



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) Como Nova Abordagem Farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crónica Sintomática

Vítor Hugo de Matos Pais

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Manuel Carvalho Rodrigues

Covilhã, abril de 2017

Dedicatória

Dedico à minha família, namorada e amigos, por me terem ajudado e apoiado em todo o meu percurso académico e porque sem eles não seria certamente a pessoa que sou hoje.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues, por se ter mostrado sempre disponível para me ajudar ao longo deste último ano. Pela sua dedicação, conhecimento e profissionalismo demonstrados.

À minha família, em especial aos meus Pais, pois sem eles nada disto teria sido possível.

A todos os meus amigos e em especial à minha namorada, por estarem sempre lá nos bons e maus momentos.

Resumo

A Insuficiência Cardíaca apresenta-se como uma das grandes epidemias do século XXI, com especial prevalência em idosos. Trata-se de um síndrome clínico complexo, associado a diversas co-morbilidades, e de diagnóstico difícil, sendo necessário um elevado índice de suspeição, pois muitas vezes a sintomatologia do doente surge já numa fase avançada da patofisiologia da doença.

A abordagem da Insuficiência Cardíaca Crónica sintomática com fração de ejeção reduzida pode ser bastante desafiante face à complexidade que constitui o síndrome, sendo que nos últimos anos têm sido realizadas investigações no sentido de melhorar a sua terapêutica farmacológica. Foi neste contexto que surgiu o LCZ696 que poderá, a curto prazo, tornar-se no padrão de tratamento da mesma. Trata-se de um novo fármaco composto por duas substâncias: o Valsartan, um antagonista do recetor de angiotensina; e o Sacubitril, um pró-fármaco inibidor da neprilisina.

O tratamento da Insuficiência Cardíaca Crónica tem um elevado impacto económico em Portugal, com especial ênfase para os gastos associados ao internamento destes doentes. Deste modo, o LCZ696 poderá, através da redução do número de internamentos, ser fundamental para contrariar esta tendência.

Com esta monografia pretende-se então informar os prestadores de saúde sobre este novo fármaco, que acaba de ser incluído nas novas *guidelines* de 2016 da *European Society of Cardiology* no tratamento farmacológico da Insuficiência Cardíaca Crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca, Síndrome Clínico, LCZ696, Valsartan, Sacubitril.

Abstract

Heart Failure is one of the biggest epidemic diseases of the 21st century, especially prevalent in the elderly. It is a complex clinical syndrome, associated with several co-morbidities and difficult to diagnose, requiring a high level of suspicion, since often the patient's symptoms appear at an advanced stage of the pathophysiology of the disease.

Approaching of Chronic Heart Failure with reduced ejection fraction can be quite challenging, given its complexity, and in the last few years, investigations have been carried out to improve its pharmacological approach. It was in this context that LCZ696 appeared and that could, in the short term, become the standard of treatment of this disease. It is a new drug composed of two substances: Valsartan, an angiotensin receptor antagonist; and Sacubitril, a prodrug inhibitor of neprilysin.

Heart failure's treatment has a high economic impact in Portugal with special emphasis on the cost associated with hospitalization of these patients. In this way, LCZ696 can be essential to counteract this trend, by reducing the number of hospitalization.

This monography aims to inform health professionals about this new drug, which has just been included in the new 2016 European Society of Cardiology guidelines, in the treatment of symptomatic Chronic Heart Failure with reduced ejection fraction.

Key-words

Heart Failure, Clinical Syndrome, LCZ696, Valsartan, Sacubitril.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Key-words	vii
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Capítulo 1. Insuficiência Cardíaca Crónica	3
1.1 Terminologia.....	3
1.2 Epidemiologia.....	4
1.3 Epidemiologia em Portugal.....	4
1.4 Prognóstico.....	4
1.5 Etiologia	5
1.6 Patofisiologia	5
1.7 Manifestações clínicas.....	8
1.8 Diagnóstico.....	9
1.9 Abordagem Farmacológica da IC-FER.....	11
Capítulo 2. LCZ696 (Sacubitril/Valsartan).....	13
2.1 Definição	13
2.2 Propriedades Farmacodinâmicas	13
2.2.1 Mecanismo de Ação	13
2.2.2 Efeitos Farmacodinâmicos do LCZ696.....	14
2.2.3 Eficácia e Segurança clínicas	14
2.3 Propriedades Farmacocinéticas	17
2.3.1 Absorção	17
2.3.2 Distribuição.....	17
2.3.3 Biotransformação	18
2.3.4 Eliminação	18
2.3.5 Indicações Terapêuticas.....	18
2.3.6 Posologia	18
2.3.7 Populações Especiais.....	19

2.4 Contraindicações.....	19
2.5 Resumo do perfil de segurança de acordo com o PARADIGM-HF	20
Conclusões finais.....	21
Bibliografia.....	24

Lista de Tabelas

Tabela 1- *Guidelines* ESC para tratamento farmacológico da Insuficiência Cardíaca Crônica com fração de ejeção reduzida.....12

Lista de Acrónimos

AHA	<i>American Heart Association</i>
AngI	Angiotensina I
AngII	Angiotensina II
ARA	Antagonista do Recetor de Angiotensina
ARM	Antagonista do Recetor de Mineralocorticoide
AT1	Recetor da angiotensina II tipo-1
ATP	Adenosina Trifosfato
AVDs	Atividades de Vida Diária
AVP	Vasopressina
BPM	Batimentos por minuto
CV	Cardiovasculares
DAC	Doença Arterial Coronária
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
FA	Fibrilhação Auricular
FC	Frequência Cardíaca
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPICA	Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca em Portugal Continental
EROS	Espécies Reativas de Oxigénio
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclico
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HTA	Hipertensão Arterial
HTP	Hipertensão Pulmonar
IC	Insuficiência Cardíaca
IC-FER	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PN	Péptidos Natriuréticos
PNA	Peptídeo Natriurético tipo A
PNB	Peptídeo Natriurético tipo B
PNC	Peptídeo Natriurético tipo C
PVJ	Pressão venosa jugular

MCD	Miocardiopatia Dilatada
MCDT	Meios Complementares de Diagnóstico Terapêutico
NEP	Neprilisina
NT-proBNP	Porção N-terminal da pró-hormona do Péptido Natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

Introdução

Segundo a *European Society of Cardiology* (ESC), a Insuficiência Cardíaca (IC) é um síndrome clínico que conjuga o aparecimento de certos sintomas (dispneia, fadiga, náuseas, confusão) e sinais (pressão venosa jugular (PVJ) elevada, edema periférico, taquicardia), devido a uma alteração funcional ou estrutural dos ventrículos cardíacos, resultando num deficiente débito de ejeção, incapaz de satisfazer as necessidades metabólicas do organismo. (1)

Apesar de ser uma doença tradicionalmente detetada numa fase avançada sintomática, esforços tem sido feitos no sentido do seu diagnóstico ser efetuado numa fase pré-clínica, sendo que alguns estudos indicam que o reconhecimento de certos precursores (como a disfunção sistólica ou diastólica inicial) poderá ser fundamental na redução da mortalidade dos doentes com IC. (2)

Trata-se de uma doença muito comum que afeta cerca de 5,7 milhões de pessoas só nos Estados Unidos da América e que irá afetar presumivelmente mais de 8 milhões de adultos por volta de 2030 só nesse país. Segundo a *American Heart Association* (AHA), a mortalidade destes doentes permanece perto dos 50% aos 5 anos após o diagnóstico e está também associada a elevada morbilidade (3).

Na última década tem sido escasso o surgimento de nova farmacoterapia capaz de reduzir os níveis de mortalidade da doença (3), contudo o estudo *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact and Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial* (PARADIGM-HF) apresentou resultados que prometem revolucionar a abordagem farmacológica desta patologia e que serão abordados mais a frente (4).

Existem diversas comorbilidades associadas a IC, especialmente nos indivíduos idosos: insuficiência renal, anemia, diabetes *mellitus*, doença pulmonar obstrutiva crónica, apneia do sono, depressão, entre outros. (5)

O tratamento da IC consome verbas financeiras muito elevadas em Portugal, sendo a principal fatia referente ao internamento dos doentes, condição frequente nesta patologia. Apesar dos esforços na tentativa de introduzir nova terapêutica (farmacológica e não farmacológica), o prognóstico da doença parece não estar a melhorar, pelo que várias entidades Europeias responsáveis pela saúde das populações se têm debruçado sobre esta temática, não apenas com vista à melhoria da eficácia dos fármacos, como também em aumentar a adesão terapêutica por parte dos doentes. (6)

A abordagem da IC tem diversas vertentes e é bastante complexa, pelo que ao longo desta monografia irei desenvolver o LCZ696 como nova abordagem farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (IC-FER).

