

# TRATAMENTO DA ICC COM A ASSOCIAÇÃO VALSARTANA E SACUBITRIL

## TREATMENT OF HEART FAILURE WITH THE ASSOCIATION OF SACUBITRIL/VALSARTAN

**Bianca B. Biondi<sup>1</sup>; Clovis W. T. da S. Andrade; Felipe H. T. R. da Cunha; Gustavo C. Silveira; João P. Y. L. de Oliveira; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>.**

Descritores: Entresto, Valsartan/sacubitril (LCZ696), Insuficiência Cardíaca Congestiva.  
Keywords: Entresto, Valsartan/sacubitril (LCZ696), Heart Failure.

### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca é uma condição que afeta mais de 23 milhões de pessoas no mundo, sendo a etiologia mais comum a isquêmica em pacientes principalmente idosos com outras comorbidades associadas. A fisiopatologia vem dos mecanismos inicialmente compensatórios que acabam sendo deletérios em um longo período, com isso são necessários medicamentos para evitar esses efeitos e dentre esses atualmente temos o Valsartan/sacubitril (Entresto). **Objetivo:** Entender o mecanismo do medicamento Valsartan/sacubitril, seus benefícios e avaliar sua superioridade perante outros medicamentos com o mesmo objetivo. **Método:** Esta revisão bibliográfica de noventa e quatro artigos apresentou avaliação do Valsartan/sacubitril (LCZ696) no tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva, contemplando seus aspectos farmacológicos e sua representatividade na melhora no tratamento da IC. **Resultados:** O fármaco apresentou diversos benefícios no tratamento da Insuficiência Cardíaca, demonstrando superioridade em relação tratamento convencional, como evidenciando pelo estudo PARADIGM-HF, no qual o LCZ696 foi comparado ao tratamento com Enalapril. **Conclusão:** O medicamento apresentou efetividade no tratamento de IC, principalmente em idosos, com alta morbimortalidade e ausência de tratamento definitivo, com impacto positivo na longevidade da população independente da etiologia. Entretanto não se comprovou certeza de melhora na evolução do tratamento da insuficiência cardíaca.

### ABSTRACT

**Introduction:** Heart failure is a condition that affects more than 23 million people worldwide, with the most common etiology being ischemic, mostly in elderly patients with other associated comorbidities. Pathophysiology comes from the initially compensatory mechanisms

<sup>1</sup> Alunos da graduação de medicina do sétimo período do Unifeso.

<sup>2</sup> Professor do curso de Medicina do Unifeso.

that end up being deleterious in a long period, with which drugs are needed to avoid these effects and among these, we currently have the Entresto. **Goal:** Understand the mechanism of Entresto, its benefits and evaluate its superiority compared to other drugs that has the same goal. **Method:** This bibliographic review of ninety-four articles, presented an evaluation of Entresto (Valsartan / sacubitril) – (LCZ696) in the treatment of congestive heart failure, contemplating its pharmacological aspects and its representativeness in the improvement of the treatment of HF. **Results:** The drug presented several benefits in the treatment of Heart Failure, demonstrating superiority over conventional treatment, as evidenced by the PARADIGM-HF study, in which Entresto was compared to the treatment with Enalapril. **Conclusion:** The drug was effective in the treatment of HF, mainly in elderly patients, with high morbimortality and absence of definitive treatment, with positive impact in the longevity of the population independent of the etiology. However, there was no evidence of improvement in the progression of heart failure treatment.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, na qual o coração é insuficiente para bombear sangue para o resto do corpo de forma a suprir as necessidades metabólicas dos tecidos, ou pode fazer às custas de elevadas pressões de enchimento<sup>1</sup>. Assim, consiste em uma síndrome que apresenta uma série de problemas locais, levando a tentativas de adaptações cardiovasculares para manter a homeostasia, que acabam por desregulá-la e causa sintomas, não só cardíacos, mas também sistêmicos<sup>2</sup>.

Esta condição pode ser crônica quando tem natureza persistente e progressiva, sendo chamada de Insuficiência cardíaca crônica<sup>1</sup>. Pode também ser aguda quando ocorrem alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas com necessidade de terapia com urgência<sup>1</sup>.

