

Há Espaço para Sacubitril e Valsartana no Tratamento da Insuficiência Cardíaca Avançada?

Is There Room for Sacubitril-Valsartan in the Treatment of Advanced Heart Failure?

Luis E. Rohde^{1,2,3} 

Programa de Insuficiência Cardíaca Avançada - Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatias - Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade de Medicina, UFRGS,³ Porto Alegre, RS – Brasil

A publicação do estudo PARADIGM-HF em 2014 foi um marco no tratamento farmacológico moderno da insuficiência cardíaca (IC).¹ Depois de vários anos e inúmeros ensaios clínicos com resultados desapontadores,²⁻⁵ uma nova classe de fármacos conseguiu demonstrar benefícios inequívocos em desfechos clinicamente relevantes. Nesse estudo,¹ sacubitril-valsartana, uma molécula que associa um inibidor da enzima neprilisina com um bloqueador de receptor da angiotensina II (BRA), reduziu de forma impactante hospitalizações por IC, mortalidade cardiovascular e mortalidade total. A população estudada envolveu mais de 8000 pacientes ambulatoriais, predominantemente classe funcional II e III da classificação da *New York Heart Association* (NYHA). Por envolver um mecanismo de ação diferenciado, que busca amplificar a ação do sistema natriurético e de outras moléculas vasoativas, o sacubitril-valsartana levaria à vasodilatação pronunciada, natriurese e redução da fibrose cardíaca. Tais benefícios clínicos poderiam estender-se a todo espectro da síndrome de IC, inclusive nas suas fases mais avançadas.

Sobre o estudo PARADIGM-HF, é importante frisar que, embora diretrizes clínicas nacionais e internacionais recomendem o uso de sacubitril-valsartana para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e classe funcional da NYHA \geq II, <1% dos pacientes apresentavam sintomas classe funcional IV da NYHA no momento da randomização. Além disso, para serem randomizados no estudo PARADIGM-HF, os pacientes deveriam receber e tolerar uma dose estável de BRA ou um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) nas fases simples-cego do estudo (fases “run-in”) bem como ter uma pressão arterial sistólica de triagem > 100 mmHg. Aproximadamente 20% dos pacientes que foram rastreados para PARADIGM-HF não conseguiram completar os dois períodos *run-in*, e

as causas incluíram baixa pressão arterial e baixa taxa de filtração glomerular, ambas características da IC avançada. De forma similar, o estudo PIONEER-HF que testou sacubitril-valsartana em pacientes com IC aguda descompensada, também incluiu poucos pacientes em classe funcional NYHA IV.⁶

À luz dessa lacuna de evidências sobre o benefício clínico do sacubitril-valsartana em pacientes com ICFEr crônica e sintomas graves, o ensaio clínico LIFE⁷ foi proposto, visando testar a hipótese de que o tratamento com esse medicamento melhoraria os níveis de peptídeos natriuréticos [N-terminal pró-BNP (NT-proBNP)] comparado ao tratamento com valsartana isoladamente em pacientes com ICFEr e sintomas de classe funcional IV da NYHA.⁷ O estudo LIFE foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego que envolveu um total de 335 pacientes com IC avançada, iniciado em março de 2017 e interrompido precocemente em março de 2020, devido à pandemia de COVID-19. Os pacientes foram randomizados para receber sacubitril-valsartana (dose alvo, 200 mg duas vezes ao dia) ou valsartana (dose alvo, 160 mg duas vezes ao dia) além da terapia padrão para IC. O desfecho primário foi a mudança proporcional na razão da área sob a curva (AUC) de NT-proBNP em comparação com a linha de base medida durante 24 semanas de terapia. Dos pacientes incluídos na análise, 245 eram homens (73%); a média de idade foi de 59,4 (\pm 13,5) anos; 72 (18%) não toleraram sacubitril-valsartana 100 mg/d durante o período de *run-in*, e 49 (29%) descontinuaram o fármaco durante o estudo. A AUC mediana de NT-proBNP para o braço de tratamento com valsartana (n = 168) foi de 1,19 (IQR, 0,91-1,64), enquanto a AUC para o braço de tratamento com sacubitril-valsartana (n = 167) foi de 1,08 (IQR, 0,75-1,60). A proporção estimada de alteração na AUC do NT-proBNP foi de 0,95 (IC 95% 0,84-1,08; p = 0,45). Comparado com valsartan, o tratamento com sacubitril-valsartana não melhorou o desfecho clínico de número de dias de vida fora do hospital e livre de eventos de IC (103,2 vs. 111,2 dias; p = 0,45). Os autores concluíram, que em pacientes com ICFEr, não houve diferença estatisticamente significativa entre sacubitril-valsartana e valsartana em relação à redução dos níveis de NT-proBNP.⁸

Embora o estudo LIFE tenha demonstrado resultados neutros, algumas características importantes desse ensaio clínico devem ser consideradas. O desfecho primário foi a diferença na variação de NT-proBNP, um biomarcador importante no cenário da IC. Entretanto, a amostra

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Tratamento; Sacubitril-Valsartana

Correspondência: Luis E. Rohde •

Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro

Barcelos, 2350. CEP 90410-004, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: rohde.le@gmail.com

Artigo recebido em 19/04/2022, revisado em 25/04/2022,

aceito em 26/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220029>

estudada não tinha poder estatístico suficiente para demonstrar ou refutar benefícios em desfechos clínicos duros. Ainda, o protocolo de seguimento clínico foi de apenas de 24 semanas, tempo limitado para se detectar um número significativo de eventos cardiovasculares maiores. Adicionalmente, o estudo foi terminado precocemente, em função da pandemia de COVID-19, e a amostra definida a priori não foi atingida. Por fim, exceto pelo ensaio clínico CONSENSUS de 1987, que avaliou pacientes sem qualquer tratamento prévio para IC, todos outros estudos que se propuseram avaliar pacientes com IC avançada (Tabela 1) tiveram amostras e tempo de seguimento substancialmente maiores. O estudo CIBIS-II,⁹ por exemplo, que testou bisoprolol em pacientes com IC avançada em classe funcional NYHA III-IV teve amostra 10 vezes maior que o estudo LIFE, permitindo uma avaliação muito mais precisa dos benefícios clínicos da intervenção testada.