Metodologia

Na elaboração desta monografia foi feita uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* (<http://pubmed.com>) e Biblioteca do Conhecimento Online (<http://www.b-on.pt>), associando a expressão *Heart Failure* com as palavras *reduced ejection fraction*, *LCZ696*, *neprilysin*, *natriuretic peptide*, *pathophysiology*, *treatment*, *diagnosis*, *epidemiology*. A pesquisa foi realizada entre Maio de 2016 e Fevereiro de 2017.

Não houve restrição na data, ainda assim, sempre que possível foi selecionada a informação mais recente. Houve restrição quanto aos idiomas, para português e inglês. Foram selecionados os artigos de acesso livre que se mostraram relevantes, assim como foram consultadas as referências bibliográficas de alguns deles, quando pertinente.

Foi também realizada uma pesquisa bibliográfica em livros da especialidade, assim como consultados os sites da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (<http://www.spc.pt>), *MedScape* (<http://emedicine.medscape.com>), *United States Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) e *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>).

Capítulo 1. Insuficiência Cardíaca Crónica

1.1 Terminologia

Nas novas *guidelines* de 2016 da ESC e utilizando como base de referência o valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), surgiu uma alteração na classificação da IC de acordo com este índice, que passou a ser a seguinte:

- IC com FEVE preservada:
 - Sintomas e/ou Sinais de IC (que podem não estar presentes numa fase inicial).
 - FEVE superior ou igual a 50%.
 - Níveis de péptidos natriuréticos (PN) elevados (péptido natriurético tipo B (PNB) > 35 pg/ml e/ou Porção N-terminal da pró-hormona do Péptido Natriurético tipo B (NT-proBNP) > 125 pg/mL).
 - Presença de doença estrutural cardíaca ou disfunção diastólica.
- IC com FEVE intermédia:
 - Sintomas e/ou Sinais de IC (que podem não estar presentes numa fase inicial).
 - FEVE entre 40-49%.
 - Níveis de PN elevados (PNB > 35 pg/ml e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL).
 - Presença de doença estrutural cardíaca ou disfunção diastólica.
- IC com FEVE reduzida (sendo esta a categoria que particularmente me irá interessar ao longo da monografia):
 - Sintomas e/ou Sinais de IC.
 - FEVE inferior a 40%.
 - Níveis de PN elevados (PNB > 35 pg/ml e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL).
 - Presença de doença estrutural cardíaca ou disfunção diastólica

Por fim, é possível classificar clinicamente a doença de acordo com os sintomas do doente, permitindo assim avaliar a sua evolução e o impacto da terapêutica. A classificação funcional mais usada em Portugal é a da *New York Heart Association* (NYHA), que se divide em classes I-IV:

- Classe I: o doente não tem limitações nas suas atividades de vida diária (AVDs) nem sintomas mesmo em exercício físico moderado a intenso;
- Classe II: o doente tem alguma limitação nas suas AVDs mas está assintomático em repouso, embora sinta desconforto perante esforços leves;
- Classe III: o doente sente limitação marcada das AVDs e apenas está confortável em repouso;

- Classe IV: o doente está sintomático mesmo em repouso, não conseguindo realizar AVDs sem sentir desconforto. (1)

1.2 Epidemiologia

A prevalência da IC estima-se em 1-2% para a população adulta em países desenvolvidos, podendo essa percentagem ascender a valores iguais ou superiores a 10% na população com idade superior a 70 anos (7). Para idosos com idade superior a 85 anos, essa percentagem ascende a 17,4%. (8)

Quanto à incidência da IC, estima-se que seja de 14,4/1000 pessoas-ano e é maior para homens (17,6/1000 pessoas-ano) em comparação com mulheres (12,5/1000 pessoas-ano). A incidência da doença também aumenta com a idade, sendo de 1,4/1000 pessoas-ano entre os 55-59 anos de idade para 47,4/1000 pessoas-ano para idades superiores ou iguais a 90 anos de idade. Em relação ao “*lifetime risk*”, aos 55 anos de idade é de 33% para homens e 29% para mulheres. (8)

1.3 Epidemiologia em Portugal

De acordo com o estudo EPICA (Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca em Portugal Continental), publicado em 2002, a prevalência da IC em Portugal varia entre 1,36% no grupo etário dos 25-50 anos e 16% para pessoas com mais de 80 anos. No nosso país, cerca de metade dos doentes com IC tem função sistólica preservada, mas se tivermos em conta apenas os doentes internados há um ligeiro predomínio de doentes com IC por disfunção ventricular sistólica. (6)

1.4 Prognóstico

Apesar dos muitos estudos efetuados ao longo das duas últimas décadas, não tem sido fácil encontrar farmacoterapia que melhore substancialmente o prognóstico dos doentes com IC, com taxas de sobrevivência após o diagnóstico inicial de 86% aos 30 dias, 63% no primeiro ano, 51% aos 2 anos e apenas 35% aos 5 anos (8).

Tendo em conta a escala de classificação da NYHA anteriormente referida, a mortalidade anual de um doente com NYHA II é de 5-10%, enquanto que um NYHA IV pode variar de 30% a 70%. O surgimento de sintomas determina um prognóstico reservado e o estado funcional é um preditor importante da evolução do doente. (5)

De acordo com os dados recolhidos pelo estudo *ESC-HF pilot study*, que acompanhou doentes durante o primeiro ano após o diagnóstico de IC, a mortalidade devido a todas as causas, cardiovasculares (CV) ou não-CV, foi de 7% para doentes em ambulatório e de 17% para doentes hospitalizados (9).

1.5 Etiologia

O desenvolvimento de IC pode ser iniciado por qualquer condição que leve a uma alteração funcional ou estrutural do ventrículo esquerdo (VE), sendo que nos países desenvolvidos a Doença Arterial Coronária (DAC) é responsável por 75% dos casos de IC-FER, devido a isquemia que pode levar a uma remodelação e mau funcionamento do coração. Também a Hipertensão Arterial (HTA) contribui (embora nem sempre seja a principal causa) para o desenvolvimento de IC em 75% dos casos, incluindo obviamente a maioria dos doentes com DAC. De referir também a Diabetes *Mellitus* (DM), por um lado acelerando a aterosclerose, por outro por associação a HTA. A Miocardiopatia Dilatada (MCD) não-isquémica, assim como doenças familiares/genéticas e doenças infiltrativas são responsáveis por 20-30% dos casos. Para além destas, é importante referir também outras causas possíveis como a lesão induzida por fármacos/tóxicos, doença de Chagas (principalmente na América do Sul), sobrecarga volumétrica crónica, como é o caso da doença valvular regurgitante e o shunt intracardíaco esquerdo-direito; assim como doença pulmonar crónica como no *cor pulmonale* e doenças vasculares pulmonares; e ainda distúrbios da frequência e do ritmo cardíacos, como bradiarritmias ou taquiarritmias crónicas. De referir ainda que os estados de alto débito (tireotoxicose, distúrbios nutricionais como beribéri, shunt aurículo-ventricular sistémico, anemia crónica) raramente causam IC em doentes com coração com estrutura normal, não obstante perante uma cardiopatia estrutural poderão desencadear IC franca (5).