A IC vem afetando mais de 23 milhões de pessoas no mundo todo<sup>1</sup>. A prevalência cresce de acordo com o aumento da idade, sendo de cerca de 1% em indivíduos entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85<sup>1</sup>.

A sobrevivência após 5 anos de diagnóstico é de aproximadamente 35%, sendo que a mortalidade tardia (1 ano) varia de acordo com a classificação da fração de ejeção, atingindo 8,8% em portadores de ICFeR, (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida) 7,6% nos casos de ICFeI (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária) e 6,3% na ICFeP (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada)<sup>1</sup>. Sendo assim, é uma das mais importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo industrializado<sup>3</sup>.

O perfil clínico dos pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica é de idosos

portadores de etiologias diversas, sendo a doença isquêmica a mais comum, com alguma outra comorbidade associada<sup>1</sup>. A IC afeta os idosos e é a causa mais frequente de hospitalização destes<sup>2</sup>. Nos EUA, é responsável por mais de um milhão de admissões nos hospitais por ano<sup>2</sup>. No Brasil, a principal causa de re-hospitalização é a má aderência ao tratamento básico da IC, com uma elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar<sup>1</sup>.

O controle inadequado de hipertensão e diabetes, juntamente com a persistência de doenças negligenciadas, como doenças reumáticas e a doença de chagas, estão entre as principais causas de IC<sup>1</sup>.

A complexa fisiopatologia é composta por mecanismos para tentar compensar o quadro causado pela doença e estes, por sua vez, acabam acarretando mais dano ao paciente<sup>2</sup>. Por conta disso, considera-se a possibilidade de mudança no tratamento pelo desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas<sup>2</sup>.

Dessa maneira, o LCZ696 (sacubitril/valsartana), comercialmente denominado Entresto, é o primeiro da classe dos inibidores da neprilisina e do receptor da angiotensina aprovado para o tratamento da IC<sup>3</sup>. Dentre os vários fármacos do tratamento convencional, como os Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina (ECA), Betabloqueadores e Espironolactona, este novo fármaco demonstra incremento de eficácia em relação aos tradicionais<sup>4</sup>.

O sacubitril/valsartana representa uma nova classe terapêutica<sup>1</sup>. Esta droga tem o intuito de atuar simultaneamente em dois locais de extrema importância para controle da doença, no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e na endopeptidase neutra (inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina – INRA)<sup>1</sup>.

Assim, observando tamanha prevalência da doença em meio a população brasileira somada à dificuldade de se prevenir, já que esses doentes são portadores de uma série de doenças crônicas que necessitam de tratamento e acompanhamento, sendo que muita das vezes encontram sem o acesso ao tratamento e/ou acompanhamento adequados nos níveis primário ou terciário. Por isso, mostra-se necessário ampliar o arsenal terapêutico e disponibilizar o tratamento a todos, sendo importante compreender o tratamento da IC e como essa nova classe terapêutica pode representar uma melhora na qualidade de vida, no controle da doença e no prognóstico desses pacientes.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo primário:** Compreender a terapia com sacubitril/valsartana e seus benefícios;

**Objetivo secundário:**

- Entender mecanismo de ação do sacubitril/valsartana

- Identificar indicações e contraindicações do sacubitril/valsartana.

## **MÉTODOS**

Esta revisão bibliográfica foi realizada através da coleta de artigos utilizando as seguintes palavras-chave: Entresto, Valsartan/sacubitril (LCZ696), Insuficiência Cardíaca Congestiva nos bancos de dados como PubMed e LILACS. Além disso, foram usados a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda e a nota técnica emitida pela ANVISA sobre o fármaco estudado. Dessa pesquisa 94 (noventa e quatro) artigos foram encontrados, publicados em revistas e manuais internacionais nos últimos 5 (cinco) anos. Sendo selecionado revisões sistemáticas que responderam ao questionamento inicial do trabalho.

## **DESENVOLVIMENTO**

Insuficiência cardíaca consiste em uma patologia cardíaca, na qual o músculo cardíaco não consegue bombear sangue com força suficiente para fornecer todo o sangue necessário para o corpo inteiro<sup>5</sup>. Os sinais e sintomas mais comuns de insuficiência cardíaca são a dispneia e o edema de membros inferiores devido ao acúmulo de líquido<sup>5</sup>. O entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, principalmente dos mecanismos que levam ao remodelamento ventricular, é importante e ajuda a compreender a evolução do tratamento desta síndrome<sup>6</sup>.