O tratamento farmacológico da IC avançada é desafiador. A tolerabilidade dos medicamentos é frequentemente

restrita, limitada por níveis pressóricos e função renal limitrofes. Apesar disso, devemos persistir na tentativa de implementação de estratégias que tenham potencial de melhorar a história natural da síndrome. Os resultados do estudo LIFE foram em parte desapontadores, mas não refutam completamente a possibilidade de benefícios clínicos do sacubitril-valsartana em fases mais avançadas da IC. Além disso, a definição de estágios da síndrome é sempre um processo dinâmico. Em outras palavras, um paciente classificado como IC avançada pode gradativamente melhorar clinicamente com a implementação de estratégias terapêuticas, e se tornar elegível para todos os quatro pilares farmacológicos do tratamento moderno da IC. Dessa forma, a busca de espaço para o tratamento farmacológico da IC avançada é exercício contínuo da prática clínica, e o cardiologista deve tentar usar todas as opções possíveis para melhora de qualidade e quantidade de vida, antes de optar por alternativas mais definitivas como transplante cardíaco ou dispositivos de assistência ventricular.

Tabela 1 – Comparação dos principais estudos farmacológicos que avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca avançada

	FÁRMACOS	N	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	NYHA	RESULTADOS PRINCIPAIS
IECA					
CONSENSUS (1987) ¹⁰	Enalapril vs placebo	253	NYHA IV; IC congestiva, cardiomegalia no RxT; sem uso de IECA	IV (100%)	O enalapril reduziu a mortalidade total em 40% em 6 meses (26% vs 44%, p = 0,002) e em 31% em 1 ano (52% vs 36%, p = 0,001)
Beta-bloqueadores					
CIBIS-II (1999) ⁹	Bisoprolol vs placebo	2647	18-80 anos; NYHA III-IV; FEVE ≤ 35%; IC crônica; Tratamento com IECA e diurético	III-IV (100%)	O bisoprolol reduziu a mortalidade total em 34% (12% vs 17%, p < 0,001); resultados consistentes nos subgrupos: NYHA III e IV
COPERNICUS (2001) ¹¹	Carvedilol vs placebo	2289	NYHA III-IV por > 2 meses; FEVE < 25%; euvolêmicos clinicamente	III-IV (100%)	O carvedilol reduziu a mortalidade total em 35% (11% vs 17%, p < 0,001); em pacientes com idade < 70 ou > 70 anos e FEVE < 20 ou > 20%
Antagonista dos receptores mineralocorticóides					
RALES (1999) ¹²	Espironolactona vs placebo	1663	NYHA III-IV; FEVE ≤ 35% nos últimos 6 meses; tratamento com IECA e diuréticos	III-IV (100%)	A espironolactona reduziu a mortalidade total em 30% (35% vs 46%, p < 0,001); em pacientes com idade < 67 ou > 67 anos, NYHA III e IV, FEVE < 26 ou > 26%
Inibidores de neprilisina e receptores da angiotensina					
LIFE (2021) ⁸	Sacubitril-valsartana vs Valsartana	335	NYHA IV nos últimos 3 meses; tratamento padrão para IC; (FEVE) ≤ 35%; BNP ≥ 250 pg/ml ou NT-proBNP ≥ 800 pg/ml	IV (100%)	A proporção estimada de alteração na AUC do NT-proBNP foi de 0,95 (IC 95% 0,84-1,08; p = 0,45). Dias vivos, fora do hospital ou livres de eventos de IC: 103,2 vs. 111,2 dias (p = 0,45)
Hidralazina / dinitrato de isossorbida					
A-HEFT (2004) ¹³	Hidralazina + dinitrato de isossorbida vs placebo	1050	≥ 18 anos; NYHA III-IV por 3 meses; afro-americanos auto-declarados; tratamento padrão por 3 meses.	III-IV (100%)	Hidralazina + dinitrato de isossorbida reduziram a mortalidade total em 43% (6% vs 10%, p = 0,02) e as internações por IC em 33% (16% vs 24%, p = 0,001) e mostraram melhora em escore de qualidade de vida (p = 0,02)

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético tipo-B NT-proBNP: N-terminal pró-BNP; NYHA: New York Heart Association.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rohde LE.

Potencial conflito de interesse

Participação no conselho consultivo e/ou palestras para Astrazeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis e Pfizer.

Referências

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
2. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, et al. Randomised Study of Effect of Ibopamine on Survival in Patients with Advanced Severe Heart Failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*. 1997;349(9057):971-7. doi: 10.1016/s0140-6736(96)10488-8.
3. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A Randomized Controlled Trial of Epoprostenol Therapy for Severe Congestive Heart Failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134(1):44-54. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70105-4.
4. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
5. 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. doi: 10.1161/01.cir.0000029801.86489.50.
6. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
7. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Ambrosy AP, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):789-799. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.005.
8. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment with Sacubitril/Valsartan in Patients with Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(1):17-25. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4567.
9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301. P
10. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
11. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
12. 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*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
13. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons