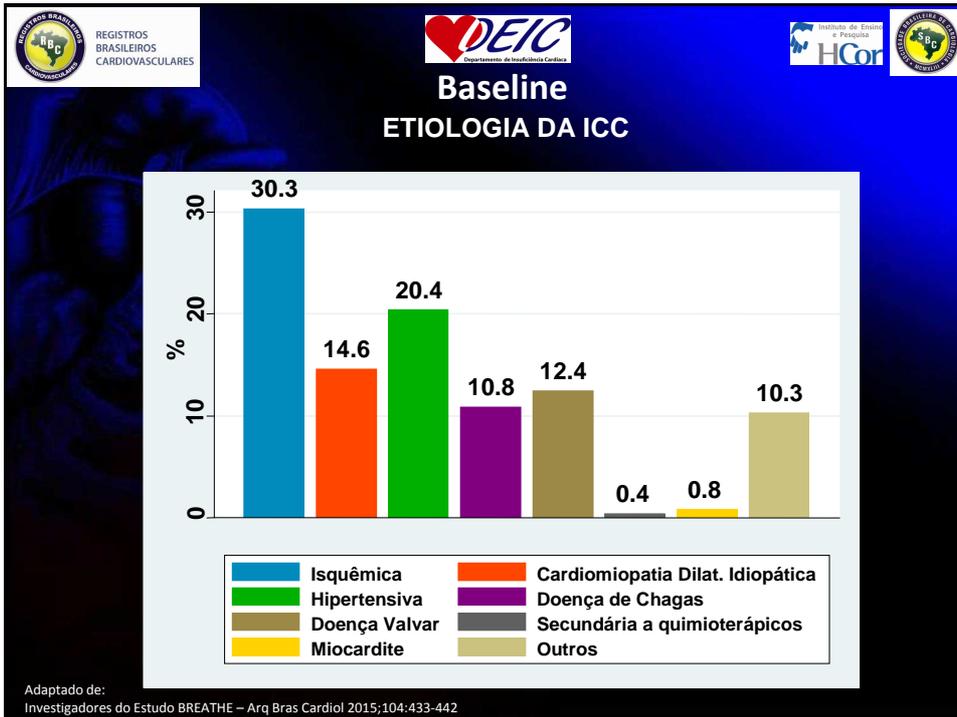
## EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

### Incidência e prevalência da Insuficiência Cardíaca

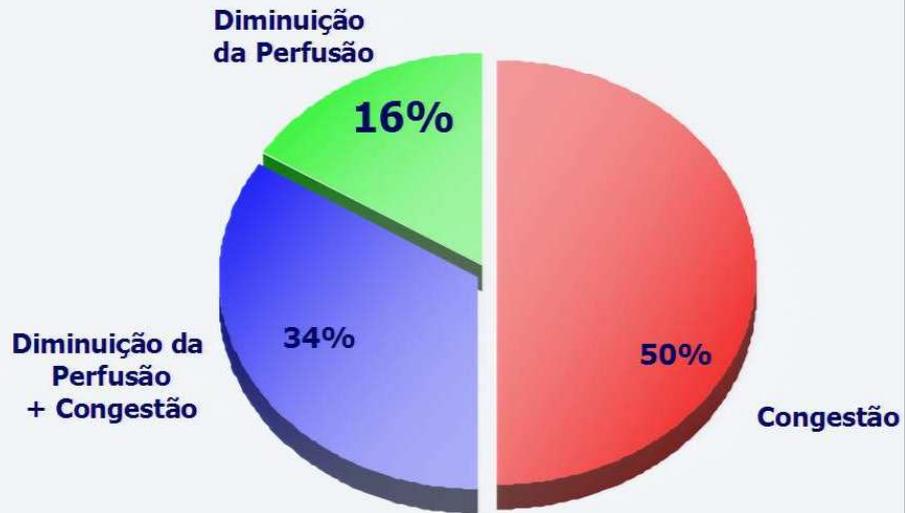


Stable incidence of HF (≈10/1000 person-years)  
in persons age ≥ 65





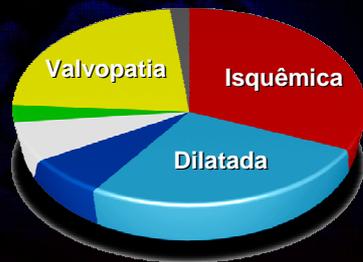
## APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE COM ICC



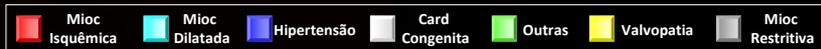
Bocchi E, Vilas-Boas F, Pereira-Barreto AC et al. HF/ISHR-FS 2003

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ETIOLOGIA NO INCOR – AMB E ENF

Pacientes Internados  
no InCor em 1995



Etiologia observada no  
ambulatório em outubro 1999





## ***Critérios de Framingham***

### **Maiores**

- dispnéia paroxística noturna
- ortopnéia
- perda de peso
- estase jugular
- crepitações pulmonares
- terceira bulha
- refluxo hepatojugular
- cardiomegalia
- edema pulmonar agudo



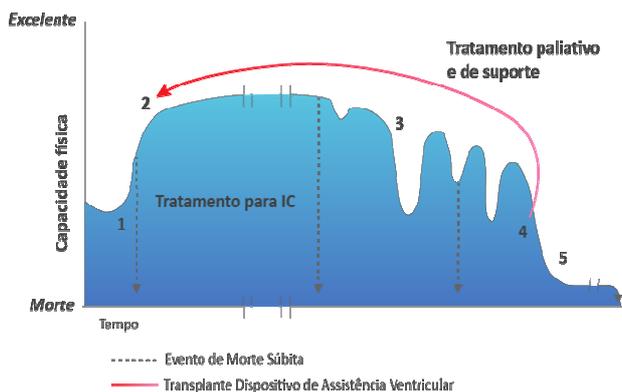
## ***Critérios de Framingham***

### **Menores**

- dispnéia a esforços
- tosse noturna
- hepatomegalia
- edema
- taquicardia
- derrame pleural

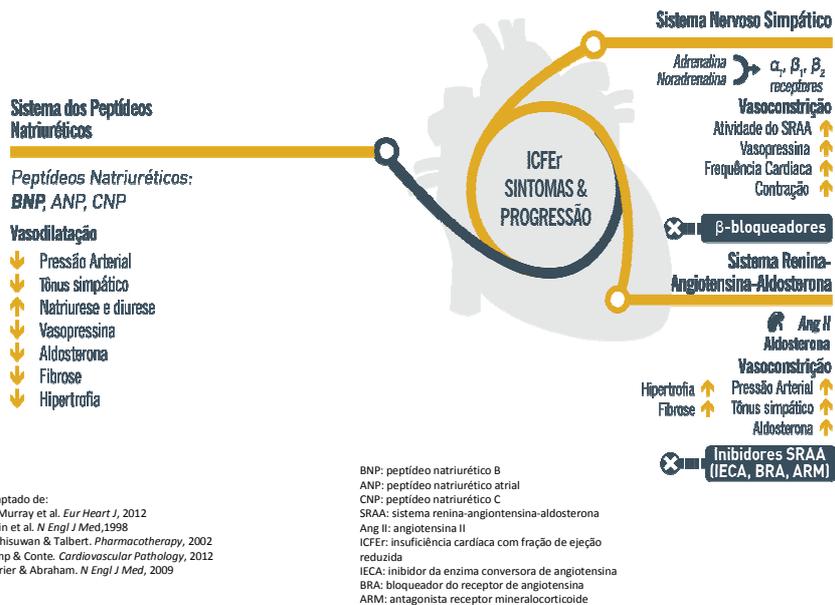
## História natural da Insuficiência Cardíaca

Apesar da aparente estabilidade clínica:  
Quanto tempo um paciente se manterá neste patamar?