O desenvolvimento da insuficiência cardíaca é desencadeado por qualquer acometimento no coração, classicamente tem-se dano de natureza crônica como a hipertensão arterial sistêmica ou agudo como o Infarto Agudo do Miocárdio<sup>6</sup>.

Essas duas naturezas de lesão ao miocárdio acabam por estabelecer dano ao tecido cardíaco, ativando uma cascata de eventos com o intuito de compensar a redução do débito cardíaco, como os mecanismos neuro-hormonais, sendo um dos principais a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>6</sup>. Esta ativação é deletéria ao miocárdio, pela sua participação no remodelamento ventricular que colabora no desenvolvimento da insuficiência cardíaca<sup>6</sup>. O corpo acaba evoluindo com má adaptação e dessa maneira passa a sobrecarregar o sistema cardiovascular em questão funcional<sup>6</sup>.

Em julho de 2014, foi apresentado um novo medicamento para pacientes com insuficiência cardíaca, com o propósito de ampliar o espectro do tratamento além de proporcionar um melhor prognóstico<sup>5</sup>.

O arsenal terapêutico para o tratamento da insuficiência cardíaca foi potencializado com um fármaco que associa Valsartan e uma nova droga, o Sacubitril<sup>6</sup>.

Esse fármaco recebeu o nome comercial de Entresto, também conhecido como

LCZ696, é uma medicação utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca e da hipertensão arterial, tendo impacto direto na qualidade e longevidade da vida<sup>5</sup>.

A Valsartana pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como antagonistas do receptor da angiotensina II, que atuam no controle da hipertensão arterial através de um mecanismo de ação específico<sup>7</sup>. E o sacubitril, uma nova droga disponibilizada na forma pró-droga, é um inibidor da enzima neprilisina, que tem a função de degradar peptídeos natriuréticos<sup>6</sup>.

Assim, compreende-se que o medicamento LCZ696 atua inibindo tanto o receptor de angiotensina quanto a neprilisina, papel desempenhado respectivamente pela valsartana e sacubitril<sup>5</sup>. Com isso, realiza o relaxamento dos vasos sanguíneos, ao mesmo tempo em que atua reduzindo a retenção de água no corpo, ambos mecanismos favoráveis ao tratamento da insuficiência cardíaca<sup>5</sup>. Desta forma, há um aumento de peptídeos natriuréticos circulantes, além do concomitante bloqueio do SRAA propiciado pelo valsartan, resultando em potente vasodilatação<sup>6</sup>.

Quanto ao mecanismo de ação, o sacubitril possui o papel de inibidor da neprilisina, este pró-farmaco é ativado por um metabolismo ativo responsável por aumentar os níveis de peptídeos, uma vez que a neprilisina age degradando o peptídeo natriurético e a bradicinina promovendo tanto a vasodilatação como outros efeitos, incluindo a natriurese e a consequente redução do líquido extracelular<sup>4</sup>. Esse efeito é gerado pelo aumento da excreção de sódio renal, o que promove uma redução da pré-carga e diminui os efeitos deletérios do remodelamento ventricular<sup>4</sup>.

Observou-se que o sistema das neprisilinas, atua tanto como fator de proteção cardíaca quanto renal<sup>8</sup>. Assim, ao realizar sua inibição, há um aumento expressivo no organismo associado a uma redução de sua degradação enzimática com efeito benéfico na insuficiência cardíaca<sup>8</sup>.

Já a valsartana atua inibindo os receptores de angiotensina II, bloqueando mais especificamente o receptor AT1 e aumentando, concomitantemente, a liberação independente de aldosterona<sup>9</sup>. Respectivamente, essas ações realizarão um processo de redução da vasoconstricção, da retenção de sódio e água e da hipertrofia miocárdica, atuando de maneira conjunta com o sacubitril<sup>9</sup>.

O Sacubitril, um inibidor de neprisilinas, é responsável pela degradação de peptídeos vasoativos, como o peptídeo natriurético cerebral (BNP), o pro-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT)-proBNP e a bradicinina<sup>10</sup>. O proBNP é convertido em NT-proBNP e BNP<sup>10</sup>.

