



ARTIGO DE REVISÃO

Sacubitril/valsartan: um importante avanço no *puzzle* terapêutico da insuficiência cardíaca



Pedro Marques da Silva^{a,*}, Carlos Aguiar^b

^a Núcleo de Investigação Arterial, Medicina 4, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

^b Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Lisboa, Portugal

Recebido a 11 de novembro de 2016; aceite a 26 de novembro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Sacubitril/valsartan;
Insuficiência cardíaca;
Inibição da neprilisina;
Antagonista do recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina;
PARADIGM-HF

Resumo O sacubitril/valsartan (LCZ696) é um complexo supramolecular de sal de sódio do pró-fármaco sacubitril, inibidor da neprilisina, e do valsartan, um antagonista dos recetores da angiotensina (ARB), administrado por via oral, recentemente aprovado no tratamento da insuficiência crónica (classes II-IV NYHA) com fração de ejeção reduzida (IC-FER). A inibição neuro-hormonal é um elemento central no tratamento da insuficiência cardíaca. No entanto, os benefícios obtidos com o aumento de outros sistemas, tais como os péptidos natriuréticos, foram muito parcelares (e inconsistentes). O desenvolvimento do sacubitril/valsartan e os resultados do PARADIGM-HF mudaram a situação e abriram uma alternativa no tratamento da insuficiência cardíaca crónica. O PARADIGM-HF foi um grande estudo prospetivo aleatorizado, com dupla ocultação, que demonstrou que a morbimortalidade na insuficiência cardíaca pode ser melhorada com o sacubitril/valsartan, com redução significativa da morte cardiovascular ou da hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca. O sacubitril/valsartan foi também superior ao enalapril na redução da mortalidade total e na limitação da progressão da insuficiência cardíaca. O novo ARNi foi geralmente bem tolerado, sem incremento dos eventos adversos potencialmente fatais (apesar da maior incidência de hipotensão sintomática, mas com uma baixa ocorrência de angioedema). Por essa razão, o sacubitril/valsartan deve substituir o ACEi (ou o ARB) no tratamento da IC-FER, afirmação já expressa em muitas das novas recomendações terapêuticas.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pmarques.silva@sapo.pt (P. Marques da Silva).

KEYWORDS

Sacubitril/valsartan;
Heart failure;
Neprilysin inhibition;
Angiotensin
receptor-neprilysin
inhibitor;
PARADIGM-HF

Sacubitril/valsartan: An important piece in the therapeutic puzzle of heart failure

Abstract Sacubitril/valsartan (LCZ696), a supramolecular sodium salt complex of the neprilysin inhibitor prodrug sacubitril and the angiotensin receptor blocker (ARB) valsartan, was recently approved in the EU and the USA for the treatment of chronic heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) (NYHA class II-IV). Inhibition of chronically activated neurohormonal pathways (the renin-angiotensin-aldosterone system [RAAS] and sympathetic nervous system [SNS]) is central to the treatment of chronic HFrEF. Furthermore, enhancement of the natriuretic peptide (NP) system, with favorable cardiovascular (CV) and renal effects in HF, is a desirable therapeutic goal to complement RAAS and SNS blockade. Sacubitril/valsartan represents a novel pharmacological approach that acts by enhancing the NP system via inhibition of neprilysin (an enzyme that degrades NPs) and by suppressing the RAAS via AT1 receptor blockade, thereby producing more effective neurohormonal modulation than can be achieved with RAAS inhibition alone. In the large, randomized, double-blind PARADIGM-HF trial, replacement of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) (enalapril) with sacubitril/valsartan resulted in a significant improvement in morbidity and mortality in patients with HFrEF. Sacubitril/valsartan was superior to enalapril in reducing the risk of CV death or HF hospitalization (composite primary endpoint) and all-cause death, and in limiting progression of HF. Sacubitril/valsartan was generally well tolerated, with a comparable safety profile to enalapril; symptomatic hypotension was more common with sacubitril/valsartan, whereas renal dysfunction, hyperkalemia and cough were less common compared with enalapril. In summary, sacubitril/valsartan is a superior alternative to ACEIs/ARBs in the treatment of HFrEF, a recommendation that is reflected in many HF guidelines.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

Os avanços obtidos na prevenção, diagnóstico e tratamento da doença cardiovascular (DCV), nas últimas décadas, têm sido muito relevantes, propiciando reduções muito significativas nas taxas de mortalidade por DCV, ajustadas à idade. A taxa de mortalidade padronizada por doenças do aparelho circulatório, por 100 000 habitantes, em Portugal continental (de 2008 a 2012) diminuiu 15,5% (e é, em 2013, de 144,7 por 100 000 residentes)¹.

Contudo, a insuficiência cardíaca (IC) é uma exceção a esta propensão. A prevalência – apesar de proceder da definição aplicada – atinge cerca de 1-2% da população adulta, com valores $\geq 10\%$ nos adultos > 70 anos. Aos 55 anos, o risco de IC, ao longo da vida, é de 33% nos homens e 28% nas mulheres (e é ainda maior nos hipertensos)^{2,3}. Naturalmente, por isso, esta patologia afeta primariamente os idosos e é uma causa frequente de hospitalização. Nos Estados Unidos, a IC é responsável por mais de um milhão de internamentos anuais². Apesar da escassez de dados recentes, a prevalência de IC, em Portugal, foi estimada em 4,4%, com valores similares nos homens (4,33%) e nas mulheres (4,38%). A incidência aumenta com a idade e a maioria da carga de doença sobrevém nos doentes com mais de 65 anos (a prevalência, entre nós, atinge 12,67% no grupo etário de 70-79 anos e mais de 16% depois dos 80 anos)⁴. Os dados sobre o internamento por IC, entre nós, são limitados, mas alvitrar que as taxas de hospitalização tendem, como seria conjecturável, a aumentar significativamente com a idade⁵.

A sobrevivência após o diagnóstico de IC melhorou claramente durante os últimos 30 anos e a taxa de mortalidade

ajustada à idade também diminuiu⁶. Apesar disso, persiste o *paradoxo da IC*⁶: o incremento, iterado e progressivo, da entidade, embora os fatores contributivos individuais (e.g. síndrome coronária aguda, hipertensão arterial [HTA], cardiopatias valvulares e congénitas) tenham tido melhorias prognósticas substanciais. Possivelmente, esta contradição redundava da constância de morbilidade arrolada a cada um destes fatores, ainda que a redução de mortalidade seja incontestável; além disso, a maior expectativa de vida torna mais consequentes os efeitos da idade avançada (e.g. o aumento da frequência de morte e/ou apoptose dos miócitos e as sequelas adversas cardíacas de diversas comorbidades: HTA, diabetes *mellitus* tipo 2, doença renal crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica e arritmias, especialmente a fibrilação auricular [FA]). Logicamente, também a melhoria prognóstica – lenta, mas progressiva – da IC acaba por concorrer para o aumento da prevalência desta condição⁶.