No caso particular de Portugal, e de acordo com o estudo *Physsa* de 2012, a prevalência global de HTA é de 42,2% (44,4% em homens, 40,2% em mulheres), sendo que se considerarmos apenas a faixa etária superior a 64 anos, essa percentagem sobe para os 74,9%, pelo que, tendo em conta que a grande maioria dos doentes com IC são idosos, poderemos aferir a HTA deverá ser a principal causa de IC no nosso país. (10)

1.6 Patofisiologia

A patofisiologia da IC é bastante complexa, tratando-se de um mecanismo progressivo que pode eventualmente levar à perpetuação da doença. Independentemente do evento precipitante, existem mecanismos compensatórios com intuito de evitar o desenvolvimento da doença, surgindo a patologia quando os mesmos são ultrapassados por qualquer condição que diminua a eficácia do músculo cardíaco, ora através do dano tecidual do próprio músculo, ora por excesso de volume sanguíneo que entra no coração - o denominado *overload*. (11)

Então, um determinado evento-índice como um Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), uma sobrecarga de pressão (como ocorre na HTA) e excesso de volume ou fatores hereditários como ocorre nas miocardiopatias genéticas poderão lesar o músculo cardíaco com diminuição do número de miócitos funcionantes ou da sua capacidade contráctil, levando a mau

funcionamento geral do coração. Independentemente do evento-índice, um fator comum para o desenrolar da doença é a diminuição da capacidade de bombeamento do coração. (5)

A maioria dos doentes é inicialmente assintomático ou oligossintomático devido à existência de diversos mecanismos compensatórios. Um deles deve-se ao aumento da contratilidade miocárdica por resposta a alterações da quantidade de sangue que chega ao coração (pré-carga), provocando um aumento compensatório da força de contração do músculo cardíaco. (12)

Perante uma redução do débito cardíaco, ocorre um mecanismo compensatório de incremento da Frequência Cardíaca (FC) por estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS). Porém, este aumento, apesar de inicialmente ser benéfico como mecanismo de compensação, a longo prazo causa maior stress no miocárdio, aumentando as necessidades de fornecimento de oxigénio por parte da irrigação coronária, causando agravamento da doença isquêmica (caso seja essa a etiologia da IC). Além deste efeito, o SNS também estimula a hipófise posterior a secretar vasopressina (AVP), promovendo retenção de fluidos por parte do rim com intuito de aumentar o volume sanguíneo e a pressão arterial (PA), conseqüentemente aumentando o débito cardíaco anteriormente diminuído. (11)

Outros dos mecanismos compensatórios do coração prende-se com a estimulação de barorreceptores de alta pressão no seio carotídeo e arco da aorta, permitindo a ativação do centro vasomotor no bulbo e terço inferior da ponte a nível do Sistema Nervoso Central e conseqüente ativação secundária do SNS, com libertação de catecolaminas na corrente sanguínea. Estas provocam vasoconstrição periférica por ligação a receptores α -1 adrenérgicos presentes no endotélio, aumentando o retorno venoso ao coração e, por ligação a receptores β -1 adrenérgicos no coração, provocam também um aumento da FC e o restabelecimento normal do débito cardíaco. (13)

A IC limita a capacidade do rim em regular as concentrações de sódio e água: a diminuição do débito cardíaco e conseqüente aumento do SNS leva a uma estimulação simpática renal com conseqüente libertação de renina e ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), com catalização de um potente vasoconstritor: a angiotensina I (AngI). Por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), a AngI dá origem à angiotensina II (AngII) que, por sua vez, provoca vasoconstrição da arteríola eferente nos glomérulos renais, antagonizando a diminuição inicial da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) associada ao baixo débito cardíaco. Por outro lado, a AngII provoca secreção de aldosterona pela glândula suprarrenal, responsável por promover a retenção de sal e água pelos rins, contribuindo para a perpetuação da doença. (13)

Estes mecanismos neurohormonais facilitam a adaptação do organismo a curto/médio prazo, com manutenção da PA e a perfusão dos órgãos vitais, pelo que a sintomatologia nesta fase surge somente em esforços físicos intensos. (13)

Outro dos mecanismos neurohormonais que parece estar envolvido na patofisiologia da IC, neste caso como fator protetor, são os Péptidos Natriuréticos (PN), libertados pelo coração como resposta ao aumento de pressão e volume de sangue que entra nas câmaras

cardíacas (11). Existem 3 tipos principais de PN: o PN Auricular (PNA), o PN tipo B (PNB) e o PN tipo C (PNC). O PNA (sintetizado principalmente nas aurículas) e o PNB (sintetizado principalmente nos ventrículos) são libertados pelo coração para a corrente sanguínea e atuam como hormonas em vários órgãos do corpo por forma a induzir vasodilatação, natriurese e diurese (14). Em pacientes com disfunção do VE, ambos são secretados em resposta à tensão da parede. Para além do já referido efeito de diurese, natriurese (por ação no rim) e vasodilatação (no endotélio), provocam bloqueio do RASS por diminuição da produção de aldosterona (por ação na supra-renal)(3), inibindo consequentemente a libertação de renina, com ação final de redução da atividade simpática, efeitos anti-hipertrofos e anti-fibróticos (15). Por seu lado, o PNC é sintetizado primariamente no endotélio e tem função de anti-remodelamento por regulação da síntese de colagénio e inibição de hipertrofia celular (16).

A remodelação de VE em si ocorre devido a diversos estímulos biológicos. Entre eles: o estiramento mecânico dos miócitos; por ação de neurohormonas circulantes, como norepinefrina e AngII; por citocinas inflamatórias como a Fator de Necrose Tumoral (TNF); por ação de outros peptídios e fatores de crescimento como a endotelina e também por espécies reativas de oxigénio (EROs). A sobreexpressão mantida destes estímulos promove a evolução da IC. Há também alterações dos próprios miócitos que promovem a remodelação: alterações a nível do acoplamento-excitação-contração, dessensibilização β -adrenérgica, hipertrofia e miocitólise, assim como alterações ao nível do miocárdio com perda de miócitos (necrose, apoptose, autofagia) e alterações na matriz extracelular com degradação e fibrose da mesma. (5)

Os mecanismos fisiopatológicos da IC podem originar disfunção sistólica ou disfunção diastólica. Em relação à primeira, ocorre quando a capacidade de contração do VE se encontra diminuída, sendo incapaz de manter um volume de ejeção normal. Geralmente, esta disfunção ocorre por destruição de miócitos ou pelo seu incorreto funcionamento, como acontece por exemplo no enfarte do miocárdio (substituição de tecido morto por cicatriz não funcional). Também pode ocorrer por ação de toxinas ou agentes farmacológicos: cocaína, etanol, doxorubicina, que promovem lesão intra-celular por stress oxidativo, ou ainda devido a doença congénita como na Distrofia Muscular de *Duchenne*, em que a própria estrutura dos miócitos está afetada; por inflamação (miocardite) ou infiltração (como ocorre na amiloidose). (11)

Em relação á disfunção diastólica, ao contrário da anterior, ocorre por incapacidade de relaxamento do ventrículo direito (VD), tendo também vários mecanismos possíveis responsáveis, como diminuição da *compliance* ventricular (ocorre na fibrose); aumento de espessura do miocárdio (ocorre na hipertrofia dos miócitos); por redução da produção de adenosina trifosfato (ATP), com conseqente transtorno do Ca^{2+} intracelular e relaxamento do miocárdio. A acumulação de volume sanguíneo nas câmaras cardíacas resultante destes processos contribui para a ineficiência do processo de sístole ventricular, com conseqente aumento de pressão ao nível da parede ventricular e transmissão da mesma à circulação

pulmonar com o possível desenvolvimento de Hipertensão Pulmonar (HTP) e edemas periféricos (aquando da afetação do lado direito do coração com transmissão de pressão à circulação sistêmica). (11)

1.7 Manifestações clínicas

Os principais sintomas da IC são a fadiga e a dispneia, embora os doentes sejam, até que o grau de desenvolvimento seja avançado, frequentemente assintomáticos. Numa fase inicial os sintomas ocorrem apenas para esforços intensos, porém numa fase tardia da doença podem ocorrer mesmo em repouso. (11)

Apesar de ser possível dividir os sintomas e sinais da IC de acordo com o lado do coração predominantemente afetado, esquerdo ou direito, a verdade é que os doentes apresentam regularmente sinais e sintomas provenientes de ambos os lados. Começando pela disfunção do lado esquerdo do coração, sendo responsável pela ejeção de sangue rico em oxigénio para a circulação sistêmica, a falha deste processo traduz a sintomática do doente: surge então fadiga por insuficiente oxigenação dos tecidos, inicialmente apenas para esforços físicos intensos e, à medida que a FEVE se torna mais reduzida, progride até que o oxigénio se torna insuficiente para satisfazer as necessidades homeostáticas do organismo, mesmo em repouso. (5)

A dispneia é um sintoma bastante comum e embora a sua fisiopatologia seja multifatorial, tem como mecanismo principal, neste contexto, a congestão criada na circulação pulmonar devido ao acúmulo de líquido nos alvéolos e interstício, provocando de seguida uma respiração rápida e superficial. Pode também ocorrer outros sinais como taquipneia e o uso da musculatura acessória da respiração, assim como crepitações e outros ruídos adventícios à auscultação pulmonar. (5)

Igualmente, a ortopneia é comum nestes doentes, tratando-se de uma dispneia que ocorre em decúbito dorsal e que se deve à redistribuição dos líquidos para a circulação central a partir da circulação esplâncnica e dos membros inferiores, quando o doente se deita. Geralmente é uma manifestação tardia que surge após a dispneia para esforços. Este sintoma é aliviado quando o doente se senta ou dorme encostado sob muitas almofadas. (5)