O BNP é responsável pela natriurese, diurese, vasodilatação, efeitos vasculares não proliferativos e diminuição do tônus simpático<sup>10</sup>. O BNP inibe a neprilisina resultando em um

aumento dos peptídeos natriuréticos, incluindo o próprio BNP, que tem propriedades vasodilatadoras, facilita a excreção de sódio e, provavelmente, tem efeito sobre o remodelamento cardíaco<sup>10</sup>.

Assim, quando o paciente está utilizando inibidores de neprilina, o BNP não pode ser utilizado para monitorar a terapia; de fato, o NT-proBNP é o biomarcador escolhido para pacientes sob uso inibidores de neprilina<sup>10</sup>.

Uma análise de rede neural artificial revelou que o sacubitril / valsartan age sinergicamente contra a morte celular de cardiomiócitos e o remodelamento da matriz extracelular do ventrículo esquerdo<sup>11</sup>. Assim, tem-se o Valsartan melhorando o remodelamento cardíaco, enquanto o sacubitril atenua a morte celular de cardiomiócitos, a hipertrofia e a contratilidade miocitária comprometida<sup>11</sup>.

De modo geral, este fármaco aumenta a resposta fisiológica benéfica das neprilinas enquanto bloqueia os efeitos nocivos da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>8</sup>. Também foi observado que o LCZ696 gerou aumento dose-dependente na concentração e na atividade da renina plasmática e nos níveis de Ang II, o que é compatível com a ação do bloqueio do receptor AT1<sup>8</sup>.

Com relação a farmacocinética, na absorção após o uso oral, o LCZ696 é dissociado em sacubitril, sacubitrilato e valsartan atingindo picos em 0,5 h, 2 h e 1,5 h, respectivamente<sup>3</sup>. A biodisponibilidade por via oral é de 60% e a distribuição do fármaco é ampla e está altamente ligada às proteínas plasmáticas<sup>3</sup>.

O Sacubitril é prontamente convertido em sacubitrilato por esterases, e não é mais metabolizado de forma significativa<sup>3</sup>. Valsartan é minimamente metabolizado; apenas cerca de 20% da dose é recuperada<sup>3</sup>.

Após administração oral, 52% a 68% de sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e 13% de valsartan e seus os metabólitos excretam-se na urina; 37% a 48% de sacubitril (principalmente sacubitrilato) e 86% de valsartan e seus metabólitos são excretados nas fezes<sup>3</sup>. Sacubitril, sacubitrilato e valsartan são eliminadas do plasma com uma semi-vida de eliminação média ( $T_{1/2}$ ) de aproximadamente 1,4 h, 11,5 h e 9,9 h, respectivamente<sup>3</sup>.

Quanto a farmacodinâmica, a administração de sacubitril / valsartan resultou em um aumento não sustentado significativo da natriurese, aumento do GMPc na urina e diminuição plasma MR- roANP e NT-proBNP comparado ao valsartan<sup>3</sup>.

Deste modo, compreende-se que o medicamento sacubitril/valsartan atua inibindo tanto o receptor de angiotensina quanto a neprilina, papel desempenhado respectivamente pela valsartana e sacubitril. Realizando o relaxamento dos vasos sanguíneos ao mesmo tempo que atua reduzindo a retenção de água no corpo, ambos mecanismos favoráveis ao

tratamento da insuficiência cardíaca<sup>5</sup>.

Sua dose alvo recomendada é de 97 mg/103 mg 2x ao dia, devendo ser ingerido de manhã e a noite. Normalmente, a dose inicial é de 24 mg/26 mg ou 49 mg/51 mg duas vezes ao dia. O limite máximo diário de administração do medicamento é 97 mg/103 mg duas vezes por dia<sup>5</sup>.

Dentre as contraindicações do sacubitrilo/valsartan, podem ser citadas: a presença de alergia ao sacubitril ou a qualquer outro ingrediente do medicamento; a associação com inibidores da ECA; episódios passados de angioedema ao tomar um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e se for portador de alguma doença hepática grave. Ressalta-se que este medicamento é contraindicado também para o uso por gestantes<sup>5</sup>.

O estudo PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) analisou resultado de ensaios clínicos randomizados, demonstrou evidências científicas que o LCZ696 é mais eficaz do que o enalapril<sup>4</sup>. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Além disso, mostrou redução relativa de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em torno de 20% em relação ao enalapril<sup>6</sup>.