Fruto da reconhecida interação – variável, mas constante, ao longo da história natural – entre a função cardíaca e os sistemas neuro-humorais (e inflamatórios), a abordagem atual da IC com fração de ejeção reduzida (IC-FER) centra-se no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e do sistema nervoso simpático (SNS), com recurso a inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACEi) – ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARB), quando os ACEi não são tolerados –, bloqueadores adrenérgicos β (β -B) e antagonistas dos recetores mineralocorticóides (MRA)^{3,7-9}. Contudo, mesmo com a otimização da intervenção farmacológica sublinhada, a taxa de mortalidade aos cinco anos detém-se perto de 50%⁵, pelo que se torna elementar identificar os indivíduos em risco de

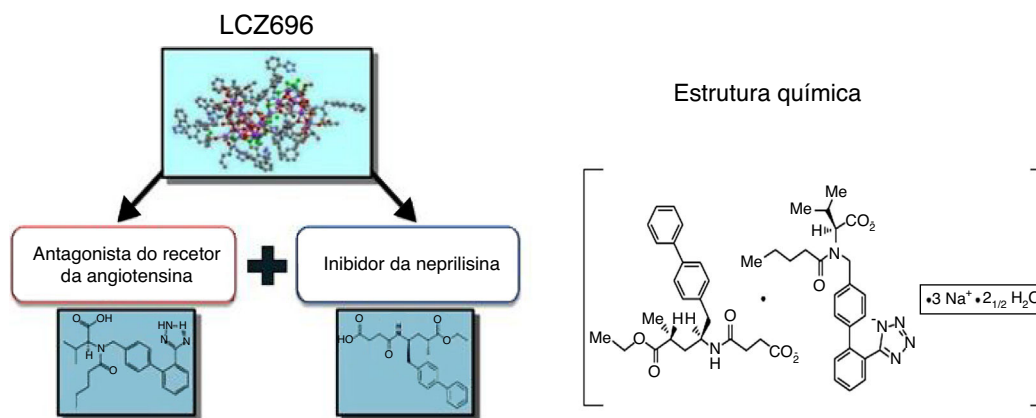


Figura 1 Antagonista do recetor de angiotensina – inibidor da neprilisina (ARNi): sacubitril/valsartan (LCZ696).

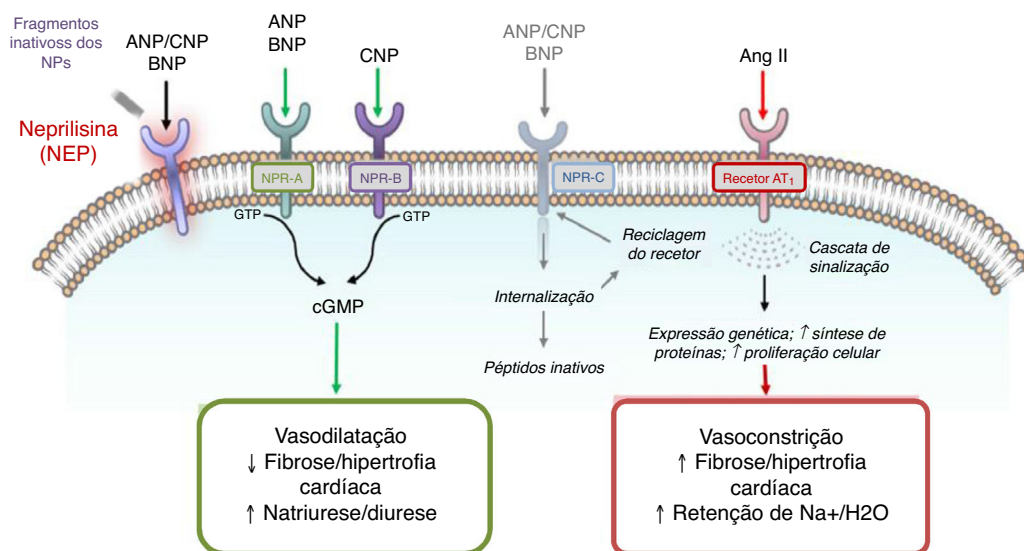


Figura 2 Mecanismo de ação da neprilisina e dos péptidos natriuréticos, em paralelo com o sistema renina-angiotensina (e recetor AT1) – de acordo com Bayes-Genis et al¹³.

IC (e.g. maior índice de massa corporal e de obesidade visceral, elevação da glicemia em jejum, aumento da pressão arterial sistólica, dislipidemia e alteração do rácio apolipoproteína B/apolipoproteína A e tabagismo)⁶ e fundamentar novas vias de intervenção farmacológica capazes de minimizar o prognóstico desta síndrome clínica.

De forma sumária, tendemos a considerar a IC como uma síndrome clínica na qual um conjunto de adaptações locais e sistémicas intentam manter – e, ao mesmo tempo, desregular – a homeostasia cardiovascular (CV). Será, muito naturalmente, esta complexidade e dualidade fisiopatológica que torna a definição e o desenvolvimento da melhor estratégia terapêutica desafiante, não inteiramente exclusiva e frequentemente individualizada. A multiplicidade, interrelação e enunciação dos processos arrolados na progressão e manutenção da IC constituem-se, assim, alvos potenciais de intervenção terapêutica – complementares, idealmente, aditivos – no alívio sintomático, na melhoria da qualidade de vida e na redução da morbilidade e mortalidade associadas.

A compreensão do papel do sistema dos peptídeos natriuréticos (NP) – a par do RAAS – na regulação da pressão

arterial e do volume de fluidos, tanto na atividade normal, como em estados patológicos (e, em particular, nos doentes com IC) constitui um paradigma elementar da colaboração interdisciplinar e tutelar^{10,11} que culminou, mais recentemente, no desenvolvimento e introdução no arsenal terapêutico do primeiro antagonista do recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina (ARNi): o sacubitril/valsartan (LCZ696) (Figura 1). A neprilisina (NEP) – também conhecida como endopeptidase neutra, CD10, encefalinase, antigénio da leucemia linfoblástica aguda comum e endopeptidase 24.11 – é uma enzima responsável pela clivagem dos NP (Figura 2), os efeitos e principais características dos quais estão sumariados na Tabela 1⁸.

Breve sumário da inibição farmacológica da neprilisina

Ao longo dos anos, fruto de défices de compreensão fisiopatológica e funcional, de opções menos corretas nas doses e nas vias de administração, e de preferências «desajustadas» na opção das combinações terapêuticas, a inibição da NEP

Tabela 1 Sumário do sistema de péptidos natriuréticos¹⁴⁻¹⁹

Péptidos natriuréticos	ANP	BNP	CNP
Localização	Aurícula	Ventrículos	Células endoteliais vasculares
Desencadeadores	Distensão auricular	Aumento do volume ventricular	Aumento da tensão de cisalhamento
Recetor	NPR-A	NPR-A	NPR-B
Efeitos fisiológicos	Natriurese e diurese Vasodilatação ↓ RAAS e SNS ↑ Fluxo sanguíneo renal e da TFG ↑ Relaxamento miocárdico Mobilização lipídica, efeitos metabólicos Anti-hipertrofico Antifibrótico ↑ Permeabilidade endotelial Anti-inflamatório	Natriurese e diurese Vasodilatação ↓ RAAS e SNS ↑ Fluxo sanguíneo renal e da TFG ↑ Relaxamento miocárdico Mobilização lipídica, efeitos metabólicos Antifibrótico	Vasodilatação Anti-hipertrofico Antifibrótico Anti-inflamatório Antitrombótico Regulação do crescimento ósseo
Depuração do NP/degradação enzimática	Depuração via NPR-C/degradação pela NEP	Depuração via NPR-C/degradação pela NEP	Depuração via NPR-C/degradação pela NEP

ANP: péptido natriurético auricular; BNP: péptido natriurético cerebral; CNP: péptido natriurético tipo C; NEP: neprilina; NPR-A: recetor de peptídeo natriurético de tipo A; NPR-B: recetor de peptídeo natriurético de tipo B; NPR-C: recetor de peptídeo natriurético de tipo C; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervoso simpático; TFG: taxa de filtração glomerular.

(NEPI) foi menos conseguida, acumulando alguns desaires, amontoando perplexidades, mas, ao mesmo tempo, permitindo aperfeiçoamentos e progressos^{2,10-13,20,21}.