A Dispneia Paroxística Noturna corresponde a episódios agudos de dispneia e tosse, geralmente durante a noite e que ocorrem 1 a 3 horas após o deitar, sendo também comuns na IC. Ocorrem devido ao aumento de pressão nas artérias brônquicas, com consequente compressão e aumento de resistência das vias aéreas. Ao contrário da ortopneia, não alivia com a posição ereta. (5)

Para além do referido anteriormente, há alguns sinais que podem ser encontrados ao exame físico do doente, como o deslocamento do choque de ponta inferior e lateralmente devido à cardiomegália e a auscultação de um S3 (som de galope protodiastólico) por excesso de volume dentro do coração, particularmente em doentes com hipertrofia grave do VE,

assim como fervores que, na ausência de doença pulmonar concomitante, são específicos de IC. (11)

Em relação à disfunção do coração direito, manifesta-se na grande maioria dos casos por edema periférico, com os membros inferiores e sobretudo os tornozelos a serem o principal local afetado (por ação da gravidade). A nictúria é também um sintoma bastante comum (por absorção de fluídos quando o doente se deita, novamente por ação gravitacional). Com o avançar da doença pode surgir também ascite (acumulação de líquidos na cavidade abdominal) e disfunção hepática por aumento de pressão na veia porta, causando eventualmente icterícia e problemas na coagulação sanguínea por produção deficiente de fatores de coagulação. (11)

A caquexia cardíaca implica um prognóstico reservado e surge normalmente na IC crônica grave, com perda evidente de peso. Embora a sua fisiopatologia ainda não esteja totalmente esclarecida, há diversos fatores envolvidos como o aumento da taxa de metabolismo em repouso; anorexia, náusea e vômitos, assim como dificuldade de absorção intestinal causada pela congestão de veias intestinais. (5)

1.8 Diagnóstico

De acordo com o *National Institute of Health*, departamento que pertence ao *United States Department of Health and Human Services* dos Estados Unidos da América, o diagnóstico da IC Crônica inicia-se com a recolha da história médica pessoal (para identificação de sintomas da doença e fatores de risco associados como diabetes, HTA, doença coronária isquémica, além da deteção de patologia cardíaca já estabelecida), seguida da recolha da história familiar (para identificação de possíveis problemas congénitos cardíacos) e realização do exame físico (para identificação de sinais da doença). Este estudo inicial deve ser complementado com a realização de um Eletrocardiograma (ECG) que poderá permitir a identificação de anormalidades cardíacas através da análise do ritmo cardíaco, mas também por exemplo a presença de um EAM prévio, uma hipertrofia do VE ou bloqueios de condução cardíaca. Caso os elementos referidos estejam dentro da normalidade, o diagnóstico de IC torna-se bastante improvável. (17)

Porém, na presença de alterações patológicas em uma ou mais das etapas anteriores (história clínica, exame físico, ECG), há indicação para a medição da concentração plasmática dos PN, sendo o valor *cut-off* para o peptídeo natriurético tipo B (PNB) para doentes não agudos (neste caso sendo a categoria que interessa para esta monografia) de 35 pg/ml (1). Posteriormente, valores acima deste limite requerem o passo seguinte no diagnóstico, a realização de uma Ecocardiografia 2D com Doppler, sendo este um exame de escolha em termos de eficácia, disponibilidade, segurança e custos, permitindo fazer uma avaliação semi-quantitativa do tamanho e função do VE, assim como da mobilidade valvular e segmentar da parede (18). Todavia, o parâmetro fundamental é o cálculo do valor da FEVE, um dos parâmetros essenciais não só para classificar a doença como também para saber a que

doentes aplicar o fármaco que irá ser minuciado posteriormente. A FEVE corresponde à medição da quantidade de sangue que sai do VE para a artéria aorta, em comparação com o total que entra no mesmo durante a diástole, sendo que uma FEVE $\geq 50\%$ ainda é considerada adequada. (1)

Por fim deve ser determinada a etiologia da doença (caso não tenha ainda sido determinada com os exames anteriores) e iniciar a terapêutica adequada. Para isso dispomos uma bateria de meios complementares de diagnóstico terapêutico (MCDT) disponível:

- A Radiografia do Tórax permite avaliar o índice cardiotorácico que muitas vezes se encontra aumentado nestes doentes, traduzindo um aumento das dimensões do coração (cardiomegalia). Não obstante, este exame permite também despistar patologia pulmonar que possa explicar os sintomas do doente, como doença maligna do pulmão e o estado da vasculatura pulmonar (1);
- A Ecocardiografia de Stress permite avaliar a existência ou não de doença isquémica e de viabilidade do miocárdio, assim como algumas doenças valvulares (19);
- A Ressonância Magnética Cardíaca é considerada o *gold-standard* para avaliação de massas e volumes do VE, permitindo avaliar toda a estrutura do coração, sendo em Portugal uma alternativa à Ecocardiografia, pois os custos deste exame são bastante elevados. No entanto, em doentes com cardiopatia congénita complexa é o método de escolha para caracterizar a doença (20);
- A Tomografia Computorizada por emissão de fotão único (SPECT) pode ser importante na deteção de doença isquémica e de viabilidade do miocárdio (21);
- A Angiografia Coronária pode ser fundamental no estudo de doentes com IC e com angina de peito associada (22).

1.9 Abordagem Farmacológica da IC-FER

De acordo com a ESC, no tratamento do doente com IC-FER é fundamental minimizar a incapacidade funcional e progressão inerentes à doença, prevenindo a hospitalização e reduzindo a mortalidade. Para alcançar esse objetivo dispomos de uma vasta gama de fármacos e medidas gerais que podem ser efetuadas. É também fundamental controlar as comorbilidades, como a HTA, DM, DAC, anemia, perturbações do sono, tabagismo e alcoolismo.

(1)

Quanto aos fármacos utilizados:

- Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA): usado há mais de 20 anos como primeira linha do tratamento de doentes com FEVE <40%, tendo sido demonstrado que diminui a mortalidade e morbidade (5). É recomendado, a não ser que o paciente tenha intolerância. Deve ser prescrita inicialmente uma dose baixa e ir aumentando gradualmente por forma a inibir adequadamente o RASS com o objetivo final da inibição da AngII e dos benefícios que daí resultam (1). Existe atualmente evidência de que a maioria dos doentes são tratados com doses sub-ótimas (23). Os fármacos habitualmente mais prescritos são o enalapril, o captopril, o lisinopril, o ramipril e o trandolapril. No caso particular do enalapril, ocorre redução em cerca de 16% no número de mortes relacionadas à doença, sendo que ocorre um efeito aditivo considerável quando adicionados a um bloqueador β -adrenérgico ou a um Antagonista do recetor de Mineralocorticoide (ARM), com uma diminuição do risco de morte de 30 a 35% e de 22 a 30%, respetivamente. (24)
- Antagonista do Recetor de Angiotensina (ARA): produz um efeito final muito semelhante à classe do IECA, na medida em que bloqueia a ação da AngII por inibição do seu recetor. Normalmente esta classe de fármacos é utilizada quando ocorrem efeitos adversos ou intolerância ao uso de IECA (25). Temos como exemplos o valsartan, o candesartan, o irbesartan e o losartan.
- Antagonista do recetor de Mineralocorticoide (ARM): esta classe de fármacos liga-se aos recetores da aldosterona e de outros esteroides, bloqueando-os, impedindo a sua ação. Existem disponíveis a espirolonactona e a eplerenona, sendo que um ou outro deverá ser usado em todos os doentes sintomáticos (independentemente se estão a usar IECA ou Bloqueador B) com FEVE <35%, com resultados na redução na mortalidade e hospitalização dos doentes (26). De acordo com a ESC, é necessário ter especial atenção no controlo da função renal e na monitorização dos níveis de potássio séricos nestes doentes, principalmente se superiores a 5,0 mmol/L. (1)
- Bloqueador β -adrenérgico: esta classe também reduz a mortalidade e morbidade em doentes com IC-FER, independentemente de o doente estar ou não a ser tratado concomitantemente com um IECA e/ou um diurético (1). Deverá ser iniciado numa dose baixa e progressivamente aumentar até à dose máxima tolerável pelo doente. Existe consenso de que pode ser iniciado em concomitância com um IECA assim que o

diagnóstico de IC-FER é feito. Os fármacos habitualmente prescritos são o carvedilol, o bisoprolol e o metoprolol. (27)

- Diuréticos: o seu uso é recomendado na redução dos sinais e sintomas de congestão em doentes com IC-FER, sendo eficaz no combate à retenção excessiva de líquidos que ocorre na doença. Existem diversas classes de acordo com o lugar de ação no nefrónio. Os diuréticos de ansa (exemplo da furosemida) provocam diurese mais intensa que os tiazídicos (exemplo da hidroclorotiazida). Podem ser usados em combinação principalmente no edema resistente, ainda assim deverá ser prescrita a menor dose eficaz e se possível em monoterapia, com o objetivo de atingir a euvolemia. (1)
- Ivabradina: trata-se de um agente que diminui a FC, atuando através da inibição seletiva e específica da corrente If do nódulo sinusal. Os efeitos cardíacos são específicos a este nódulo, não exercendo efeito nos tempos de condução intraauricular, auriculoventricular ou intraventricular, nem sobre a contratilidade do miocárdio ou repolarização ventricular. Este fármaco demonstrou reduzir a mortalidade ou hospitalização por IC em doentes com IC-FER $\leq 35\%$ sintomática, com ritmo sinusal e uma frequência cardíaca ≥ 70 batimentos por minuto que tenham sido hospitalizados nos últimos 12 meses, em associação com a terapêutica padrão. (28)

De forma sumária, de acordo com a ESC, a terapêutica farmacológica adequada em doentes com IC-FER sintomática (classe II-IV da NYHA) é, segundo a classe de recomendação e nível de evidência:

Tabela 1- *Guidelines* ESC para tratamento farmacológico da Insuficiência Cardíaca Crônica com fração de ejeção reduzida.

Recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidencia
Um IECA é recomendado em doentes com IC-FER sintomáticos para redução do risco de hospitalização por IC e morte.	I	A
Um ARA é recomendado em doentes incapazes de tolerar IECA ou nos quais está contra-indicado, para redução do risco de hospitalização por IC e morte.	I	B
Um bloqueador β -adrenérgico é recomendado em adição a um IECA (ou ARA se IECA não tolerado ou contra-indicado) em doentes com IC-FER sintomáticos para redução do risco de hospitalização por IC e morte.	I	A
Um ARM é recomendado em doentes com IC-FER em doentes que permaneçam sintomáticos apesar de terapêutica adequada com IECA e um Bloqueador Beta, para redução do risco de hospitalização por IC e morte.	I	A
Diuréticos são recomendados em doentes com sinais e/ou sintomas de congestão por forma a melhorar a sintomatologia e capacidade	I	B

de praticar exercício físico.		
Diuréticos devem ser considerados para redução de risco de hospitalização por IC em doentes com sinais e/ou sintomas de congestão.	Ila	B
Ivabradina deve ser considerada em doentes com IC-FER $\leq 35\%$ sintomáticos, com ritmo sinusal e FC ≥ 70 bpm apesar de terapêutica adequada com Bloqueador-Beta, IECA (ou ARA) e um ARM, para redução do risco de hospitalização por IC ou morte por causa CV.	Ila	B

Todavia, quando o doente se apresenta sintomático apesar da terapêutica farmacológica ótima, surge nas novas guidelines de 2016 da ESC uma nova classe de fármacos que deverá ser utilizado em substituição do IECA (ou ARA) para maior redução do risco de hospitalização por IC e morte em doentes em ambulatório com IC-FER: trata-se do LCZ696 (Sacubitril/Valsartan), que irei desenvolver a seguir.

Capítulo 2. LCZ696 (Sacubitril/Valsartan)

2.1 Definição

Trata-se de um novo fármaco composto por duas substâncias: o Sacubitril, um pró-fármaco inibidor da neprilisina, e o Valsartan, um antagonista do recetor de angiotensina. Os dois compostos estão presentes num ratio molar de 1:1. (15)

2.2 Propriedades Farmacodinâmicas

2.2.1 Mecanismo de Ação

O LCZ696 atua então através de inibição da neprilisina (NEP), por ação do seu metabolito ativo LBQ657 e do consequente bloqueio do recetor da AngII tipo-1 (AT1) (15). A NEP é uma endopeptidase dependente de zinco que cataliza a degradação de vários peptídeos, incluindo os PN, bradicina (importante vasodilatador) e a AngII, pelo que a sua inibição permite, por um lado, aumentar os níveis circulantes de PN e bradicina e dos benefícios daí resultantes já referidos, como o aumento da natriurese e diurese, assim como maior vasodilatação, que se associa à diminuição do tónus simpático, da AVP, da aldosterona e fibrose. Em relação ao aumento da AngII (que também é substrato da NEP), que seria deletério para o doente, é contrariado pelo efeito do Valsartan presente no LCZ696. (29)

Então, os benefícios ao nível cardiovascular deste fármaco devem-se, por um lado, ao aumento de PN (pois não são degradados pela NEP entretanto inibida pelo LBQ657), por outro através da inibição dos efeitos da AngII pelo Valsartan. (15)

O Valsartan inibe os efeitos CV e renais prejudiciais do RAAS no desenrolar da patofisiologia da IC, sendo especialmente importante na IC-FER. A substância atua por bloqueio seletivo do recetor AT1 da AngII e também inibe a libertação de aldosterona dependente de AngII, resultando desta ação uma diminuição da vasoconstrição periférica e da retenção de sódio e fluidos, além do menor crescimento e proliferação celular ao nível cardiovascular. (30)

2.2.2 Efeitos Farmacodinâmicos do LCZ696

Os efeitos farmacodinâmicos do LCZ696 foram avaliados em dois estudos após administração de doses únicas e de doses múltiplas em indivíduos saudáveis e em doentes com IC-FER sintomática, sendo consistentes com a inibição simultânea da NEP pelo Sacubitril e bloqueio do RASS pelo Valsartan. A monitorização da ação do LBQ657 (metabolito ativo do pró-fármaco Sacubitril) foi feita com base no aumento inicial da natriurese e de Guanosina Monofosfato cíclico (GMPc) urinário e sérico (os PN exercem a sua função através da ligação a recetores de membrana guanilil ciclase, com aumento conseqüente dos níveis citoplasmáticos do segundo mensageiro de GMPc), enquanto que o bloqueio do recetor AT1 exercido pela Valsartan foi controlado através de medição da concentração plasmática de renina e da sua atividade, ambas aumentadas por ausência de *feedback* negativo que seria exercido pela AngII. (15)

2.2.3 Eficácia e Segurança clínicas

Por forma a compreender como se chegou ao composto que hoje integra as novas *guidelines* da ESC para o tratamento da IC-FER sintomática, é importante referir um pouco da história sobre o uso deste tipo de substâncias desde a sua fase embrionária até ao composto agora aprovado, o LCZ696. Assim, numa fase inicial, tentou-se combater os efeitos nocivos do RAAS na patofisiologia da doença administrando PN exógeno em doentes com IC-FER sintomática, demonstrando numa fase inicial benefícios ao nível da natriurese e da hemodinâmica nos doentes (30). No entanto, a longo prazo, demonstrou-se que hipotensão e disfunção renal eram problemas que colocavam em cheque a segurança do fármaco (3). Posteriormente pensou-se então de que forma seria possível atuar na cascata de metabolismo dos PN endógenos, nomeadamente no que diz respeito à NEP que atua como catalisador na degradação dos mesmos. Foi então que surgiram as primeiras tentativas no uso de inibidores da NEP, tanto na forma oral (racecodotril)(31) como intravenosa (candoxatrilat)(32), tendo tido inicialmente sucesso em promover natriurese. Porém, um estudo a longo prazo do uso oral de candoxatrilat não mostrou sucesso em reduzir a pressão arterial devido ao aumento da

AngII, daí que houvesse também vasoconstrição e o balanço final ficaria dependente do equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras (NP, bradicina) e vasoconstritoras (AngII), podendo a pressão arterial baixar ou não. (33)

A solução para este problema foi encontrada num estudo designado de OVERTURE (*Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events*), onde parecia lógico associar um IECA a um inibidor da NEP - Omapatrilat, contrariando assim o aumento da AngII. Contudo, apesar deste estudo ter revelado algum benefício (cerca de 9%) na redução de internamentos em doentes, a taxa de angioedema em comparação com os que tomaram apenas enalapril foi bastante superior, por inibição excessiva da degradação da bradicina, pois esta não só é degradada pela NEP, como também é pela ECA, tornando assim inviável a adoção do fármaco. (34)

Foi por fim desenvolvido o LCZ696, uma associação composta por um inibidor da NEP (Sacubitril e seu metabolito LBQ657) e um ARA (Valsartan), que tem menos efeito sobre a bradicina e assim menor risco de provocar angioedema. Assim, conceptualmente, este fármaco permite obter os benefícios em relação às propriedades vasodilatadores e natriuréticas dos PN em concomitância com a inibição do SRAA, atividade simpática e AVP conseguidas pelo ARA referido anteriormente. (30)