Adaptado de:  
Sarah J. Goodlin. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54:386-396

## Insuficiência cardíaca – Fisiopatologia atual



Adaptado de:  
McMurray et al. *Eur Heart J*, 2012  
Levin et al. *N Engl J Med*, 1998  
Nathisuwan & Talbert. *Pharmacotherapy*, 2002  
Kemp & Conte. *Cardiovascular Pathology*, 2012  
Schrier & Abraham. *N Engl J Med*, 2009

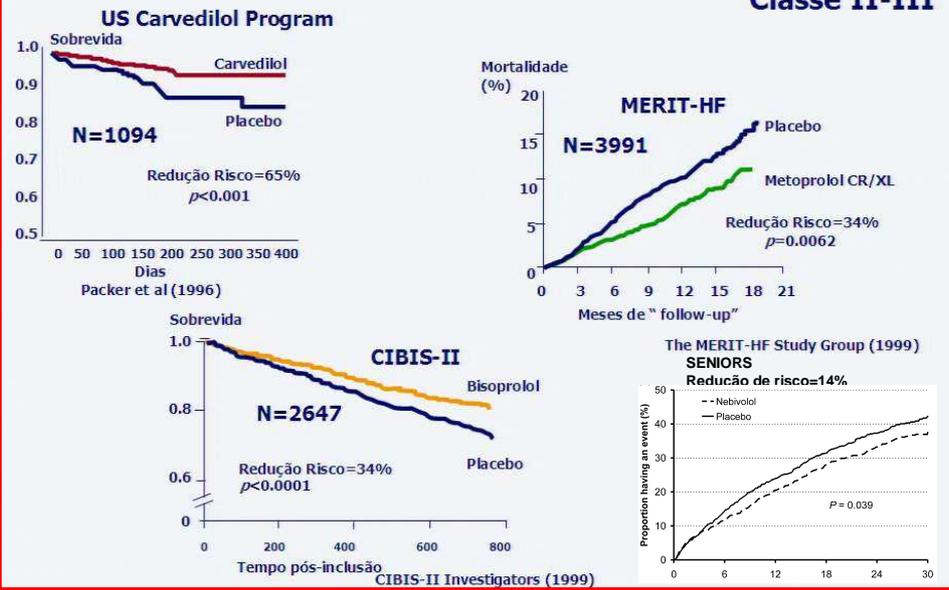


## Recomendações para IECA e BRA na Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica Incluindo Etiologia Chagásica

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	IECA para disfunção assintomática e sintomática de VE BRA na disfunção sistólica em pacientes intolerantes a IECA exceto por insuficiência renal	A

# BETA BLOQUEADORES NA ICC

Classe II-III



## Recomendações para Betabloqueadores na IC Crônica Sistólica Incluindo Etiologia Chagásica

Classe de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Bisoprolol, Carvedilol e Succinato de Metoprolol para o tratamento da IC com disfunção sistólica	A, B
I	Classe funcional II-IV da NYHA com disfunção sistólica associado com IECA ou BRA	A, B
I	Classe funcional II-IV da NYHA com disfunção sistólica como monoterapia inicial	B, C
I	Pacientes assintomáticos com disfunção sistólica após infarto agudo do miocárdio, c/CMPD, CMPI, Miocardite, em associação com IECA ou BRA	B, **C

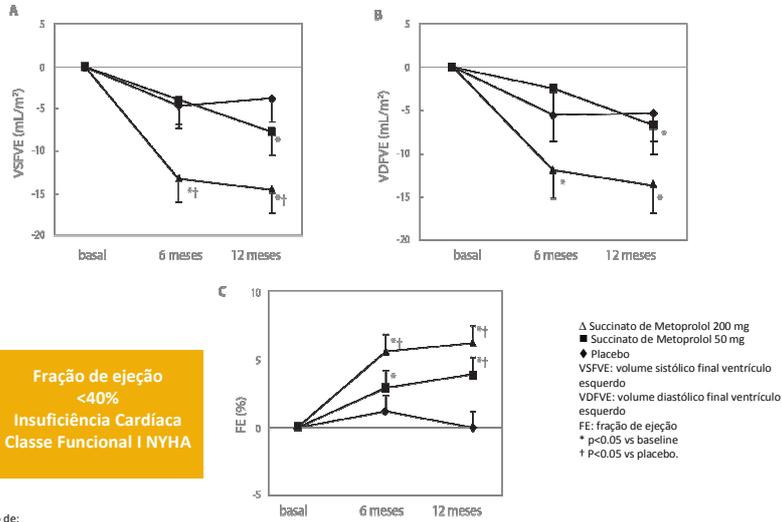
IECA significa inibidor de enzima de conversão da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; NYHA, New York Heart Association; CMPD, \*\*Cardiomiopatia Dilatada; \*\* CMPI, Cardiomiopatia Isquêmica; \*miocardite; \* doença de Chagas

Droga	Dose inicial	Ajuste a cada 7 a 14 dias	Dose alvo	Frequência ao dia
Bisoprolol	1,25mg	2,5-5,0-7,5-10mg	10 mg	1 x dia
Nebivolol	1,25mg	2,5-5,0-7,5-10 mg	10mg	1 x dia
Succinato de Metoprol	12,5mg	25-75-100-125-150 mg	200 mg	1 x dia
Carvedilol	3,125mg	6,25-12,5-25-50mg	25 mg: <85Kg 50 mg: >85Kg	2 x dia

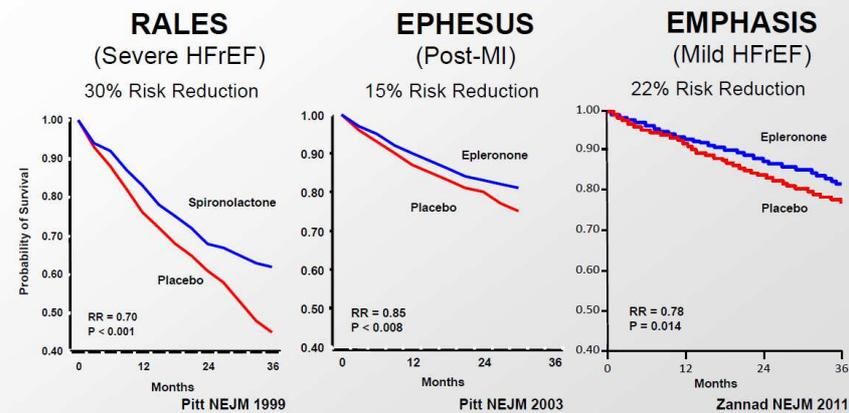
Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica—Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 supl. 1): 1-33

## Intervenção precoce e remodelamento cardíaco

REVERT-Trial



## Antagonistas da Aldosterona na IC



Reviews of Mechanisms : Pitt Heart Fail Rev 2012; Kamalov,....Weber JCV Pharm 2013

## Recomendações para Antagonista de Aldosterona na Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica incluindo Etiologia Chagásica

Grau de Recomendação	Indicação	Nível de Evidência
I	Espironolactona em pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, classes funcionais III e IV da NYHA, associado ao tratamento padrão	A
IIa	Espironolactona em pacientes com IC leve (CF II), associado ao tratamento clínico otimizado para redução de mortalidade e hospitalizações por IC	C
IIa	Espironolactona em pacientes pós IAM, c/disfunção do VE (FE < 40%)	C
IIb	Espironolactona em pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, classes funcionais III e IV da NYHA, com uso de IECA associada com BRA, além do tratamento padrão	B
III	Espironolactona para pacientes com IC crônica, creatinina > 2,5 mg/dl ou potássio sérico > 5,0 mEq/l, em uso de IECA ou BRA.	C

*IECA significa inibidor de enzima de conversão da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; FE, fração de ejeção de ventrículo esquerdo*

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al.  
Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica –Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 supl. 1): 1-33

## Recomendações para o uso de Diuréticos na Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica incluindo Etiologia Chagásica