O primeiro NEPI sintético disponível foi o tiorfano, o metabolito ativo do racecadotril. Em voluntários saudáveis – assim como na HTA e na IC –, os NEPI determinam aumento das concentrações plasmáticas do peptídeo natriurético auricular (ANP) e peptídeo natriurético tipo-B (BNP) endógeno, um incremento do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), circulante e urinário, e uma resposta salutar hemodinâmica, de curto prazo, com um efeito hipotensor discreto e efêmero^{13,22-24}, sem efeitos significativos na IC grave. A investigação farmacológica foi prosseguindo, do candoxatril passou pelo ecadotril, sem eficácia comprovada e descontinuidade do seu aperfeiçoamento. A monoterapia com NEPI evoluiu para a combinação com ACEi: os inibidores das vasopectidases. Foi, então, o tempo do omapatrilato (e dos estudos *IMPRESS* e *OVERTURE*), do fasidotril, do sampatrilato e do mixanpril¹³. Os benefícios potenciais anotados foram ensombrados pelo risco de angioedema grave²⁵ – motivado pelo excesso de bradicinina, des-Arg9-bradicinina e, possivelmente, substância P^{22,26} –, o que levou à interrupção do desenvolvimento dos inibidores das vasopectidases. A inibição das três enzimas arroladas à degradação das bradicininas (por ordem de ponderação: ACE > aminopeptidase P > NEP)²² motiva a acúmulo de bradicininas bastantes para a provocação de angioedema, um efeito adverso potencialmente fatal, quando há compromisso das vias aéreas superiores. A perceção do risco e o acerto de doses (não conseguida, e.g., no caso do omapatrilato), no contexto da IC, sustentou o passo seguinte: a

combinação de um ARB a um NEPI, administrada em duas tomas diárias (*BID*). Estava chegada a hora do LCZ696, dos ARNi^{24,27} (*Figura 3*). Os efeitos fisiológicos esperados com as diversas formas de modulação da NEP e do RAAS são compendiados na *Tabela 2*¹³

Sacubitril/valsartan* (LCZ696): características farmacodinâmicas e farmacocinéticas

Farmacodinâmica

O sacubitril/valsartan, ao contrário do que o nome poderia fazer supor, não é uma combinação fixa de medicamentos. O sacubitril/valsartan é um complexo supramolecular de sal de sódio do pró-fármaco NEPI sacubitril (AHU377) e do ARB diprótico valsartan numa razão molecular de 1:1^{23,24,27-30}. Com uma estrutura cristalina estável, altamente hidrossolúvel, contém seis moléculas aniónicas de sacubitril e seis de valsartan complexadas com catiões de sódio e água (*Figura 1*). Após a administração oral, o complexo dissocia-se em sacubitril e valsartan (cada comprimido de 200 mg – administrado *BID*, dose alvo de manutenção na IC-FER – contém 97 mg de sacubitril e 103 mg de valsartan).

* Diz-se do ácido que pode libertar dois prótons por molécula (Dicionário da Língua Portuguesa. Porto: Porto Editora, 2003-2016) [consultado em 16 de julho de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/diprótico>.

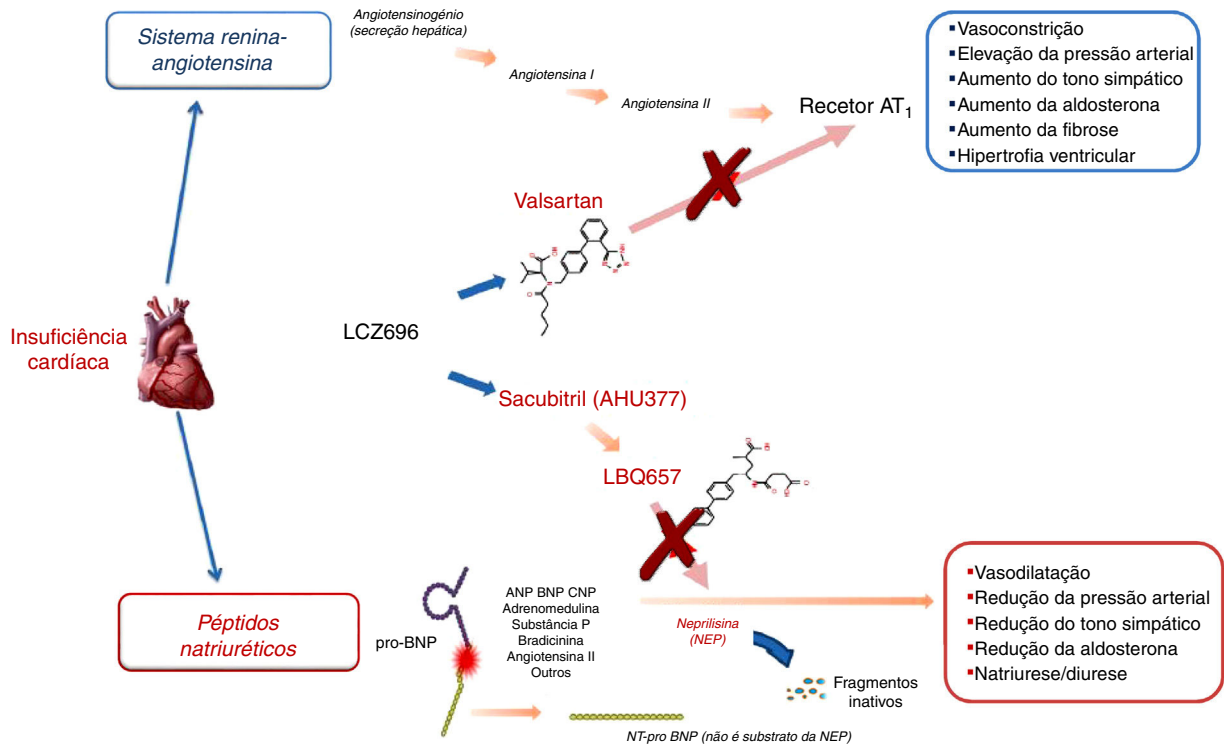


Figura 3 Mecanismo de ação farmacológica do LCZ696 (adaptado de Vardeny et al.²).

Tabela 2 Efeitos fisiológicos da inibição isolada da neprilisa e da combinação com moduladores de sistema renina-angiotensina (de acordo com Bayes-Genis et al¹³.)

	NEPI	ACEi	NEPI + ACEi	ARNI
<i>Efeitos nos níveis plasmáticos dos peptídeos</i>				
Angiotensina II	↑	↓	↓	↔ ↓
Renina	↓	↔	↔ ↑	↑
Aldosterona	↓	↔	↓	↓
NP ou cGMP	↑	↔	↑	↑
ET-1	↑	↔	↑	↑
Big ET-1			↑	↑
Bradicinina	↑	↑	↑↑	↑
<i>Efeitos fisiológicos</i>				
Pressão arterial	↔	↓	↓	
Excreção de sódio	↑	↑	↑	↑↑
Hipertrofia CV	↔ ↓	↓	↓↓	↓↓
Fibrose CV	↓	↓	↓↓	↓↓

cGMP: monofosfato cíclico de guanosina; CV: cardiovascular; ET-1: endotelina 1; NP: peptídeos natriuréticos.

Sacubitril (pró-fármaco) é metabolizado *in vivo* (clivagem enzimática do éster etílico) em sacubitrilato (LBQ657) (ativo), que inibe a NEP, mas sem inibir a aminopeptidase P. Logicamente, o valsartan inibe o RAAS ao ligar-se e ao bloquear o receptor AT₁ da angiotensina II^{21,23-25}.

Do ponto de vista farmacodinâmico, o sacubitril/valsartan condiciona um incremento não sustentado da natriurese e do cGMP urinário (que advém como biomarcador da NEPI) e uma diminuição do pró-ANP fração

regional média (MR-proANP) e do NT-proBNP no plasma²³. Estas variações são consistentes com uso mais iterado com aumento, na urina do ANP e do cGMP (também no plasma) e redução do NT-proBNP, aldosterona e ET-1 no plasma (Figura 3). Num estudo de escalonamento de dose, em voluntários saudáveis, houve um acréscimo máximo de 40% nos níveis médios de cGMP às quatro h – ainda significativa 12 h após a toma – e que atingiu o valor máximo 12 dias da administração continuada, com retorno aos valores basais 24 h após a administração de LCZ696^{23,31}. Ao mesmo tempo, fruto da porção valsartan, há um aumento significativo dependente de dose da concentração de renina, da atividade da renina plasmática e da angiotensina II, que permanecem elevados durante 24 h. Acresce-se que, face à farmacodinâmica exposta, o BNP não é um mais biomarcador adequado na IC, em doentes tratados com sacubitril/valsartan, enquanto o NT-proBNP, como não é um substrato da NEP, parece manter a conformidade.