Foi então elaborado o trial PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure*) que analisou 8442 doentes de 53 países, em dupla ocultação, com comparação do LCZ696 com o Enalapril em doentes adultos com IC Crónica, classe NYHA II-IV e FEVE $\leq 40\%$ (tendo sido alterada para valores $\leq 35\%$ a meio do estudo) em adição a terapia farmacológica padrão indicada para IC-FER. O parâmetro de avaliação primário foi definido como morte por causa CV ou hospitalização por IC. Foram definidos como fatores de exclusão uma Pressão Arterial Sistémica (PAS) < 100 mmHg, compromisso renal grave (Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1.73 m²) e compromisso hepático grave), assim como níveis de potássio $< 5,4$ mmol/litro ou história de angioedema e efeitos adversos durante tomas anteriores de IECA ou ARA. (30)

Antes do início do estudo, foi confirmado que os doentes estavam a realizar a terapêutica adequada, com mais de 99% dos mesmos sob IECA/ARA, 94% sob bloqueador β -adrenérgico, 82% sob diuréticos e 58% sob ARM. (30)

A preparação do estudo PARADIGM-HF foi elaborada em 2 fases distintas: uma inicial em que os doentes tiveram de descontinuar a terapêutica com IECA ou ARA e entrar num período de ocultação simples onde todos foram medicados com Enalapril 10mg duas vezes por dia, seguido de uma segunda fase de tratamento em ocultação simples onde todos foram medicados com LCZ696 inicialmente com 49 mg Sacubitril e 51 mg Valsartan - designado por 100mg - duas vezes por dia, sendo a dose aumentada posteriormente para 97 mg Sacubitril e 103 mg Salsartan - também denominado por 200 mg. Esta primeira fase teve como objetivo o despiste de qualquer reação adversa à toma de qualquer um dos fármacos. (4)

De seguida realizou-se a fase final, onde os doentes foram aleatoriamente divididos em dois grupos para um período de dupla ocultação que durou cerca de 27 meses, durante o qual receberam LCZ696 200 mg ou Enalapril 10 mg duas vezes por dia. A idade média da população estudada foi de 64 anos, 70% dos doentes eram da classe NYHA II, tendo sido a FEVE média de 29%. No grupo de doentes tratado com LCZ696, 76% dos doentes conseguiu manter a dose de 200 mg pretendida sem intercorrências, enquanto que no grupo do enalapril foi de 75%. (4)

O parâmetro de avaliação primário (morte de causa CV ou hospitalização por IC) ocorreu em 914 (21.8%) no grupo do LCZ696 e em 1117 (26.5%) no grupo do Enalapril, dos quais morreram 558 (13.3%) no primeiro grupo e 693 (16.5%) no segundo, devido a causas CV (4). Em relação ao risco de hospitalização, a redução no grupo do LCZ696 em comparação com o Enalapril foi de 21%, assim como diminuíram os sintomas e as limitações físicas devido a IC (30). As reduções absolutas de risco para o parâmetro primário foram de 4,7%, sendo 3,1% para a morte CV isolada e 2,8% para primeira hospitalização CV isolada. A redução do risco relativo de morte foi de 20% nos doentes a tomar LCZ696 em relação aos que tomaram enalapril (15). Estes efeitos foram observados mais cedo que o previsto inicialmente pelos investigadores, pelo que o comité de avaliação resolveu terminar o mesmo por volta dos 27 meses. (4)

Em relação às causas de morte CV, a morte súbita causou 45% das mesmas e foi reduzida em 20% nos doentes tratados com LCZ696 em comparação com os doentes tratados com Enalapril, enquanto que a falha no bombeamento foi responsável por 26% das mortes de causa CV e foi reduzida em 21% nos doentes tratados com LCZ696 em comparação com Enalapril. (15)

Os dados obtidos foram observados de forma consistente em todos os subgrupos estudados, incluindo: género, idade, raça, geografia, classe NYHA II-III, FEVE, compromisso renal, história de DM ou HTA, terapêutica prévia para IC, e Fibrilação Auricular (FA). (15)

Em relação aos efeitos adversos, o grupo do LCZ696 apresentou proporções maiores de angioedema ligeiro, embora estatisticamente esse valor não seja significativo, sendo de 19 em número absoluto para os doentes tratados com o LCZ696 em comparação com 10 para os doentes tratados com Enalapril(4). A hipotensão ocorreu em cerca de 17,6% no grupo do LCZ696 e 11,9% no do Enalapril, embora raramente esse acontecimento tenha levado à descontinuação do fármaco. A disfunção renal, hipercaliémia e tosse ocorreram em menor frequência nos doentes com o LCZ696 em comparação com o grupo do Enalapril, embora sem diferenças estatisticamente significativas. (4)

Em termos práticos, por cada 1000 doentes que trocaram o Enalapril pelo LCZ696 ocorreram menos 33 mortes devido a causas CV, menos 53 primeiras hospitalizações devido a IC e menos 32 mortes por qualquer causa. Este estudo veio demonstrar inequivocamente que o LCZ696 é superior ao Enalapril não apenas ao nível da redução da mortalidade e hospitalizações, mas também em termos de melhoria clínica dos doentes. (4)

Quanto à segurança e tolerabilidade do LCZ696, o PARADIGM-HF apresentou taxas de abandono devido a reações adversas semelhantes em ambos os grupos em estudo, a rondar os 10%, pelo que, tal como já acontece atualmente com a terapia dos doentes com IECA, também nos doentes sob o LCZ696 necessitarão de monitorizar a função renal, os níveis séricos de potássio e a PA (30). Posteriormente foi também efetuado o estudo TITRATION (*Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients*) que envolveu 538 doentes com IC crónica, classe NYHA II-IV, FEVE $\leq 35\%$, sem terapêutica prévia com IECA/ARA ou em doses variáveis desses fármacos antes da entrada no estudo, com os doentes a serem inicialmente medicados com LCZ696 50 mg duas vezes por dia, com titulação posterior até 100 mg duas vezes ao dia, e por fim até 200 mg duas vezes ao dia, com regime terapêutico de 3 ou 6 semanas. Para os doentes com titulação durante 6 semanas, 84,8% dos doentes conseguiram alcançar e manter a dose pretendida de LCZ696 200 mg sem intercorrências, em comparação com 73,6% dos doentes que foram sujeitos a uma titulação de 3 semanas. No geral, 76% alcançaram e mantiveram a dose pretendida de 200 gm duas vezes por dia sem qualquer interrupção ou redução de dose durante 12 semanas. (15)

2.3 Propriedades Farmacocinéticas

2.3.1 Absorção

O Valsartan contido no LCZ696 é mais biodisponível do que o presente noutras formulações de comprimidos disponíveis, pois as doses de 26 mg, 51 mg e 103 mg de valsartan neste fármaco equivalem a 40 mg, 80 mg e 160 mg noutras formulações. Após a administração oral, o LCZ696 dissocia-se em Valsartan e no pro-fármaco Sacubitril, que por sua vez é metabolizado em LBQ657 (metabolito ativo). As substâncias atingem as concentrações-pico em 2 horas, 1 hora, e 2 horas respetivamente, com uma biodisponibilidade oral absoluta de 60% para o Sacubitril e 23% para o Valsartan. São necessários três dias de terapêutica duas vezes por dia para que se atinjam os níveis estacionários das 3 substâncias. A administração com alimentos não tem impacto clinicamente significativo nas exposições sistémicas de Sacubitril, LBQ657 e Valsartan, pelo que o LCZ696 pode ser tomado com ou sem alimentos. (15)

2.3.2 Distribuição

Tanto o Valsartan como o Sacubitril e seu metabolito ativo se ligam fortemente às proteínas plasmáticas (94-97%), sendo o volume de distribuição aparente médio de Valsartan e Sacubitril de 75 litros e 103 litros, respetivamente. (15)

2.3.3 Biotransformação

Sacubitril é facilmente convertido no seu metabolito ativo LBQ657 por carboxilesterases 1b e 1c, sendo este posteriormente metabolizado numa extensão significativa. Quanto ao Valsartan, é metabolizado pelas CYP450 e em particular pela isoenzima CYP 2C9, contudo apenas em 20% da dose administrada, não sendo expectável que a coadministração de medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP450 tenha impacto na farmacocinética do LCZ696, pois ambas os fármacos (apenas 20%) são pouco metabolizadas por esse conjunto de enzimas. (15)