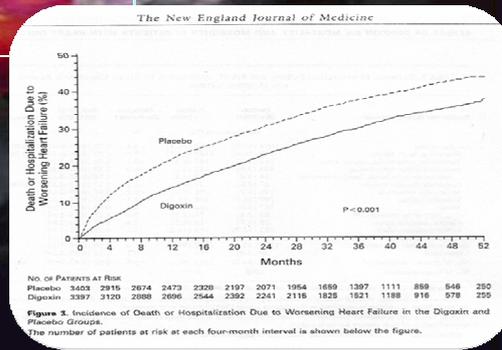
Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Pacientes sintomáticos com sinais e sintomas de congestão	C
IIa	Associação de hidroclorotiazida ou clortalidona nos pacientes resistentes à ação dos diuréticos de alça	C
III	Introdução em pacientes com disfunção sistólica assintomáticos (Classe Funcional I) ou hipovolêmicos	C

Diuretics	Initial dose (mg)	Usual daily dose (mg)
<b>Loop diuretics<sup>a</sup></b>		
Furosemide	20–40	40–240
Bumetanide	0.5–1.0	1–5
Torsemide	5–10	10–20
<b>Thiazides<sup>b</sup></b>		
Bendroflumethiazide	2.5	2.5–10
Hydrochlorothiazide	25	12.5–100
Metolazone	2.5	2.5–10
Indapamide <sup>c</sup>	2.5	2.5–5

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al.  
Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica –Arq Bras Cardiol 2012; 98(1 supl. 1): 1-33

## Digital - DigTrial

- 6.800 pacientes com FE < 0,45 e 988 com FE > 0,45.
- Histórica clínica atual ou progressa de ICC.
- Dose: 0,125 ou 0,25 mg vs. placebo.
- Seguimento de 37 meses.
- Objetivo
  - primário: mortalidade.
  - secundário: hospitalização.



N Engl J Med, 1997; 336:525-533

## Recomendações para Digoxina na Insuficiência Cardíaca Crônica incluindo Etiologia Chagásica

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Pacientes com FE < 45%, ritmo sinusal, sintomáticos, terapêutica otimizada com BB e IECA, para melhora dos sintomas	A
	Pacientes com FE < 45%, FA sintomáticos com terapêutica otimizada com BB e IECA, para controle de FC	C
III	Ritmo sinusal assintomático	C
III	Pacientes com FE ≥ 45% e ritmo sinusal	C

FE significa fração de ejeção de ventrículo esquerdo; IECA, inibidor de enzima de conversão de angiotensina; BB, betabloqueador; FA, fibrilação atrial

### Digoxin

Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB), a beta-blocker and an MRA, to reduce the risk of hospitalization (both all-cause and HF-hospitalizations).

IIb

B

185

# ESTUDO THE AFRICAN-AMERICAN HEART FAILURE TRIAL (A-HEFT)

**Table 1. Scoring System for the Primary Composite End Point.**

End Point	Score
Death (at any time during the trial)	-3
Survival to end of trial	0
First hospitalization for heart failure (adjudicated)	-1
No hospitalization	0
Change in quality of life at 6 mo (or at last measurement if earlier than 6 mo)	
Improvement by $\geq 10$ units	+2
Improvement by 5-9 units	+1
Change by <5 units	0
Worsening by 5-9 units	-1
Worsening by $\geq 10$ units	-2
Possible score	-6 to +2

**Table 3. End Points.\***

End Point	Isosorbide Dinitrate plus Hydralazine (N=518)	Placebo (N=532)	P Value
Primary composite score†	-0.1 $\pm$ 1.9	-0.5 $\pm$ 2.0	0.01
Components of the primary composite score			
Death from any cause — no. (%)	32 (6.2)	54 (10.2)	0.02
First hospitalization for heart failure — no. (%)	85 (16.4)	130 (24.4)	0.001
Change in quality-of-life score at 6 mo‡	-5.6 $\pm$ 20.6	-2.7 $\pm$ 21.2	0.02

\* Plus-minus values are means  $\pm$  SD.  
 † Scores can range from -6 to 2, with higher scores indicating a better outcome.  
 ‡ Lower scores indicate a better quality of life.

Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure.  
 Taylor, Anne; Ziesche, Susan; Yancy, Clyde; Carson, Peter; D'Agostino, Ralph; Ferdinand, Keith; Taylor, Malcolm; Adams, Kirkwood; Sabolinski, Michael; Worcel, Manuel; Cohn, Jay

New England Journal of Medicine. 351(20):2049-2057, November 11, 2004.  
 DOI: 10.1056/NEJMoa042934

## Recomendações para Hidralazina - Nitrato na Insuficiência Cardíaca Crônica Sistólica incluindo Etiologia Chagásica

Classe de Recomendação	Indicações	Nível de Evidência
I	Afrodscendentes em CF III – IV (NYHA) em uso de terapêutica otimizada	A
	Pacientes de qualquer etnia, CF II – IV (NYHA) com contra-indicação a IECA ou BRA (insuficiência renal progressiva e/ou hipercalemia)	B
	Pacientes de qualquer etnia, CF I (NYHA) com contra-indicação a IECA ou BRA (insuficiência renal progressiva e/ou hipercalemia)	C
IIa	Pacientes de qualquer etnia refratária ao tratamento otimizado	C

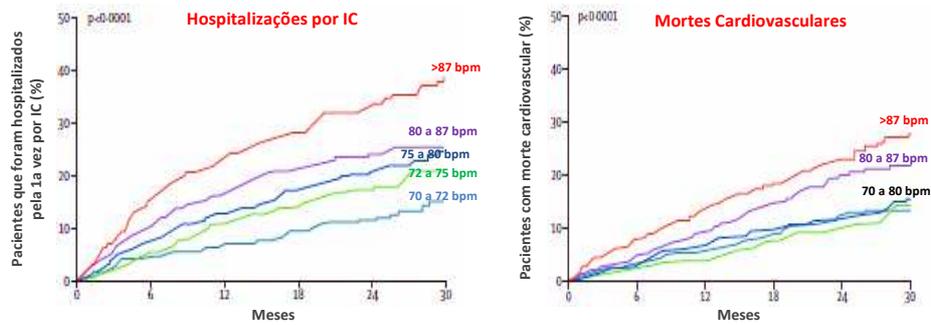
IECA significa inibidor de enzima de conversão de angiotensina; BRA, bloqueador do Receptor da Angiotensina; NYHA, New York Heart Association

**Hydralazine and isosorbide dinitrate**

Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF $\leq$ 35% or with an LVEF <45% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIa	B	I83
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFref who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death.	IIb	B	I84

Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica – Arq Bras Cardiol 2012; 96(1 supl. 1): 1-33  
 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

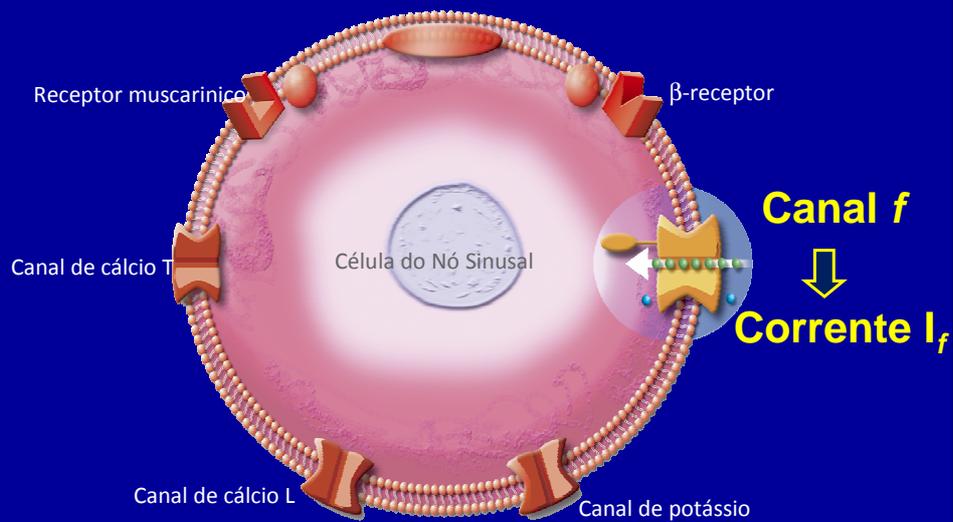
## A FC basal é um preditor de eventos nos pacientes com IC



Aumento do risco de 15,5% para incremento de 5 bpm

Bohm M et al. Lancet 2010; 376: 886-94

## IVABRADINA Inibe a corrente $I_f$ e atua sobre a FC



Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. J Gen Physiol. 2002;120:1-13.