Propriedades farmacocinéticas

A Tabela 3 resume os principais parâmetros farmacocinéticos². Após a administração oral, o complexo é rapidamente absorvido (sem variação na presença de alimentos) e, como já referimos, dissociado em valsartan e sacubitril; este é, posteriormente, metabolizado por carboxilesterases inespecíficas 1b e 1c no metabolito ativo sacubitrilato. No conjunto, atingem as concentrações máximas (C_{max}) em 90, 30-60 e 120 min, respetivamente. A biodisponibilidade oral absoluta do sacubitril é mais de 60% e a do valsartan cerca de 23%^{2,23,24,28,29,32}. O sal

Tabela 3 Sumário da farmacocinética do sacubitril/valsartan (adaptado de Mills e Vardeny²)

	Valsartan	Sacubitril (AHU377)	Sacubitrilato (LBQ657)
Biodisponibilidade (%)	23	> 60	
Distribuição (litros, l)	75	103	
Ligação às proteínas (%)	94-97		
T _{max} (horas)	1,5	0,5	2
Metabolismo	Mínimo (≈ 20%) (< 10% como metabolito hidroxil)	Metabolizado em sacubitrilato por esterases	Sem metabolismo significativo
Excreção	Renal (≈ 13%) Fezes (86%)	Renal (52-68%), primariamente como sacubitrilato	Fezes (37-48%), primariamente
t _{1/2} (horas)	9,9	1,4	11,5

l: litro; T_{max}: tempo para atingir a concentração máxima (C_{max}) no plasma; t_{1/2}: semivida plasmática de eliminação.

de valsartan no complexo é diverso do da monoterapia. A biodisponibilidade plasmática do valsartan com 400 mg de LCZ696 é equivalente a 320 mg em monoterapia, correspondente a uma exposição sistémica cerca de 40% mais elevada (imputada à presença da forma iónica em vez do ácido livre presente no LCZ696)³³. Assim, a dose de 97/103 mg de sacubitril/valsartan, *BID*, é bioequivalente a 160 mg de valsartan, *BID*.

Com *BID*, os níveis estacionários farmacocinéticos são atingidos em três dias, sem acumulação significativa do sacubitril e do valsartan (mas de 1,6 vezes para o metabolito ativo NEPI). Tanto o sacubitril e o sacubitrilato, como o valsartan, ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas (94-97%), com um volume de distribuição aparente médio do valsartan e do sacubitril de 75 e 103 l, respetivamente. O sacubitrilato atravessa a barreira hematoencefálica numa extensão limitada (a exposição no líquido cefalorraquídeo é 0,28% da plasmática)^{23,28}.

À parte da bioativação do pró-fármaco, o sacubitrilato não é mais biotransformado. O valsartan é parcialmente metabolizado (≈ 20%), principalmente num metabolito hidroxil (valeril-4-hidroxi valsartan) – identificado em baixas concentrações (< 10%), no plasma – presumivelmente pelo CYP2C9. Cerca de 52-68% do sacubitril (primariamente como sacubitrilato) e de 13% do valsartan são excretados na urina; 37-48% do sacubitril (primordialmente como sacubitrilato) e 86% do valsartan são excretados nas fezes. A semivida de eliminação é aproximadamente de 1,43 h para o sacubitril, de 11,48 h para o sacubitrilato e de 9,90 h para o valsartan^{23,24,28,32}.

A farmacocinética do sacubitril/valsartan não é afetada pelo género, mas, nos idosos, a exposição ao sacubitrilato e ao valsartan aumenta em 42 e 30%, respetivamente, presumivelmente como resultado da disfunção renal e/ou hepática. Ao contrário do valsartan, há correlação entre a função renal e a exposição sistémica ao sacubitrilato em doentes com compromisso renal ligeiro a grave (podendo duplicar com maior afetação da taxa de filtração glomerular [15 ml/min/1,73 m² ≤ TFG < 30 ml/min/1,73 m²]). Da mesma forma, há também um aumento da exposição sistémica ao sacubitril, sacubitrilato e valsartan nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado^{23,24,28}.

Interações medicamentosas

O sacubitril inibe os polipéptidos transportadores dos aniões orgânicos (OATP), nomeadamente o OATP1B1 e o OATP1B3, expressos na membrana basolateral do hepatócito e arrolados à depuração hepática de vários fármacos (e.g. estatinas e furosemida). A coadministração de sacubitril/valsartan aumentou a exposição sistémica à atorvastatina e aos seus metabolitos. É, por isso, desejável precaução com o uso concomitante com inibidores da redutase do HMG-CoA^{13,28}.

O uso concomitante de furosemida levou a uma redução da sua C_{max} e da AUC em 50 e 28%, respetivamente^{24,27}, com decréscimo da excreção urinária de sódio. O sacubitril/valsartan diminuiu também a exposição sistémica à hidroclorotiazida e à metformina (≈ 23%). A relevância clínica destes resultados é desconhecida^{13,28}. Naturalmente, e como é previsível, nos idosos, nos doentes com depleção de volume ou quando há um compromisso da função renal comprometida, o uso concomitante de sacubitril/valsartan e anti-inflamatórios não esteroides pode levar a um maior risco de agravamento da função renal, sendo recomendável, neste caso, monitorizar adequadamente a função renal.

Sacubitril/valsartan no tratamento da insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

O sacubitril/valsartan encontra-se aprovado e indicado «em doentes adultos para o tratamento da IC crónica sintomática com FER», desde novembro de 2015, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA)^{28,34}. Esta aprovação foi fundamentada nos resultados do estudo *The Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact in Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF)*³⁵.

O estudo PARADIGM-HF foi desenhado em dupla-ocultação para avaliar a superioridade de sacubitril/valsartan 200 mg *BID*, em comparação com o enalapril 10 mg *BID* na redução de morte CV e hospitalização por IC (objetivo primário composto) nos doentes com IC-FER

($\leq 35\%$)³⁶. Os doentes incluídos eram seguidos em ambulatório, com um diagnóstico de IC crónica estabelecido, em classe II-IV da *New York Heart Association* (NYHA) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 40\%$ (alterada para $\leq 35\%$, posteriormente, quando estavam incluídos 961 doentes), com um BNP ≥ 150 pg/ml (NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) OU BNP ≥ 100 pg/ml (NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) e hospitalização por IC nos últimos 12 meses. No global, 4,6% estavam em classe I da NYHA, 70,5% em classe II, 24% em classe III e só 0,7% em classe IV. Os doentes teriam de estar medicados com um ACEi (ou um ARB), na dose diária ≥ 10 mg de enalapril (ou equivalente), estável, pelo menos, quatro semanas antes do início do estudo. A idade média dos doentes foi de 64 anos e 87% eram homens, maioritariamente caucasianos (66%) e asiáticos (18%). Era ainda obrigatória a medicação com um β -B, exceto se contraindicado ou não tolerado, numa dose estável durante, pelo menos, quatro semanas antes do início do estudo^{35,36}. O PARADIGMA-HF contemplou um período de *run-in* de avaliação sequencial do enalapril e do sacubitril/valsartan (com uma mediana de exposição ao fármaco de 15 e 29 dias, respetivamente) antes do período aleatorizado, em dupla ocultação, que confirmou a tolerabilidade dos doentes a cada um dos tratamentos em análise.