2.3.4 Eliminação

Após administração oral, 52-68% de Sacubitril e 13% de Valsartan e seus metabolitos são excretados na urina e, por conseguinte, 37-48% de sacubitril e 86% de valsartan são excretados nas fezes. Sacubitril, LBQ657 e Valsartan são eliminados do plasma com um tempo de semivida de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas e 9,90 horas, respetivamente. (15)

2.3.5 Indicações Terapêuticas

De acordo com a *United States Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), o LCZ696 deve ser prescrito a adultos com IC Crónica, com uma classificação de II-IV da NYHA e com FEVE <40%, em concomitância com terapêutica adicional, e com TAS ≥ 100 mmHg e uma TFGe de pelo menos 30 mL/min/1.73m², em substituição do IECA/ARA caso este fármaco esteja prescrito ao doente. As recomendações atuais da FDA referem que os doentes atualmente medicados com um IECA ou ARA devem substituir essa classe para o LCZ696 (sacubitril/valsartan) (15). O estudo TITRATION (*Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients*) incluiu doentes que nunca tinham tomado IECA ou ARA e concluiu que também neste subgrupo poderá ser usado LCZ696 como terapia inicial, desde que cumpram os critérios de inclusão atrás referidos. (35)

2.3.6 Posologia

A dose inicial do Sacubitril/Valsartan deverá ser 49mg/51mg (100mg) duas vezes por dia, com um intervalo de 12 horas entre cada toma. De acordo com a tolerância e adaptação do doente, a dose deverá ser aumentada para o dobro a cada 2 a 4 semanas, até um máximo de 97mg/103mg (200mg) duas vezes por dia. (15)

Em determinadas condições está indicado que a dose inicial seja inferior, de 24mg/26mg (50mg) duas vezes por dia, em doentes: sob uma dose baixa de IECA ou ARA anteriormente; se nunca tomou IECA ou ARA anteriormente; se a TFGe <30 mL/min/m²; e,

finalmente, se disfunção hepática com classificação de *Child-Pugh* classe B. O tratamento não deve ser iniciado em doentes com níveis de potássio sérico $>5,4$ mmol/l ou com PAS <100 mmHg, devendo ser considerada uma dose inicial mais baixa de 50mg duas vezes por dia para doentes com PAS entre 100 e 110 mmHg. Aos doentes poderá ser prescrito concomitantemente medicação farmacológica adequada e incluída nas *guidelines*, assim como outros métodos não farmacológicos como a Terapia de Ressincronização Cardíaca e o Desfibrilhador Implantável de Cardioversão. (15)

Caso os doentes apresentem problemas de tolerabilidade (PAS ≤ 95 mmHg, hipotensão sintomática, hipercalemiemia, disfunção renal) após início da terapêutica, é recomendado ajuste posológico da medicação concomitante e redução temporária ou interrupção do LCZ696. (15)

2.3.7 Populações Especiais

- Doentes idosos: a dose deve ter em conta a função renal do idoso. (15)
- Compromisso renal: em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m²), não é necessário ajuste posológico; em doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30-60 ml/min/1,73 m²) deve ser considerada dose inicial 50 mg de LCZ696; em doentes com compromisso renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) a experiência clínica é muito limitada, pelo que o LCZ696 deve ser utilizado com precaução e numa dose inicial de 50 mg; em doentes com doença renal terminal não existe experiência clínica e portanto não é recomendado o uso de LCZ696. (15)
- Compromisso hepático: em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação *Child-Pugh* A) não é necessário ajuste posológico; em doentes com compromisso hepático moderado (classificação *Child-Pugh* B) ou com valores de transaminases duas vezes superiores ao limite normal, o LCZ696 deve ser usado com precaução e com uma dose inicial de 50 mg; em doentes com doença hepática grave, cirrose biliar ou colestase (classificação *Child-Pugh* C) o LCZ696 está contraindicado. (15)
- População pediátrica: a segurança e eficácia do LCZ696 não foi testada nesta faixa etária. (15)

2.4 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes que constituem o fármaco;
- Uso concomitante com IECA ou início de LCZ696 até 36 horas após descontinuação do tratamento com IECA. Esta contraindicação surge por risco aumentado de desenvolver angioedema;
- Uso concomitante com um ARA ou inibidor de renina, por risco de disfunção renal e hipercalemiemia.

- História conhecida de angioedema relacionado com a toma de IECA ou ARA.
- História de angioedema hereditário ou idiopático;
- Uso concomitante de medicamentos contendo Aliscireno (inibidor direto da renina) em doentes com DM ou com compromisso renal com TFG_e <60ml/min/1,73 m². A associação de LCZ696 com Aliscireno está potencialmente associada a maior ocorrência de efeitos adversos, como hipotensão, hipercalemiemia e diminuição da função renal;
- Compromisso hepático grave, cirrose biliar e colestase;
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez. Devido ao risco potencial de reações adversas para o recém-nascido, o LCZ696 não é recomendado durante a amamentação. (15)

2.5 Resumo do perfil de segurança de acordo com o PARADIGM-HF

As reações adversas mais notificadas durante o estudo foram a hipotensão, hipercalemiemia, compromisso renal e angioedema. Durante o período de *run-in* do Enalapril (fase 1 do estudo), 1.102 doentes (10,5%) abandonaram permanentemente o estudo, cerca de metade destes devido a reação adversa. Quanto ao LCZ696, 10,4% dos doentes descontinuaram também permanentemente o estudo, cerca de metade devido a efeitos adversos, pelo que não houve diferenças significativas entre os dois medicamentos em estudo neste aspeto. Na fase final de dupla ocultação, a descontinuação da terapêutica foi de 450 doentes (10,7%) para o LCZ696 e 516 doentes (12,2%) para o Enalapril. (15)

É também fundamental fazer uma síntese das reações adversas mais notificadas pelos doentes por forma a verificar se existem diferenças significativas entre o LCZ696 e o Enalapril:

- Angioedema ocorreu em 0,5% dos doentes tratados com LCZ696 em comparação com 0,2% em doentes tratados com Enalapril, sendo que a maior incidência ocorreu em doentes de raça negra: 2,4% no grupo do LCZ696 e 0,5% no grupo do Enalapril.
- Hipercalemiemia foi relatada em 11,6% dos doentes tratados com LCZ696, em comparação com 14,0% no grupo tratado com Enalapril.
- Hipotensão e pressão arterial sistólica baixa clinicamente relevante (<90 mmHg e diminuição <20 mmHg desde o valor inicial) ocorreu em 17,6% e 4,76% dos doentes tratados com LCZ696 e em 11,9% e 2,67% dos doentes tratados com Enalapril, respetivamente.
- Compromisso renal foi relatado em 10,1% dos doentes tratados com LCZ696 e em 11,5% dos doentes tratados com Enalapril. (15)

Conclusões finais

A elevada prevalência da IC em todo o mundo e o péssimo prognóstico associado à doença são dois factos de enorme pertinência e que justificam que se façam investigações exaustivas em busca de novas terapêuticas que possam melhorar não só estes parâmetros, como também a própria morbidade da doença, que por si só é bastante incapacitante, com afetação das AVD dos doentes. Para além disto, e tendo em conta a realidade económico-financeira de Portugal, certamente que essas melhorias permitiriam poupar muitos milhões, nomeadamente no custo de internamento destes doentes nos hospitais públicos.

Os IECAS são usados há mais de 20 anos como primeira linha no tratamento destes doentes, em combinação com a outra terapêutica padrão recomendada pela FDA e EMA. No caso particular do Enalapril (fármaco usado em termos de comparação com o LCZ696 no estudo PARADIGM-HF), provoca redução em cerca de 16% no número de mortes relacionadas à doença, com efeito aditivo considerável quando adicionado a um Bloqueador β -adrenérgico ou a um ARM (diminuição do risco de morte de 30-35% e de 22-30%, respetivamente).

Foi com o intuito de estabelecer uma nova abordagem farmacológica da IC que foi realizado o estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact and Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial*), que envolveu 8442 doentes de 53 países, em dupla ocultação, com comparação do LCZ696 com o Enalapril em doentes adultos com IC Crónica Sintomática (classe II-IV NYHA) e FEVE $\leq 40\%$ em adição a terapia farmacológica padrão indicada para a IC. O parâmetro de avaliação primário deste estudo foi definido como morte por causa CV ou hospitalização por IC, com resultados bastante promissores em ambos os indicadores, a ponto de o fármaco já ter sido aprovado pela FDA nos EUA e pelo EMA na Europa. O estudo concluiu que nos doentes a tomar LCZ696 o parâmetro de avaliação primário ocorreu em 21,8% dos doentes, em comparação com 26,5% para os doentes sob terapêutica com Enalapril: isto traduz-se numa redução absoluta de risco para o parâmetro de avaliação primário de 4,7% nos doentes a tomar LCZ696, bastante significativa a meu ver. Quanto aos riscos relativos de morte e hospitalização por causas CV, houve uma redução de 20% e 21%, respetivamente, nos doentes sob terapêutica com LCZ696 em comparação com o enalapril.