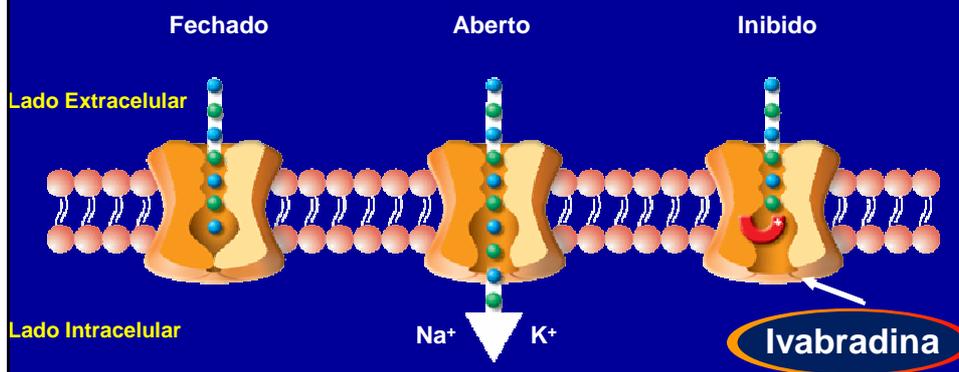
## Ivabradina

### Adaptação da FC de acordo com o valor basal Perfil de segura



Tardif JC., Camm J. Eur Heart J 2007;Vol.28 (Abstract Suppl):321

### Ivabradina só atua sobre a FC com os canais *f* abertos

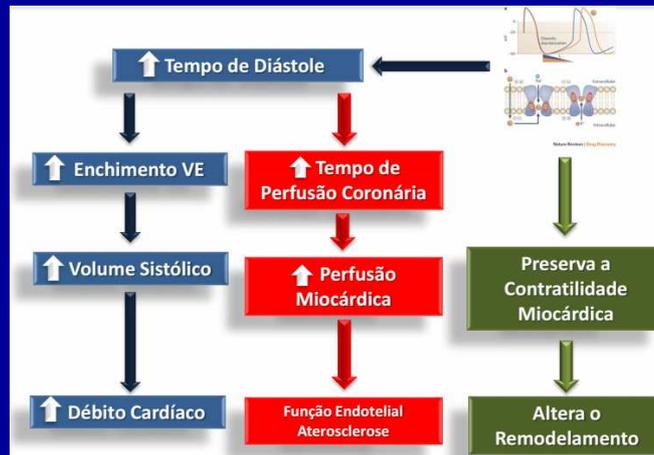


E com FC  $\leq 50$  bpm os canais *f* estão fechados e a Ivabradina é

inativa

Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. J Gen Physiol. 2002;115:1-12

## CASCATA DE AÇÃO ATRAVÉS DA IVABRADINA



**SH/FT**

## Pacientes randomizados

6 505 randomizados

3.268 para Ivabradina

3.290 para placebo

### Critérios de Inclusão:

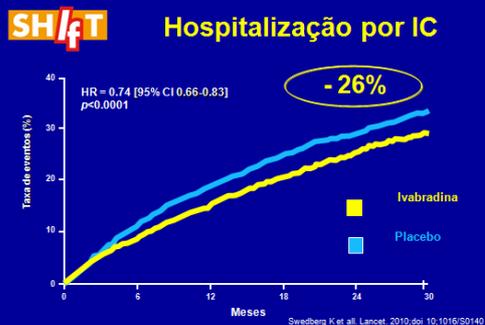
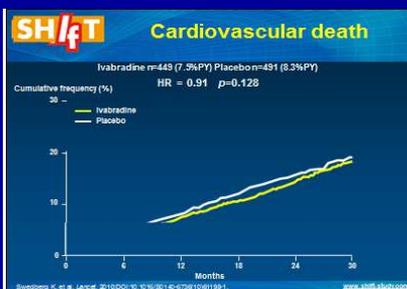
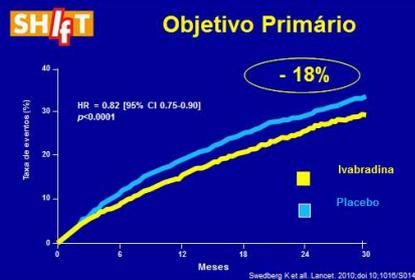
- IC clínica com CF NYHA II a IV (isquêmico e não isquêmico)
- Fração de Ejeção do VE < 35%
- Ritmo sinusal e FC ≥ 70 bpm
- Internação por IC nos últimos 12 meses

# SH/fT

## Objetivos

- Morte cardiovascular
  - Hospitalização por piora de IC
  - Mortalidade por IC
- Primário

Fox K et al. Am Heart J. 2006;152:860-66



## SH/FT Effect of ivabradine on outcomes

Endpoints	Hazard ratio	95% CI	p value
Primary composite endpoint	0.82	[0.75;0.90]	p<0.0001
CV death	0.91	[0.80;1.03]	p=0.128
Hospitalization for HF	0.74	[0.66;0.83]	p<0.0001
All-cause death	0.90	[0.80;1.02]	p=0.092
Death from HF	0.74	[0.58;0.94]	p=0.014
Hospitalization for any cause	0.89	[0.82;0.96]	p=0.003
Hospitalization for CV reason	0.85	[0.78;0.92]	p=0.0002

Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

[www.shft-study.com](http://www.shft-study.com)

### Diretriz Brasileira Orientações para Ivabradina na Insuficiência Cardíaca Crônica

“As evidências recomendam associação da ivabradina à terapêutica-padrão, incluindo BB, com o objetivo de **melhorar a função ventricular e reduzir o risco cardiovascular através da redução da combinação de morte cardiovascular e hospitalização por IC, redução do risco de IAM fatal e não fatal e da redução da mortalidade por IC**”

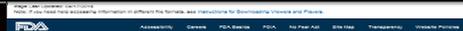
## FDA, EM CARÁTER DE URGÊNCIA, APROVA IVABRADINA PARA PACIENTES COM IC



The U.S. Food and Drug Administration today approved ivabradine to reduce hospitalization from worsening heart failure.

The drug is indicated for patients who have symptoms of heart failure that are stable, a normal heartbeat with a resting heart rate of at least 70 beats per minute and are also taking beta blockers at the highest dose they can tolerate.

It was also granted fast track designation, which helps facilitate the development and expedite the review of drugs to treat serious or life-threatening conditions and fill an unmet medical need. For products that have been designated as fast track, FDA may review portions of a marketing application on a rolling basis.