O estudo veio a ser parado precocemente, ao fim de um período médio de acompanhamento de 27 meses, porque se atingiram os critérios pré-especificados para uma diferença entre grupos considerada irrefutável: nas três análises interinas (a última com dois terços dos eventos necessários) confirmou-se uma redução muito significativa da morte por causas CV (e também do objetivo primário composto)^{36,37}. A medicação dos doentes cumpria as recomendações internacionais, sendo que 82% dos doentes tomavam um diurético, mais de 90% um β -B, mais de 50% faziam um MRA, 30% com digoxina 15% tinham um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) e 7% terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC), na data da aleatorização³⁸. Na última avaliação, a dose média de sacubitril/valsartan foi de 375 mg e a de enalapril de 18,9 mg²³.

O sacubitril/valsartan foi significativamente superior ao enalapril, reduzindo em 20% o risco do objetivo primário composto (*hazard ratio* [HR]: 0,80; intervalo de confiança a 95% [IC 95%]: 0,73-0,87; $p < 0,0001$), assim como o dos seus componentes individuais, nomeadamente uma redução de 20% do risco de morte CV (HR: 0,80; IC 95%: 0,71-0,89; $p < 0,0001$) e de 21% do risco de hospitalização por IC (HR: 0,79; IC 95%: 0,71-0,89; $p < 0,0001$). A redução do risco de morte CV foi atribuída essencialmente à redução do risco de morte súbita (HR: 0,80; IC 95%: 0,68-0,94; $p = 0,008$) e de morte por agravamento da IC (HR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,98; $p = 0,034$)³⁹. Em termos absolutos, o número de indivíduos necessário tratar (NNT) para evitar um evento de morte CV ou hospitalização por IC foi de 21. Os NNT para evitar um evento de morte CV e um evento de hospitalização por IC foram 32 e 36, respetivamente, num período de tratamento com duração média de 27 meses³⁴. As reduções do risco de morte CV e do risco do objetivo primário composto foram consistentes em todos os subgrupos de doentes analisados³⁵ e independente da idade, dos níveis de FEVE, da pressão arterial sistólica, do grau de risco basal

(pelo *score* MAGGIC) e dos níveis de hemoglobina glicada (HBA1c)²³.

Nos objetivos secundários, o sacubitril/valsartan reduziu a mortalidade por todas as causas em 16% (HR: 0,84; IC 95%: 0,76-0,93; $p = 0,0005$), com um incremento da esperança de vida estimado em 1,3 anos (IC 95%: 0,3-2,4) nos doentes com 65 anos do estudo (a esperança de vida foi de dez anos nos tratados com enalapril e 11,4 anos com sacubitril/valsartan). Significativo, o sacubitril/valsartan reduziu também a morte súbita cardíaca em comparação com o enalapril (HR 0,80; $p = 0,008$)³⁹. O ARNi melhorou também significativamente os sintomas e as limitações físicas, quer segundo o *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), quer pela classe funcional NYHA⁴⁰. Não houve diferenças entre os tratamentos no risco de agravamento da função renal ou de FA de novo. A utilização de recursos de saúde arrolada ao tratamento foi menor com o sacubitril/valsartan, tendo-se verificado reduções significativas dos números totais de hospitalizações por IC (risco relativo [RR]: 0,77; IC 95%: 0,67-0,89; $p < 0,001$), hospitalizações CV (RR: 0,84; IC 95%: 0,76-0,92; $p < 0,001$), hospitalizações por todas as causas (RR: 0,84; IC 95%: 0,78-0,91; $p < 0,001$), um menor número de dias de hospitalização em unidade de cuidados intensivos (UCI) por qualquer causa (RR: 0,79; IC 95%: 0,63-0,99; $p = 0,0434$), e um menor número de episódios de urgência por IC (RR: 0,70; IC 95%: 0,52-0,94; $p = 0,0170$)⁴⁰. Além disso, o novo tratamento reduziu a necessidade de intensificação do tratamento (520 *versus* 604; HR 0,84; $p = 0,003$), de recorrerem a fármacos inotrópicos positivos intravenosos (redução de risco [RRR] de 31%, $p < 0,001$) e de serem submetidos à implantação de dispositivos ou transplantação cardíaca (RRR de 22%, $p = 0,07$)⁴⁰.

A redução incremental da mortalidade obtida neste estudo foi similar à verificada no *Studies of Left Ventricular Dysfunction – Treatment Arm* (SOLVD-T), contra placebo, que estabeleceu os ACEi como tratamento imperativa, de primeira linha, na IC⁴¹. De assinalar que a dose de enalapril (10 mg, *BID*), no PARADIGM-HF, é maior que a alcançada no SOLVD-T. O PARADIGM-HF avulta pelo seu carácter prospetivo, aleatorizado e controlado, justeza de comparador, relevância e consistência de RRR («ensaio dos 20%»)⁴² (Tabela 4) e poder e adequação estatística para adjudicação de diferenças clinicamente relevantes em objetivos bem definidos.

O sacubitril/valsartan contribuiu para um menor número de eventos adversos (EA) graves e uma menor de descontinuação do tratamento por EA (10,7 *versus* 12,2%)³⁵. A hipercaliemia (11,6 *versus* 14%), a tosse (8,8 *versus* 12,6%) e a disfunção renal (10,1 *versus* 11,5%) foram significativamente menos reiteradas nos doentes tratados com sacubitril/valsartan. No entanto, a hipotensão sintomática foi significativamente maior nos doentes com sacubitril/valsartan (14,0 *versus* 9,2%), mas raramente conduziu à descontinuação do fármaco³⁵. O angioedema ocorreu em 29 doentes com sacubitril/valsartan e em 25 doentes com enalapril. De notar que nenhum foi ponderado como risco de vida, não tendo havido compromisso das vias aéreas³⁵. Um subestudo de biomarcadores afirmou o já esperado acréscimo dos níveis plasmáticos do BNP e urinários do cGMP (fruto da NEPI). Os doentes tratados com sacubitril/valsartan sustentaram níveis consistentemente mais

Tabela 4 PARADIGM-HF: sumário dos resultados obtidos no objetivo primário composto (e componentes) e na mortalidade total

Objetivo	Razão de risco HR (IC95%)	Redução de risco relativo (%)	p
Objetivo composto primário de morte CV e hospitalização por IC	0,80 (0,73-0,87)	20	< 0,001
<i>Componentes individuais do objetivo composto primário</i>			
Morte CV	0,80 (0,71-0,89)	20	< 0,001
1. ^a hospitalização por IC	0,79 (0,71-0,89)	21	< 0,001
<i>Objetivos secundários</i>			
Mortalidade total	0,84 (0,76-0,93)	16	0,0005

CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio* (razão de risco); IC: insuficiência cardíaca; IC95%: intervalo de confiança a 95%.

baixos de NT-proBNP (como reflexo da menor *stress* miocárdico) e de troponina (por menor lesão cardíaca). Enquanto substrato da NEP, os níveis plasmáticos de BNP refletem a ação do fármaco e os níveis de NT-proBNP resultarão do seu efeito cardioprotetor, pelo que a aparente discrepância evolutiva destes biomarcadores (ao contrário do habitual curso em paralelo durante a história natural da IC), registada com o sacubitril/valsartan, é interessante e merecedora de atenção acrescida^{13,40}.

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A IC com fração de ejeção preservada (IC-FEP) é ainda um repto diagnóstico e terapêutico³. A FEVE é normal ($\geq 50\%$) e os sinais e sintomas IC são, frequentemente, pouco específicos e difíceis de discriminar de outras condições clínicas, por vezes coexistentes. A perceção diagnóstica é mais usual nos idosos, com comorbilidades e sem sinais óbvios de sobrecarga de volume fluido central, mas deve ser sustentada na objetivação de disfunção cardíaca, em repouso ou durante o esforço³. O diagnóstico de IC-FEP demanda: a presença de sintomas e/ou sinais de IC; a presença de uma FEVE «preservada»; níveis elevados de NP (BNP > 0,35 pg/ml e/ou NT-proBNP > 0,125 pg/ml); e a comprovação de alterações – funcionais e estruturais – cardíacas.