O PARADIGM-HF possui baixo risco de vieses e de erros aleatórios ao concluir que o LCZ696 é superior ao enalapril na dose 20 mg ao dia<sup>4</sup>.

O sacubitril/valsartana, demonstrou superioridade quando comparado ao enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca classe  $\geq$  II, fração de ejeção  $\leq$  35%, que já estivessem em uso de IECA ou BRA, houve diminuição significativa sobre o desfecho primário – morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por descompensação de insuficiência cardíaca assim como sobre a mortalidade por todas as causas. Portanto, a inibição combinada do receptor de angiotensina e da neprilisina é superior a inibição isolada do SRAA<sup>6</sup>.

Os pacientes apresentando sintomas leves, mas com muitos fatores de risco, obtiveram um efeito benéfico do sacubitrilo/valsartan com relação ao enalapril em um relativo curto período de tempo, e mesmo os pacientes com poucos fatores de risco obtiveram efeitos benéficos também<sup>12</sup>.

O número de reinternações por insuficiência cardíaca em um período de 30 dias, após uma internação com o uso de sacubitrilo/valsartan nesse período, é menor se compararmos ao uso nesse mesmo período de enalapril, sendo justificada a utilização do LCZ696 em comparação com o enalapril<sup>13</sup>.

Contudo, após análise do estudo PARADIGM-HF, foi constatado que os pacientes que receberam o medicamento obtiveram um bloqueio do sistema renina-angiotensina-

aldosterona utilizando uma dose máxima de valsartana, enquanto no grupo controle, os pacientes obtiveram o mesmo efeito com metade da dose máxima de enalapril. Com isso, ainda há dúvidas sobre a evolução no tratamento da insuficiência cardíaca a partir da utilização do sacubitrilo/valsartan<sup>4</sup>.

Hoje, os betabloqueadores, juntamente com IECA e mais recentemente sacubitril/valsartan, são fármacos que influenciam eixos fisiopatológicos potentes e podem reverter, parcialmente ou completamente, o remodelamento adverso do ventrículo esquerdo<sup>6</sup>. Sendo assim, pode-se dizer que este conjunto de drogas são as mais potentes ferramentas para melhorar desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca – potencialmente com um fator universal entre eles – o efeito antiremodelamento<sup>6</sup>.

A chegada do composto sacubitril/valsartan trouxe, ainda, outro enfoque, pois dados indicam que este composto possa substituir com vantagem os inibidores da ECA ao bloquearem de maneira eficaz e segura a degradação de peptídeos natriuréticos, sem prejuízo do bloqueio do SRAA<sup>6</sup>.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado em que foi avaliado o benefício de tratar o paciente com sacubitril / valsartan versus o uso do inibidor da enzima conversora de angiotensina de acordo com a variabilidade da estabilidade clínica<sup>14</sup>.

Averiguou-se, então, que pacientes que tiveram uma descompensação recente de insuficiência cardíaca, estavam mais suscetíveis a morte cardiovascular ou risco de hospitalização do que aqueles que nunca foram hospitalizados<sup>14</sup>. E o uso do sacubitrilo/valsartan não mostrou evidências de que os pacientes menos instáveis se beneficiem mais do que os pacientes mais estáveis<sup>14</sup>.

No estudo com 24 pacientes do Programa de Insuficiência Cardíaca do Departamento de Cardiologia e da Cátedra de Fisiologia do Hospital Universitário, da Universidad Abierta Interamericana, avaliando a evolução da classe funcional dos marcadores de inflamação ventricular esquerda em pacientes cardiopatas de variadas etiologias em tratamento com sacubitrilo/valsartan, observou-se que a Fração de Ejeção aumentou de 27,78 para 38,94%, melhora de sua classe funcional em 6 meses, diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) aos 6 meses de 64,54 para 61,41 mm, o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DSVE) diminuiu de 51,20 para 43,69 mm<sup>15</sup>. Além disso, foi observado que os níveis dos marcadores inflamatórios e número de hospitalizações diminuíram<sup>15</sup>. Além disso, foi observada nessa população, a interrupção do remodelamento ventricular, permitindo melhora na Fração de Ejeção, demonstrando resultados promissores do fármaco<sup>15</sup>.