15/04/2015

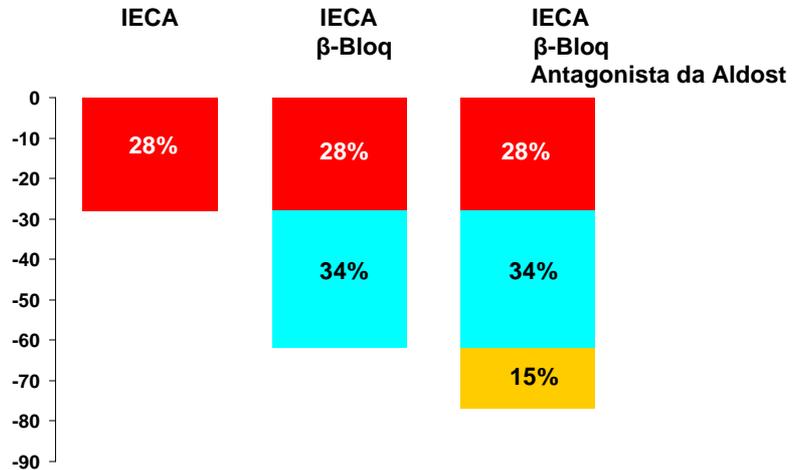
### Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency<sup>†</sup>

Piotr Ponikowski<sup>1,2\*</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>3</sup>, Josep Comin-Colet<sup>4</sup>, Georg Ertl<sup>5,6</sup>, Michel Komajda<sup>7</sup>, Viacheslav Mareev<sup>8</sup>, Theresa McDonagh<sup>9</sup>, Alexander Parkhomenko<sup>10</sup>, Luigi Tavazzi<sup>11</sup>, Victoria Levesque<sup>12</sup>, Claudio Mori<sup>12</sup>, Bernard Roubert<sup>12</sup>, Gerasimos Filippatos<sup>13</sup>, Frank Ruschitzka<sup>14</sup>, and Stefan D. Anker<sup>15</sup>, for the CONFIRM-HF Investigators

 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

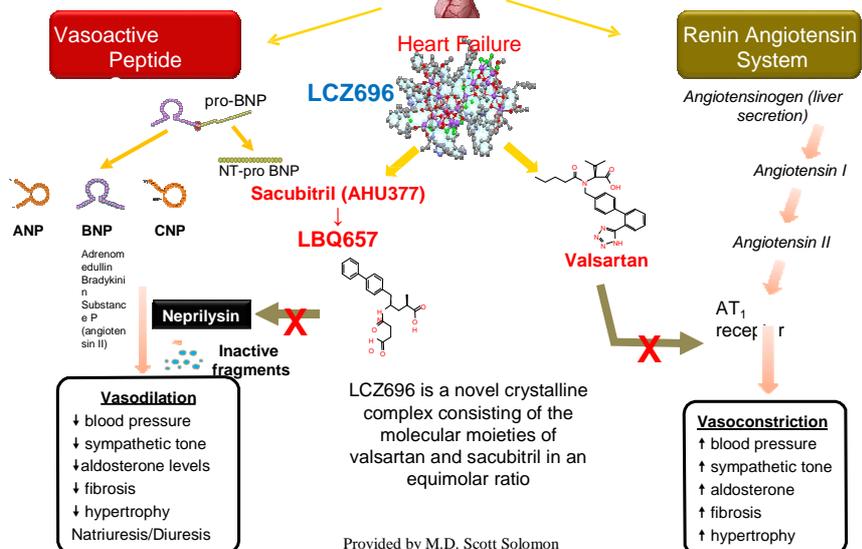
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Iron deficiency</b>			
Intravenous FCM should be considered in symptomatic patients with HFrEF and iron deficiency (serum ferritin <100 µg/L, or ferritin between 100–299 µg/L and transferrin saturation <20%) in order to alleviate HF symptoms, and improve exercise capacity and quality of life.	IIa	A	469, 470

## Redução de Mortalidade com Otimização da Medicação na IC



CIBIS II *Lancet* 1999;353:9-13;MERIT-HF *JAMA* 2000;283:1295-302; CONSENSUS *N Engl J Med* 1987;316:1429-35; SOLVD *N Engl J Med* 1991;325:293-02; Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. *New Engl J Med* 2001;344:1651-8; Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. *Engl J Med* 1996;334:1349-55; Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. *N Engl J Med* 1999;341:709-717

## LCZ696 – A first-in-class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor





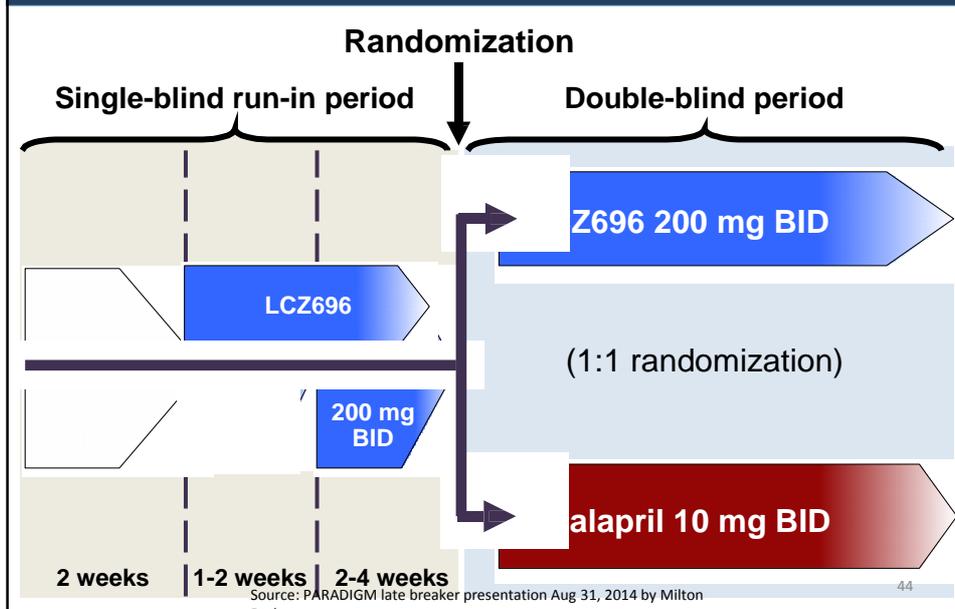
## A Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition (ARNI) With ACE Inhibition in the Long-Term Treatment of Chronic Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction

Milton Packer, John J.V. McMurray, Akshay S. Desai, Jianjian Gong, Martin P. Lefkowitz, Adel R. Rizkala, Jean L. Rouleau, Victor C. Shi, Scott D. Solomon, Karl Swedberg and Michael R. Zile for the PARADIGM-HF Investigators and Committees