O plano de investigação do sacubitril/valsartan abrange também a IC-FEP. Como é reconhecido, não há, até à data, nenhum fármaco disponível com evidência sustentada na modificação do seu curso e história natural^{3,7}. O estudo de fase II *Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* (PARAMOUNT) avaliou a segurança e eficácia do sacubitril/valsartan 200 mg *BID* versus valsartan 160 mg *BID* em doentes com IC-FEP⁴³. A aleatorização foi precedida de um período *run-in* de duas semanas com placebo. O estudo incluiu 301 doentes com idade ≥ 40 anos, história de IC sintomática medicados com diurético, FEVE $\geq 45\%$, NT-proBNP > 400 pg/ml, TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² e um potássio sérico $\leq 5,2$ mmol/l, que foram tratados e seguidos durante 36 semanas⁴³. A idade média foi de 71 anos e 57% eram mulheres; 94% tinham HTA e 38% diabetes *mellitus*;

42% com antecedentes de hospitalização por IC; 42% tinham história de FA e 21% de enfarte do miocárdio. A pressão arterial estava bem controlada nos dois braços (mediana 136/79 mm Hg) e sem dissemelhanças na medicação basal (93% dos doentes estavam com ACEi [54%]/ARB [39%], 79% com β -B e 21% com MRA). A avaliação ecocardiográfica inicial exibiu, em média, uma elevação da relação E/e' e um aumento do volume indexado da aurícula esquerda, consistentes com a elevação ligeira das pressões de enchimento ventricular esquerdo.

O objetivo primário do PARAMOUNT: variação do NT-ProBNP às 12 semanas foi significativamente superior nos doentes tratados com sacubitril/valsartan ($p=0,005$); o valor médio do NT-proBNP desceu de 783 para 605 pg/ml com o ARNi e de 862 para 835 pg/ml com o valsartan; a diferença entre grupos reduziu-se às 36 semanas ($p=0,20$). Às 36 semanas, notou-se reversão da remodelagem auricular esquerda com sacubitril/valsartan, patenteada pela redução significativa da dimensão ($p=0,03$) e do volume indexado da aurícula esquerda ($p=0,007$), regressão não observada com o valsartan e que foram mais acentuadas nos doentes sem FA.

O declínio da TFG estimada (ao contrário do rácio de albumina/creatinina) foi significativamente menor com sacubitril/valsartan (-1,5 versus -5,2 ml/min/1,73 m²; $P=0,002$). O agravamento da função renal, definido como um aumento da creatinemia > 0,3 mg/dl e/ou > 25% entre visitas, foi menos frequente com o ARNi, embora a diferença não seja estatisticamente significativa⁴⁴. Embora a redução tensional tenha sido mais pronunciada com o sacubitril/valsartan (em média, 9 mm Hg na sistólica e 5 mm Hg na diastólica versus 3 e 2 mm Hg, respetivamente, com valsartan), não se encontrou correlação entre a variação da pressão sistólica e as alterações, observadas às 12 semanas, do NT-proBNP e, às 36 semanas, na TFG, classe funcional NYHA e volume auricular esquerdo⁴⁵. No PARAMOUNT, a dose desejada de sacubitril/valsartan e de valsartan foi alcançada em 81 e 78% dos doentes, respetivamente (o recurso a diuréticos de ansa foi maior com o valsartan). O sacubitril/valsartan foi bem tolerado. A incidência de EA graves, hipotensão, disfunção renal ou hipercaliemia não diferiu entre os dois grupos (com só um caso de angioedema com o sacubitril/valsartan)⁴³.

Tabela 5 Riscos relevantes potenciais e informação não disponível com sacubitril/valsartan (adaptado do sumário da EMA e de Bayes-Genis et al¹³.)

<i>Riscos relevantes potenciais</i>		
Risco	Conhecido	Recomendado
Hepatotoxicidade	Metabolização hepática limitada, sugerindo risco baixo de lesão hepática	Precaução nos doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) ou com AST/ALT 2 x LSN Contraindicado com compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase (Child-Pugh C)
Alteração cognitiva	NEP: uma das proteases que degradam o A β , componente das placas de amiloide da doença de Alzheimer* Sem evidência em macacos tratados com 300 mg/kg/dia durante 39 semanas Sem maior incidência de EA cognitivos ou demência ⁴⁹ nos estudos realizados Em voluntários saudáveis, o sacubitrilato alcançou concentrações inibitórias da NEP no LCR, mas não causou alterações das isoformas agregáveis de A β (apesar do aumento da A β 1-38 solúvel) ⁵¹	Avaliação da função cognitiva no PARAGON-HF Avaliação cognitiva compreensiva e deposição cerebral de placas amiloides, por PET, no estudo na IC-FEP
Interação com estatinas	Pode aumentar os níveis plasmáticos das estatinas, condicionando a ocorrência possível de efeitos adversos	Recomenda-se precaução na coadministração com estatinas Estudo de segurança pós-autorização de avaliação do risco de eventos relacionados em associação com estatinas na IC
Angioedema	Casos de angioedema (quando associado a edema da laringe pode ser fatal): 0,5 (sem compromisso das vias aéreas) <i>versus</i> 0,2% com enalapril (ter em conta período de <i>run-in</i> e possível viés de seleção) Não foram estudados doentes com antecedentes de angioedema (e risco maior na raça negra – só \approx 5% nos estudos clínicos)	Se ocorrer angioedema, descontinuar imediatamente o tratamento e dar terapêutica e acompanhamento apropriados até à resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas Contraindicado nos doentes com antecedentes de angioedema arrolado a ACEi/ARB ou com angioedema hereditário ou idiopático
Gravidez e aleitamento	Não há dados sobre o uso em mulheres grávidas. Estudos em animais com mostraram toxicidade reprodutiva Desconhece-se se é excretado no leite humano (comprovado em ratos) Sem dados sobre o efeito na fertilidade humana	Uso não recomendado no 1.º trimestre e contra-indicado durante o 2.º-3.º trimestres de gravidez Não recomendado durante a amamentação pelo risco potencial para em recém-nascidos e lactentes
<i>Informação não disponível</i>		
Uso em crianças	PD/PK, segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças e adolescentes < 18 anos com IC	Sem indicação em crianças < 18 anos Estudo de dose única de fases II e III de avaliação da PK, segurança e tolerabilidade do LCZ696, seguido de estudo de 52 semanas, em comparação com enalapril, em crianças com IC
Compromisso renal grave	Experiência clínica muito limitada nos doentes com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²) Maior risco de hipotensão com compromisso renal Não existe experiência nos doentes com doença renal terminal Pode estar associado a agravamento da função renal, que pode condicionar a titulação da dose	Avaliação e monitorização da função renal nos doentes com IC Sem ajuste posológico compromisso renal ligeiro (TFGe 60-90 ml/min/1,73 m ²) Considerar a dose inicial de 24 mg/26 mg <i>BID</i> com TFGe 30-60 ml/min/1,73 m ² Com TFGe < 30 ml/min/1,73 m ² usar com precaução, na dose inicial de 24 mg/26 mg <i>BID</i> Não recomendado na doença renal terminal O risco de agravamento significativo da função renal é maior com desidratação ou uso concomitante de AINE

Tabela 5 (Continuação)

Riscos relevantes potenciais		
Risco	Conhecido	Recomendado
Doentes <i>naïve</i> de ACEi/ARB	Só alguns doentes sem tratamento prévio com ACEi/ARB foram incluídos nos estudos Segurança e tolerabilidade similares nestes doentes	Dose inicial de 24/26 mg <i>BID</i> e titulação lenta da dose (cada 3-4 semanas)
Doentes com classe IV da NYHA (e outras populações)	Experiência clínica limitada (só 0,7% no PARADIGM-HF) Sem dados robustos nos doentes hospitalizados e nos doentes com IC no contexto do enfarte do miocárdio	Precaução no início do tratamento dos doentes com classe IV da NYHA Ter em conta os critérios de inclusão e exclusão do PARADIGM-HF, tendo em conta que os critérios dos biomarcadores não fazem parte da informação de prescrição da EMA (ou da FDA) Contraindicada a associação com ACEi Iniciar > 36 h após a última dose de ACEi (ou de sacubitril/valsartan); pode ser desejável um <i>washout</i> mais longo porque ACEi podem ter uma duração de ação prolongada Não recomendado com inibidores diretos da renina e contraindicado em doentes com diabetes <i>mellitus</i> ou com compromisso renal Não deve ser coadministrado com outro ARB Não iniciar o tratamento com PAS < 100 mm Hg e monitorização da PA no início do tratamento (ou durante o ajuste da dose) Se ocorrer hipotensão, é justificável a redução temporária ou descontinuação do tratamento e o ajuste posológico de diuréticos e de outros anti-hipertensores e o tratamento de outras causas de hipotensão Depleção de volume e/ou de sódio deve ser corrigida antes do início do tratamento (ponderada com o risco potencial de sobrecarga de volume)
Duplo bloqueio do RAAS	Risco de angioedema na associação com ACEi Efeito desconhecido combinado com aliscireno Complexo supramolecular do NEPI e valsartan	
Hipotensão	Evento adverso mais comum nos estudos clínicos, sem diferença significativa como causa de interrupção do tratamento Hipotensão sintomática, especialmente em doentes ≥ 65 anos, com doença renal ou com PAS < 112 mm Hg	
Alterações do K ⁺ : hipercaliemia	Pode haver um risco aumentado de hipercaliemia Também pode ocorrer hipocaliemia	Não iniciar com K ⁺ > 5,4 mmol/l Recomendável a monitorização do K ⁺ , especialmente nos doentes com fatores de risco (e.g. compromisso renal, diabetes <i>mellitus</i> , hipoadosteronismo ou dieta rica em K ⁺) Uso concomitante de fármacos poupadores de K ⁺ aumenta o risco de hipercaliemia

Ap β : amiloide beta; ACEi: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; AINE: anti-inflamatório não esteroide; ALT: alanina amino-transferase; AST: aspartato de aminotransferase; ARB: antagonista do recetor da angiotensina II; *BID*: duas tomas diárias; K⁺: potássio sérico; LSN: limite superior do normal; IC-FEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NEP: neprilisina; NEPI: inibidor da neprilisina; PAS: pressão arterial sistólica; PD: farmacodinâmica; PK: farmacocinética; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

* A enzima conversora da angiotensina (ACE) também degrada os péptidos β amilóides, pelo que a ACEi pode também – teoricamente – favorecer a acumulação da Ap β ²³.

Apesar do PARAMOUNT não estar dimensionado para estimar objetivos clínicos, perspetivou potenciais mercês do sacubitril/valsartan na IC-FEP, que estudos futuros poderão ou não afirmar. Nesse sentido, foi desenhado o estudo *Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* (PARAGON-HF), com o objetivo de avaliar o efeito de sacubitril/valsartan comparativamente ao valsartan na redução de morte CV e hospitalização por IC em doentes com IC-FEP (NCT01920711⁴⁶). A recolha de dados teve início em julho de 2014 e está prevista terminar em maio de 2019.

Perfil de segurança (tolerabilidade e efeitos adversos) e posologia do sacubitril/valsartan

As reações adversas mais frequentes (hipotensão, hipercaliemia e compromisso renal) foram já referidas e estão largamente documentadas^{23,24,26-28,35}. No entanto, alguns aspetos merecem ser referidos e pensados^{42,47} e são a base do plano de gestão de risco aprovado pela EMA^{34,48} (Tabela 5).

A dose inicial habitual recomendada de sacubitril/valsartan é de 49/51 mg *BID*. A dose deve ser duplicada

Tabela 6 Indicações aprovadas e advogadas nas recomendações científicas para o uso do sacubitril/valsartan no tratamento da IC-FER

Organismo	Indicação	Referência
European Medicines Agency (EMA)	(...) indicado em doentes adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida	(²⁸)
U S Food and Drug Administration (FDA)	(...) indicado na redução do risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca crónica (NYHA classe II-IV) e fração de ejeção reduzida (...) normalmente administrado em conjunção com outros tratamento da insuficiência cardíaca, substituindo um ACEi ou outro ARB	(⁵³)
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	(...) recomendado como opção no tratamento da IC-FER sintomática, só em doentes: • com classe II - IV NYHA e • com FEVE ≤ 35% e • que já estão com dose estável de ACEi ou ARB (...) encetado por um especialista em IC, integrado numa equipa multidisciplinar, que deve realizar a titulação da dose e a sua monitorização	(⁵⁴)
2016 European Society of Cardiology (ESC, com Heart Failure Association (HFA) da ESC)	(...) recomendado em substituição de um ACEi para maior redução do risco de hospitalização por IC e de morte em doentes com IC-FER em ambulatório, que permanecem sintomáticos apesar do tratamento otimizado com ACEi, bloqueador beta-adrenérgico e MRA (nível de evidência: I-B)	(³)
2016 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America (HFSA)	A estratégia clínica de inibição do RAAS com ACEi (nível de evidência: A) ou ARB (nível de evidência: A) ou ARNi (nível de evidência: B-R), em conjunto com β-B e antagonistas da aldosterona, em doentes selecionados, é recomendado nos doentes IC-FER crónica na redução da morbilidade e da mortalidade – classe de recomendação 1 Nos doentes com IC-FER crónica sintomática classe II ou III NYHA, que toleram um ACEi/ARB, a substituição pelo ARNi é recomendado para maior redução da morbilidade e da mortalidade – classe de recomendação 1	(⁸)
2014-16 Canadian Cardiovascular Society	(...) nos doentes com IC ligeira a moderada, FEVE < 40%, NP elevados ou hospitalização por IC nos últimos 12 meses, K ⁺ < 5,2 mmol/l e TFG 30 ml/min, tratados com doses adequadas otimizada, devem ser tratados com sacubitril/valsartan em vez de ACEi/ARB (...) (recomendação condicional; evidência alta) Depois da titulação da terapêutica tripla na IC com FEVE < 40%, a presença de níveis aumentados de NP pode levar à mudança do ACEi (ou ARB) terapia para sacubitril/valsartan	(^{9,55})

ACEi: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARB: antagonista do recetor da angiotensina II; ARNi: antagonista do recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina; β-B: bloqueadores beta-adrenérgicos; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; K⁺: potássio sérico; IC-FER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NP: péptidos natriuréticos; NYHA: *New York Heart Association*; TFG: taxa de filtração glomerular.

cada 2-4 semanas até se atingir à dose alvo de 97/103 mg *BID*, de acordo com o tolerado^{34,50}. Nos doentes com PAS ≤ 95 mm Hg, hipotensão sintomática, hipercalemia ou disfunção renal, é desejável o ajuste posológico da medicação concomitante, a redução temporária da dose ou mesmo a eventual descontinuação do tratamento (nos doentes com PAS ≥ 100-110 mm Hg e, em alguns casos, nos idosos é útil ponderar a dose inicial de 24/26 mg, *BID*).

O tratamento com sacubitril/valsartan não deve ser encetado nos doentes com um potássio sérico > 5,4 mmol/l ou com uma pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mm Hg (Tabela 5). Da mesma forma, o tratamento não deve ser coadministrado com um ACEi ou ARB e também só deve ser começado, pelo menos, 36 h após a paragem do ACEi (devido ao risco potencial de angioedema, que não deve ser desvalorizado, disfunção renal e hipercalemia)⁵².