De uma forma mais prática, por cada 1000 doentes que trocaram o Enalapril pelo LCZ696, ocorreram menos 33 mortes devido a causas CV, menos 53 primeiras hospitalizações devido a IC e menos 32 mortes por qualquer causa, valores que demonstram a eficácia superior do LCZ696 em comparação com o Enalapril.

Quanto à segurança dos fármacos, o LCZ696 apresentou uma taxa de abandono por volta dos 10%, semelhante ao grupo do Enalapril. Apesar da eficácia superior do LCZ696, é também fundamental fazer a análise em relação às reações adversas mais importantes e frequentes no grupo do LCZ696. Poderia pensar-se que a obtenção de melhores resultados no parâmetro de avaliação primário pudesse ter sido alcançada à custa de efeitos adversos mais severos. Contudo, tal não se verificou: em relação ao angioedema, apesar de ter sido mais

frequente nos doentes com LCZ696 (0,5% versus 0,2), essa diferença não foi significativa e não se refletiu em maior abandono do LCZ696 em comparação com o Enalapril; em relação à hipotensão sintomática, ocorreu em 17,6% dos doentes com LCZ696 em comparação com 11,9% dos doentes sob Enalapril, sendo aqui a diferença a meu ver significativa a favor deste último; a Hipercalemiemia ocorreu em 11,6% dos doentes com LCZ696 em comparação com 14% no grupo do enalapril, tendo sido portanto menor nos doentes com LCZ696; assim como em relação ao compromisso renal, que ocorreu em 10,1% dos doentes tratados com LCZ696 em comparação com 11,5% dos tratados com enalapril. Do exposto anteriormente é de realçar a maior ocorrência de hipotensão em doentes com LCZ696, sendo necessário uma maior investigação no sentido de possivelmente encurtar o limite de PAS para a qual o fármaco ainda pode ser recomendado (atualmente situa-se nos doentes com TAS > 100mmHg), por forma a que os casos de hipotensão sejam pelo menos ao mesmo nível de frequência que nos doentes sob terapia com Enalapril.

Em relação ao custo-efetividade do fármaco e tendo em conta a intenção de substituir na terapêutica padrão o IECA pelo LCZ696, a diminuição do número de internamentos nos doentes sob terapêutica com LCZ696 poderá ser bastante importante com vista à redução dos gastos do Sistema Nacional de Saúde e tendo em conta a situação precária da economia Portuguesa nos últimos anos. Todavia, será necessário também analisar o preço do LCZ696 em comparação com o Enalapril, assim como a respetiva comparticipação do Sistema Nacional de Saúde por forma a tirar conclusões mais assertivas, pois o próprio custo do LCZ696 para o doente em comparação com o Enalapril poderá influenciar a adesão à terapêutica.

Outra das limitações do estudo refere-se ao facto de ser aplicado somente em doentes com FEVE $\leq 40\%$ e, a meu ver, será fundamental que no futuro se esclareça a aplicabilidade do fármaco a outras classes da NYHA.

É também fundamental, a meu ver, ter especial atenção e cuidado no tratamento de doentes que nunca tenham tomado nenhum IECA ou ARA anteriormente, pois o único estudo realizado nesse sentido foi o já referido anteriormente TITRATION que, na minha ótica, por ter envolvido somente 538 doentes não é suficientemente representativo da amostra de doentes com IC-FER.

Outro fator que poderá e deverá ser alvo de investigação no futuro é de que forma se processa a variação em termos de eficácia do LCZ696 quando administrado em conjunto com a outra terapêutica recomendada como os Bloqueadores β -adrenérgico, os ARM ou os diuréticos, pois apesar do PARADIGM-HF ter abordado doentes a fazer todas as terapêuticas referidas, o aspeto em estudo foi somente o da comparação entre o LCZ696 e o Enalapril (embora os doentes estivessem a fazer a terapêutica padrão estabelecida para o tratamento da patologia).

Em conclusão, o LCZ696 apresenta-se como uma nova alternativa que poderá vir melhorar substancialmente a qualidade de vida dos doentes com IC-FER, tendo sido efetivamente superior ao Enalapril nos parâmetros já referidos. Contudo, a meu ver, é

necessário a elaboração de mais investigação por forma a definir com maior precisão os parâmetros em dúvida em relação ao seu uso.

Bibliografia

1. Hfa A, Voors AA, Germany SDA, Uk JGFC, Uk AJSC, Harjola V, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution . 2016;2129-200.
2. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
3. Buggey J, Mentz RJ, Devore AD, Velazquez EJ. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibition in Heart Failure: Mechanistic Action and Clinical Impact. Vol. 21, *Journal of Cardiac Failure*. 2015. p. 741-50.
4. Packer M, McMurray JJ V, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
5. Kasper, Dennis L.; Hauser, Stephen; Jameson, J. Larry; Fauci, Anthony S.; Longo, Dan L.; Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2015. 1500-1515 p.
6. Fátim T, Ceia F. EPICA. *Rev Factores Risco* [Internet]. 2007;Nº5(1):39-45. Available from: <http://www.spc.pt/DL/RFR/artigos/70.pdf>
7. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007;93(9):1137-46. Available from: <http://heart.bmj.com/content/93/9/1137.short>
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9.
9. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational research programme: The heart failure Pilot survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84.
10. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. *J Hypertens* [Internet]. 2014;32(6):1211-21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-900000000-98584%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675681>
11. Dumitru I. Heart Failure - Medscape [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/163062-overview?pa=IbN2aGkWbT1VK3%2FqS6HL%2FORfG1JHKFOFqSdTx7sn1vcqla627tUvBcBnnZ1jgTDqX8MwCOEEcwzp432Skuf9qw%3D%3D#a3>
12. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach* (Updated ed.). Saunders. 2005. 533 p.
13. Tamparo C. *Diseases of the Human Body*. 5th ed. 2011. 329 p.
14. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. Vol. 50, *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. p. 2357-68.
15. European Medicines Agency. ENTRESTO (sacubitril/valsartan) [Internet]. [cited 2016 Dec 16]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf
16. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, Tokudome T, Horio T, Mori K, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):608-16.
17. Heart Failure - Diagnosis [Internet]. National Institute of Health. [cited 2016 Nov 21]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hf/diagnosis>
18. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure. Applications, Utility, and New Horizons. Vol. 50, *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. p. 381-96.

19. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement - Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). In: *European Heart Journal*. 2009. p. 278-89.
20. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Vol. 31, *European Heart Journal*. 2010. p. 794-805.
21. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4(4):416-24.
22. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvechio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, et al. Importance of Angina in Patients with Coronary Disease, Heart Failure, and Left Ventricular Systolic Dysfunction Insights from STICH. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2092-100.
23. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-84.
24. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;325(5):293-302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2057034>
25. Granger CB, McMurray JJ V, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
26. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(10):709-17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199909023411001>
27. Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-35.
28. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
29. Bavishi C, Messerli F, Kadosh B, Ruilope L KK. Role of Neprilysin Inhibitor Combinations in Hypertension. *European Heart Journal*. 2015. p. 1967-73.
30. Jhund PS, McMurray JJ V. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* [Internet]. 2016;heartjnl-2014-306775. Available from: <http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2014-306775>
31. Gros C, Souque a, Schwartz JC, Duchier J, Cournot a, Baumer P, et al. Protection of atrial natriuretic factor against degradation: diuretic and natriuretic responses after in vivo inhibition of enkephalinase (EC 3.4.24.11) by acetorphan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(October):7580-4.
32. Northridge DB, Alabaster CT, Connell JMC, Dilly SG, Lever AF, Jardine AG, et al. EFFECTS OF UK 69 578: A NOVEL ATRIOPEPTIDASE INHIBITOR. *Lancet*. 1989;334(8663):591-3.
33. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of Neutral Endopeptidase Causes Vasoconstriction of Human Resistance Vessels In Vivo. *Circulation* [Internet]. 1998;97(23):2323-30. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/97/23/2323.short%5Cnhttp://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.97.23.2323>

34. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920-6.
35. Senni M, McMurray JJ V, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1193-202.