Source: PARADIGM late breaker presentation Aug 31, 2014 by Milton Packer

43

### PARADIGM-HF: Study Design

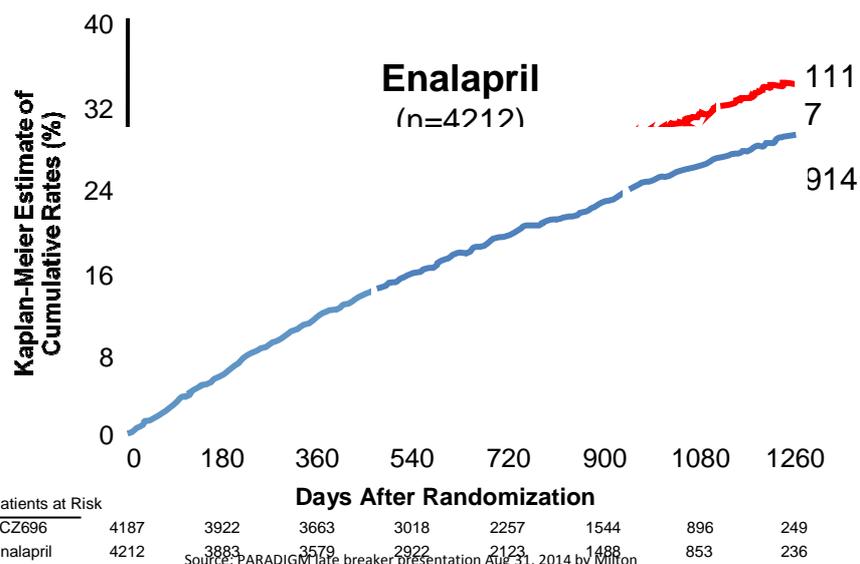


44

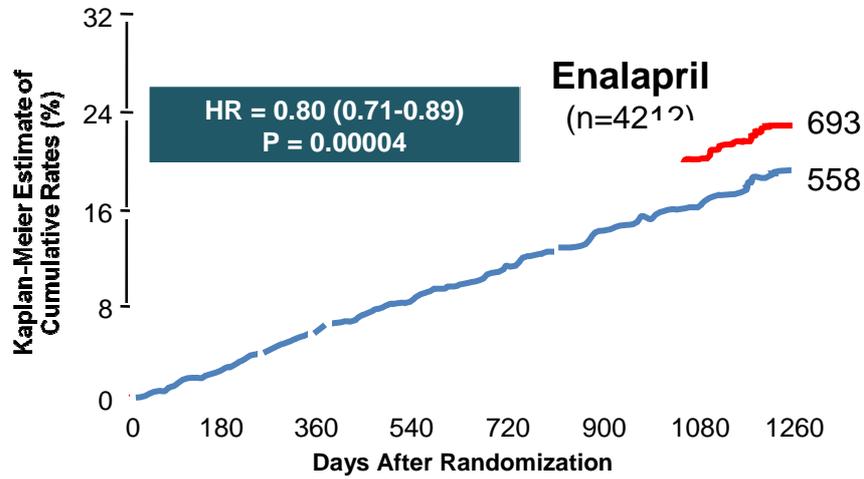
## PARADIGM-HF: Baseline Characteristics

	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)
Age (years)	63.8 ± 11.5	63.8 ± 11.3
Women (%)	21.0%	22.6%
Ischemic cardiomyopathy (%)	59.9%	60.1%
LV ejection fraction (%)	29.6 ± 6.1	29.4 ± 6.3
NYHA functional class II / III (%)	71.6% / 23.1%	69.4% / 24.9%
Systolic blood pressure (mm Hg)	122 ± 15	121 ± 15
Heart rate (beats/min)	72 ± 12	73 ± 12
N-terminal pro-BNP (pg/ml)	1631 (885-3154)	1594 (886-3305)
B-type natriuretic peptide (pg/ml)	255 (155-474)	251 (153-465)
History of diabetes	35%	35%
Digitalis	29.3%	31.2%
Beta-adrenergic blockers	93.1%	92.9%
Mineralocorticoid antagonists	54.2%	57.0%
ICD and/or CRT	16.5%	16.3%

## PARADIGM-HF: Cardiovascular Death or Heart Failure Hospitalization (Primary Endpoint)



## PARADIGM-HF: Cardiovascular Death

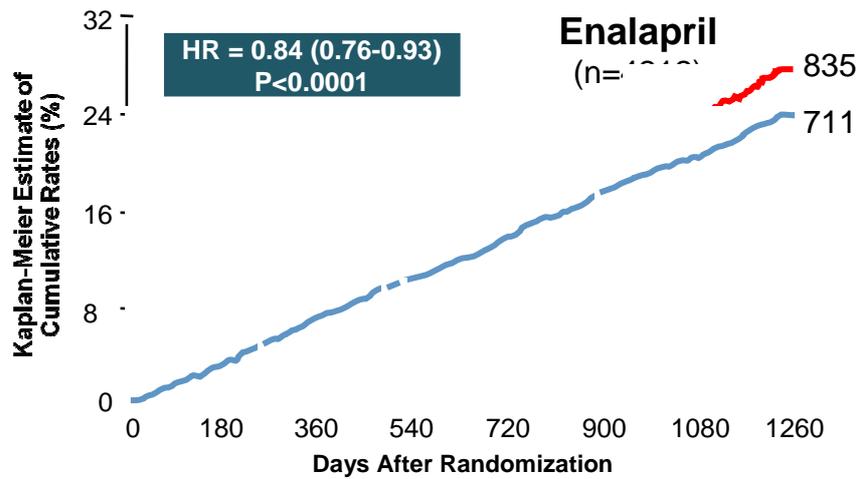


Patients at Risk

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Source: PARADIGM late breaker presentation Aug 31, 2014 by Milton

## PARADIGM-HF: All-Cause Mortality

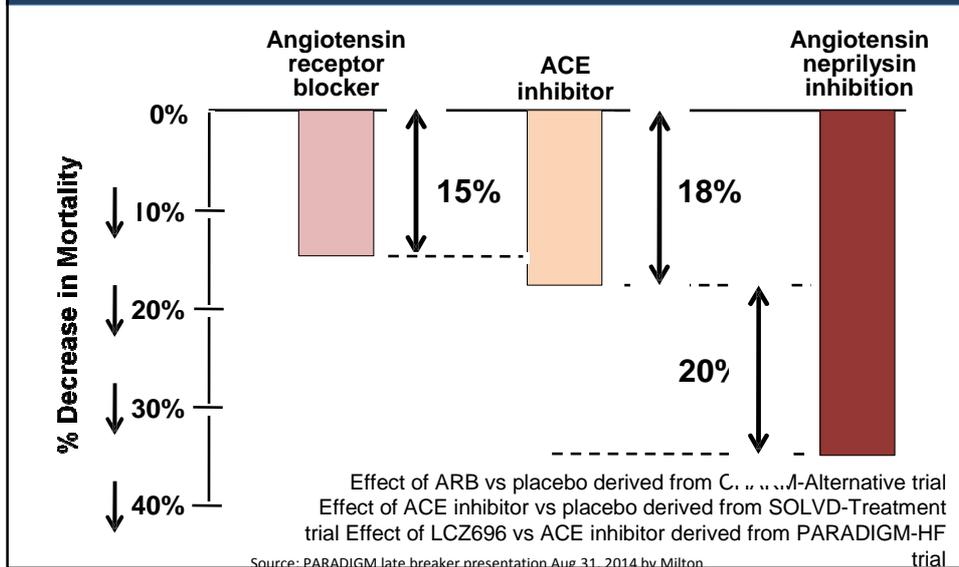


Patients at Risk

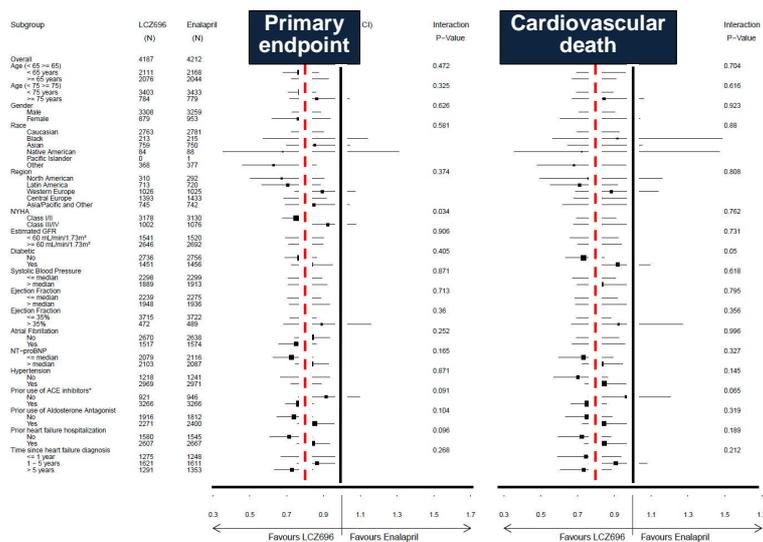
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Source: PARADIGM late breaker presentation Aug 31, 2014 by Milton

# Angiotensin Neprilysin Inhibition With LCZ696 Doubles Effect on Cardiovascular Death of Current Inhibitors of the Renin-Angiotensin System



## LCZ696 vs Enalapril on Primary Endpoint and on Cardiovascular Death, by Subgroups



## PARADIGM-HF: Summary of Findings

In heart failure with reduced ejection fraction, when compared with recommended doses of enalapril:

**LCZ696 was more effective than enalapril in . . .**

- Reducing the risk of CV death and HF hospitalization
- Reducing the risk of CV death by *incremental* 20%
- Reducing the risk of HF hospitalization by *incremental* 21%
- Reducing all-cause mortality by *incremental* 16%
- *Incrementally* improving symptoms and physical limitations