Sacubitril/valsartan no *puzzle* terapêutico atual: conclusão

A evidência clínica sustenta as indicações aprovadas, pelos organismos tutelares^{28,34,53-55}, para o sacubitril/valsartan. Parece, no entanto, limitativa a afirmação categórica dos critérios de inclusão e de exclusão aplicados no PARADIGM-HF na decisão terapêutica. O sacubitril/valsartan é um medicamento inovador que alarga e abona o princípio da modulação farmacológica neuro-hormonal na IC e que vem preencher uma lacuna, com valor acrescentado, da melhor terapêutica disponível na IC-FER crônica sintomática (na certeza que se devem manter as outras classes farmacológicas [β -B, MRA, ivabradina e digoxina] e dispositivos [CDI, TRC], conforme apropriado, de acordo com as recomendações científicas)^{3,7-9}. Na Tabela 6 sumarizamos as indicações aprovadas e as diretrizes internacionais para o uso de sacubitril/valsartan no tratamento da IC-FER.

A morbidade e mortalidade associadas à IC-FER – mesmo em doentes discretamente sintomáticos e com terapêutica médica adequada e estabilizada – permanecem elevadas. A taxa de sobrevivência aos cinco anos por IC é maior do que a registada com muitos dos cancros e os custos anuais, económicos, sociais e humanos, muito elevados. Há, assim, um imperativo ético de alterar esta situação, tanto a nível da prevenção primária como da secundária (e terciária). Recentemente, o Programa Nacional para as Doenças Cérebro Cardiovasculares, em parceria com a Fundação para a Ciência e a Tecnologia, anunciou o seu apoio à primeira *Joint Transnational Call (JTC2016)* do projeto europeu *ERA-CVD: ERA-Net on Cardiovascular Diseases* que versará, entre outros, o reconhecimento precoce e prognóstico da IC e as abordagens inovadoras de prevenção e tratamento (e de reversão ao processo de remodelação cardíaca)⁵⁶. Eis um bom momento para refletirmos e inscrevermos na nossa prática clínica os resultados do PARADIGM-HF. A maior subtilidade e celeridade na adoção do sacubitril/valsartan no armamentário terapêutico da IC-FER (e, no futuro, talvez da IC-FEP) dependem, naturalmente, de fatores muito diversos – que passam também por análises de custo efetividade justas e fundadas. Este artigo de revisão é só um pequeno contributo.

Contribuições

Após a aprovação do projeto do artigo, proposto por PMS, os autores participaram, igualmente, no desenvolvimento, redação e aceitação do manuscrito final para publicação.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração do Departamento Médico da Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos S.A, na pessoa do Dr. Daniel Brás, no apoio a toda a pesquisa bibliográfica necessária.

Bibliografia

1. Direcção-Geral da Saúde. Portugal – Doenças cerebro-cardiovasculares em números – 2015. Direcção-Geral da Saúde, Direcção de Serviços de Informação e Análise, fevereiro de 2016.
2. Mills J, Vardeny O. The role of neprilysin inhibitors in cardiovascular disease. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12:389-94.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. EPICA Investigators Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:531-9.
5. Fonseca C, Ceia F, Brito D, et al. How patients with heart failure are managed in Portugal. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:563-6.
6. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:1-20.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016, pii: S0735-1097(16)33024-8.
9. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Guidelines Panels The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol.* 2016;32:296-310.
10. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1029-41.
11. Braunwald E. Academic-industrial collaboration in the development of the first angiotensin receptor blocker: neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:745-6.
12. Prenner SB, Shah SJ, Yancy CW. Role of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:48.
13. Bayes-Genis A, Morant-Talamante N, Lupón J. Neprilysin and natriuretic peptide regulation in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:151-7.
14. Hsiao R, Greenberg B. Neprilysin inhibition as a PARADIGM shift in heart failure therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:172-80.
15. Rossi F, Mascolo A, Mollace V. The pathophysiological role of natriuretic peptide - RAAS cross talk in heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;S0167-5273:30502-12.
16. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016;130:57-77.
17. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J.* 2013;34:886-93.
18. Ansara AJ, Kolanczyk DM, Koehler JM. Neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: mortality bang for your buck. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:119-27.
19. Bayés-Genis A, Barallat J, Galán A, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:657-65.

20. Von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther.* 2014;144:41–9.
21. McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:242–7.
22. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.* 2013;9:e131–9.
23. McCormack PL. Sacubitril/valsartan: a review in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Drugs.* 2016;76:387–96.
24. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation.* 2016;133:1115–24.
25. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2:663–70.
26. Kostis JB, Moreyra AE, Kostis WJ. Angioedema with renin-angiotensin system drugs and neutral endopeptidase inhibitors. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10:387–9.
27. Bas M, Greve J, Strassen U, et al. Angioedema induced by cardiovascular drugs: new players join old friends. *Allergy.* 2015;70:1196–200.
28. European Medicines Agency (EMA). Entresto®. Resumo das características do medicamento [consultado 8 Ago 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf.
29. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010;50:401–14.
30. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters.* 2012;53:275–6.
31. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B, et al. Role of neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. *Eur Heart J.* 2015;36:1967–73.
32. Flarakos J, Du Y, Bedman T, et al. Disposition and metabolism of [(14)C] Sacubitril/Valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects. *Xenobiotica.* 2016;46:986–1000.
33. Katsi V, Skalis G, Pavlidis NA, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696: a novel targeted therapy for arterial hypertension? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:260–4.
34. European Medicines Agency (EMA). Entresto 2016 [consultado 16 Mar 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004062/human_med.001929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
35. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
36. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1062–73.
37. Novartis. PARADIGM-HF trial of Novartis' LCZ696 for chronic heart failure closes early based on strength of interim results. Citado em 2014 [consultado 10 Ago 2016]. Disponível em: <https://www.nibr.com/news/media-releases/paradigm-hf-trial-novartis-lcz696-chronic-heart-failure-closes-early-based>
38. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2014;16:817–25.
39. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1990–7.
40. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131:54–61.
41. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. PARADIGM-HF Committees and Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36:434–9.
42. Bayes-Genis A, Lupón J. Neprilisa: indicaciones, expectativas y retos. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:647–9.
43. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387–95.
44. Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:510–7.
45. Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:671–7.
46. Novartis. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF). 2014 [consultado 8 Ago 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711?term=PARAGON&rank=4>
47. Feldman AM, Haller JA, DeKosky ST. Valsartan/sacubitril for heart failure: reconciling disparities between preclinical and clinical investigations. *JAMA.* 2016;315:25–6.
48. European Medicines Agency (EMA). Summary of the risk management plan (RMP) for Entresto (sacubitril/valsartan), EMA/660174/2015 [consultado 8 Ago 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/004062/WC500194315.pdf
49. Cannon J, Boytsov S, Senni M, et al. Dementia-related adverse effects in the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF) [abstract n° P242]. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:49–50.
50. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1228–34.
51. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasonmayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:878–90.
52. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016 May 20, pii: heartjnl-2014-306775. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.[Epub ahead of print].
53. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information [consultado 8 Ago 2017]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.
54. National Institute for Health and Care Excellence. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance

- (TA 388). 27 April 2016 [consultado 11 Out 2016]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitril-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-82602856425157.
55. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, et al. Canadian Cardiovascular Society The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol*. 2015;31:3–16.
56. Direção-Geral de Saúde (DGS). Projeto europeu dedicado ao estudo das doenças cardiovasculares [consultado 8 Ago 2017]. Disponível em: www.dgs.pt/em-destaque/projeto-europeu-dedicado-ao-estudo-das-doencas-cardiovasculares.aspx