**LCZ696 was better tolerated than enalapril . . .**

- Less likely to cause cough, hyperkalemia or renal impairment
- Less likely to be discontinued due to an adverse event
- More hypotension, but no increase in discontinuations
- Not more likely to cause serious angioedema

Source: PARADIGM late breaker presentation Aug 31, 2014 by Milton

## Uso de Entresto® foi recomendado pela Diretriz Europeia de 2016



### Tratamentos farmacológicos indicados para pacientes com ICFeR sintomática (NYHA II a IV)

Recomendação	Classe de Recomendação	Nível de evidência
Um IECA é recomendado, em adição a um <b>beta-bloqueador</b> , para pacientes sintomáticos com ICFeR para reduzir o risco de hospitalização por IC e mortalidade	I	A
Um <b>beta-bloqueador</b> é recomendado, em adição a um IECA, para pacientes com ICFeR sintomática estável, para reduzir o risco de hospitalização por IC e mortalidade	I	A
Um <b>antagonista do receptor mineralocorticoide</b> é recomendado para pacientes com ICFeR, que continuem sintomático apesar do tratamento com um IECA e um beta-bloqueador, para reduzir o risco de hospitalização por IC e mortalidade.	I	A
<b>Sacubitril/Valsartana</b> é recomendado como substituto ao IECA para reduzir ainda mais o risco de hospitalização por IC e mortalidade em pacientes ambulatoriais com ICFeR que permaneçam sintomáticos apesar de um tratamento otimizado com um IECA, um beta-bloqueador e um ARM.	I	B

Adaptado de:  
Ponikowski P, et al. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-200.

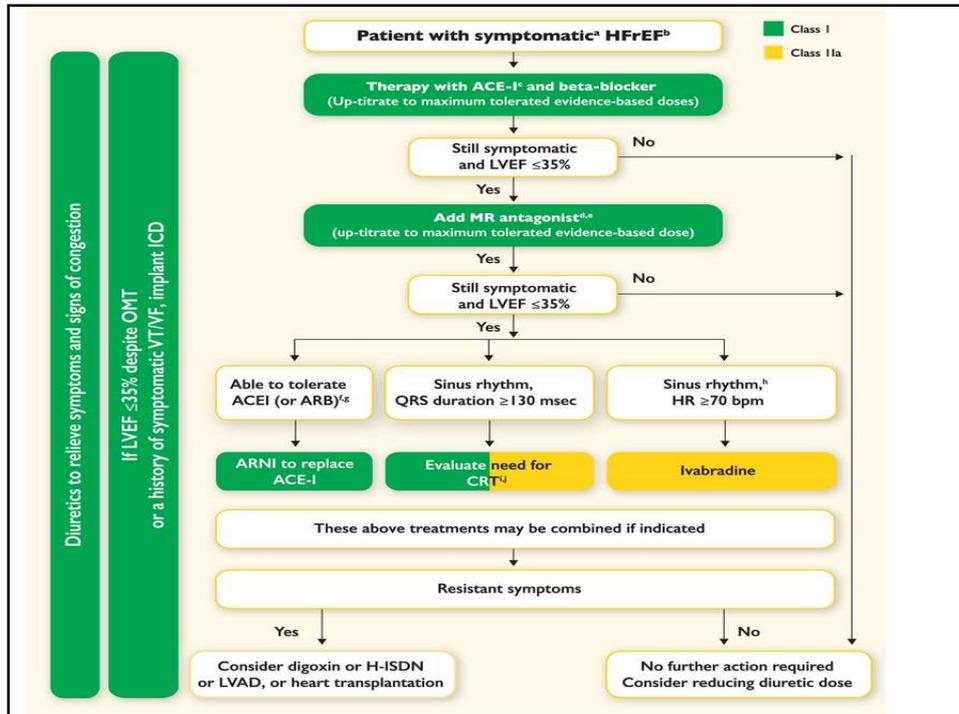
ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida  
IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina  
BRA: bloqueador do receptor mineralocorticoide  
ARA: antagonista do receptor mineralocorticoide  
INRA: inibidor da neprilísina e bloqueador do receptor da angiotensina

## Uso de Entresto® foi recomendado pela atualização da diretriz americana de 2016/2017

Recomendações para a inibição do sistema renina-angiotensina com IECA ou BRA ou INRA		
Classe de Recomendação	Nível de evidência	Recomendação
I	IECA: A	A estratégia clínica de inibição do sistema renina-angiotensina com IECA (Nível de Evidência: A), OU BRAs (Nível de Evidência: A), OU INRA (Nível de Evidência: B-R) com betabloqueadores baseados em evidências, e antagonistas de aldosterona em pacientes selecionados, é recomendado para pacientes com ICFe <sup>r</sup> crônica para reduzir a morbidade e a mortalidade.
	BRA: A	
	INRA: B-R	
I	INRA: B-R	Para pacientes com ICFe <sup>r</sup> sintomático crônico, classe II ou III NYHA, com tolerância a IECA ou a BRA, a substituição por um INRA é recomendado para reduzir ainda mais a morbidade e a mortalidade.

ICFe<sup>r</sup>: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida  
 IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina  
 BRA: bloqueador do receptor mineralocorticoide  
 ARN: antagonista do receptor mineralocorticoide  
 INRA: inibidor da renina e bloqueador do receptor da angiotensina

Adaptado de:  
 Yancy CW, et al. Circulation, 2017.



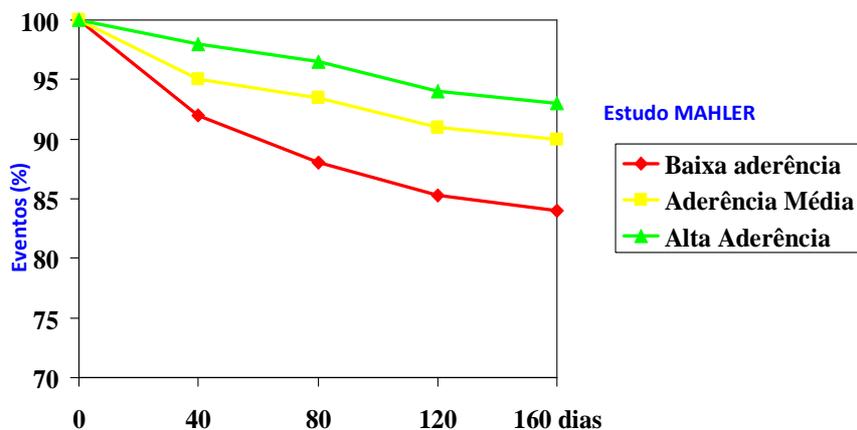
**CME 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**

**Treatments not recommended of other co-morbidities in patients with heart failure**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Thiazolidinediones (glitazones) are not recommended in patients with HF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	A	209,210
NSAIDs or COX-2 inhibitors are not recommended in patients with HF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	B	211–213
Diltiazem or verapamil are not recommended in patients with HFrEF, as they increase the risk of HF worsening and HF hospitalization.	III	C	214
The addition of an ARB (or renin inhibitor) to the combination of an ACE-I and an MRA is not recommended in patients with HF, because of the increased risk of renal dysfunction and hyperkalaemia.	III	C	

**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
Papal da Aderência ao Tratamento**

Probabilidade de Hospitalização de acordo com grau de aderência



Komajda M et al. Eur Heart J 2005; 26: 1653-59

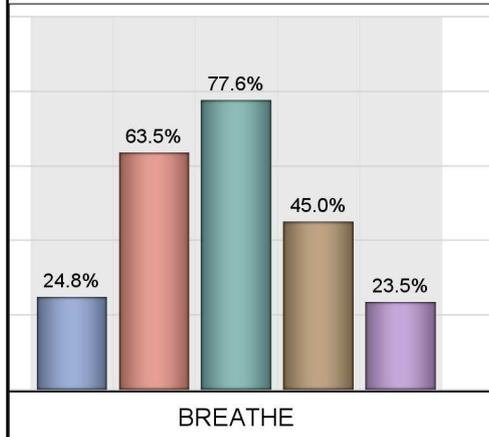


REGISTROS  
BRASILEIROS  
CARDIOVASCULARES



## Baseline

### Utilização de terapias para IC baseadas em evidências

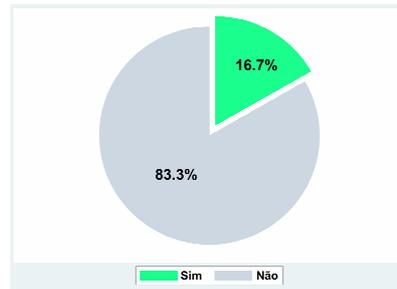


■ A\_Inotro ■ Bbloq ■ Diur. ■ InibECA ■ rec\_angi

**Diurético =**

tiazídico, de alça e poupador de potássio.

### USO CONCOMITANTE DE IECA, BETABLOQUEADOR E ESPIRONOLACTONA

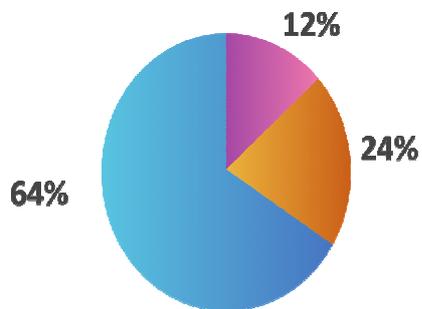


■ Sim ■ Não

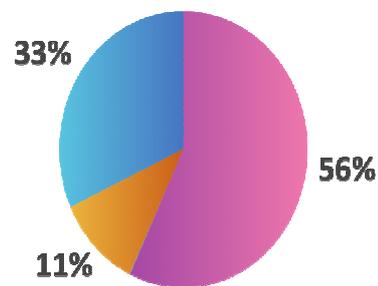
### Mortalidade na Insuficiência Cardíaca

MERIT-HF trial – N=3.991 pacientes, IC e FEVE ≤ 40%, CF II-IV

#### NYHA II



#### NYHA IV



■ Insuficiência Cardíaca Crônica  
■ Outra  
■ Morte Súbita

Adaptado de:  
MERIT investigators – Lancet 1999;353:2001-07

## Predizendo a sobrevida em IC: MAGGIC SCORE

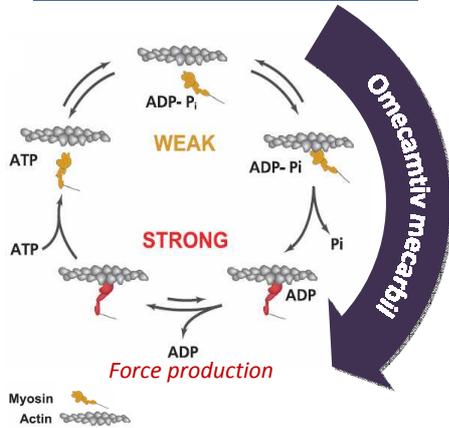
Baseado em 39 372 pacientes de 30 estudos

Fator de Risco	Adição ao escore de risco							Escore de Risco
Fração de ejeção (%)	<20	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
	+7	+6	+5	+3	+2	0		
Adicional por idade (anos)	<55	56-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+	
	FE < 30	0	+1	+2	+4	+6	+8	+10
	FE 30 – 39	0	+2	+4	+6	+8	+10	+13
	FE 40+	0	+3	+5	+7	+9	+12	+15
Adicional por PAS (mmHg)	<110	110-119	120-129	130-139	140-149	150+		
	FE < 30	+5	+4	+3	+2	+1	0	
	FE 30 – 39	+3	+2	+1	+1	0	0	
	FE 40+	+2	+1	+1	0	0	0	
IMC (kg / m <sup>2</sup> )	<15	15-19	20-24	25-29	30+			
	+6	+5	+3	+2	0			
Creatinina (µmol/l)	<90	90-109	110-129	130-149	150-169	170-209	210-249	250+
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+8
Classe Funcional (NYHA)	1	2	3	4				
	0	+2	+6	+8				
Sexo masculino								+1
Tabagismo atual								+1
Diabético								+3
Diagnóstico de DPOC								+2
Diagnóstico de IC há mais de 18 meses								+2
Não utilizar Beta-bloqueador								+3
Não utilizar um IECA / BRA								+1
								<b>Escore total de risco</b>



## Omecamtiv Mecarbil (OM) is a Novel Selective Cardiac Myosin Activator

### Mechanochemical Cycle of Myosin



Omecamtiv mecarbil increases the entry rate of myosin into the tightly-bound, force-producing state with actin

“More hands pulling on the rope”

Increases duration of systole

Increases stroke volume

No increase in myocyte calcium

No change in  $dP/dt_{max}$

No increase in  $MVO_2$

Malik FI, et al. *Science* 2011; 331:1439-43.



**Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do omecamtiv mecarbil na mortalidade e morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida**

- Inclusão
  - Homem ou mulher,  $\geq 18$  a  $\leq 85$  anos
  - Histórico de IC crônica (definido como necessitando de tratamento para IC por um mínimo de 30 dias antes da randomização)
  - FEVE  $\leq 35\%$ , não no cenário de descompensação aguda
  - Classe II a IV da NYHA
  - Recebeu terapias de SoC para IC consistentes com as diretrizes das práticas clínicas regionais, de acordo com os critérios do investigador do status clínico do paciente
  - Hospitalização atual com motivo primário de IC ou hospitalização prévia por IC, ou admissão urgente por IC no departamento de emergência (DE) em até 1 ano antes da randomização
  - NT-proBNP ou BNP elevado
- Exclusão
  - Estar recebendo tratamento atualmente em outro estudo de dispositivo experimental ou medicamento, ou  $< 30$  dias desde o final do tratamento em outro(s) estudo(s) de dispositivo experimental ou medicamento
  - Estar recebendo suporte hemodinâmico mecânico ou ventilação mecânica  $\leq 7$  dias antes da randomização
  - Estar recebendo inotrópicos IV ou vasopressores IV  $\leq 3$  dias antes da randomização
  - Estar recebendo diuréticos IV ou vasodilatadores IV, ou terapia de oxigênio suplementar  $\leq 12$  horas antes da randomização
  - Síndrome coronária aguda, derrame ou ataque isquêmico transitório, cirurgia cardíaca maior, intervenção coronária percutânea ou valvuloplastia no período de 3 meses antes da randomização
  - Doença cardíaca valvular não corrigida grave ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, miocardite ativa, pericardite constritiva ou doença cardíaca congênita clinicamente significativa
  - Arritmia ventricular grave não tratada
  - PA sistólica  $> 140$  mmHg ou  $< 85$  mmHg, ou PA diastólica BP  $> 90$  mmHg
  - TBL  $\geq 2x$  ULN; AST ou ALT  $\geq 3x$  ULN
  - eGFR  $< 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>

## Conclusão

- A IC continua progredindo mesmo com a inibição do SNS e do SRAA, assim como remodelamento cardíaco, apesar da possível ausência de sintomas.
- A abordagem terapêutica mais efetiva já nos estágios iniciais da doença deve ser feita no intuito de retardar a progressão da IC.
- A Insuficiência Cardíaca é uma doença que possui alta taxa de mortalidade, em torno de 50% em 5 anos.
- O risco de morte dos pacientes com IC pode ser mensurado através de escores de risco, como o MAGGIC → validado em mais de 39 mil pacientes e necessita apenas dados clínicos e laboratoriais de fácil acesso.
- Mesmo apresentando poucos sintomas (NYHA II), o paciente com IC tem risco de morte súbita e outras causas CV, até mesmo em estágios mais iniciais da doença.

**MUITO OBRIGADO!**