Com isso, alvos futuros continuam sendo objeto de pesquisa experimental utilizando alvos moleculares, como microRNAs e rotas de sinalização celulares, para que assim consiga

aumentar o arsenal terapêutico para o controle desta condição clínica tão prevalente<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a descoberta e utilização do fármaco Entresto, também conhecido como LCZ696, que associa Valsartan e Sacubitril, de modo a realizar o relaxamento dos vasos sanguíneos e reduzindo a retenção de água no corpo, demonstrou mecanismos favoráveis ao tratamento da insuficiência cardíaca, patologia com elevada prevalência na população mundial, principalmente em idosos, com alta morbimortalidade e ausência de tratamento definitivo.

Destarte, vê-se um impacto positivo na longevidade da população que apresenta insuficiência cardíaca de qualquer etiologia, se utilizado tal fármaco como auxiliar no tratamento, visto que o mesmo contribui para diminuição do remodelamento cardíaco com consequente melhoria da sintomatologia e evitando futuras hospitalizações.

A análise do estudo PARADIGM-HF, por outro lado, demonstrou controvérsias. Pode-se afirmar que o LCZ696 é mais eficaz do que o Enalapril, porém não se comprovou certeza de melhora na evolução do tratamento da insuficiência cardíaca a partir da utilização do sacubitrilo/valsartan. Os compostos presentes nesta medicação poderiam contribuir com vantagem na substituição dos inibidores da ECA, uma vez que bloqueiam a degradação de peptídios natriuréticos e bradicinina, concomitante a inibição do SRAA, e, desta forma, acarretando em vasodilatação e aumento da diurese, contribuindo para melhora do quadro sistêmico apresentado pelos pacientes.

Sendo assim, é necessário maiores estudos para comprovar a eficácia da associação sacubitril/valsartana, uma vez que há presença de conflitos entre os resultados obtidos nesta revisão.

## REFERÊNCIAS

1. Colafranceschi AS et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [s.l.], p.436-539, 2018.
2. Silva PM; Aguiar C. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no puzzle terapêutico da insuficiência cardíaca. Revista Portuguesa de Cardiologia, [s.l.], v. 36, n. 9, p.655-668, set. 2017.
3. Dargad R R. et al. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. Indian Heart Journal, [s.l.], v. 70, p.102-110, jul. 2018.
4. Correia LCL; Rassi JA. Paradigm-HF: a Paradigm Shift in Heart Failure Treatment?. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [s.l.], p.77-79, 2016.
5. McMurray JJV. 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. European Journal Of Heart Failure, [s.l.], v. 15, n. 9, p.1062-1073

6. Scolari FL et al. Insuficiência cardíaca - fisiopatologia atual e implicações terapêuticas. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, [s.l.], v. 28, n. 1, p.33-41, 15 mar. 2018.
7. Verma A et al. Prognostic Implications of Left Ventricular Mass and Geometry Following Myocardial Infarction. Jacc: Cardiovascular Imaging, [s.l.], v. 1, n. 5, p.582-591, set. 2008.
8. Langenickel TH.; Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, [s.l.], v. 9, n. 4, p.131-139, 2012.
9. Dargad, RR. et al. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. Indian Heart Journal, [s.l.], v. 70, p.102-110, jul. 2018.
10. Baliga, RR. Sacubitril/Valsartan. Heart Failure Clinics, [s.l.], v. 14, n. 4, p.479-491, out. 2018.
11. Yandrapalli S et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy. Therapeutic Advances In Cardiovascular Disease, [s.l.], v. 12, n. 8, p.217-231, 19 jun. 2018.
12. Simpson J et al. Comparing LCZ696 With Enalapril According to Baseline Risk Using the MAGGIC and EMPHASIS-HF Risk Scores. Journal Of The American College Of Cardiology, [s.l.], v. 66, n. 19, p.2059-2071, nov. 2015.
13. Desai AS. et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. Journal Of The American College Of Cardiology, [s.l.], v. 68, n. 3, p.241-248, jul. 2016.
14. Solomon SD. et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation. Jacc: Heart Failure, [s.l.], v. 4, n. 10, p.816-822, out. 2016.
15. Porcile R; Infantas TZ; Levin R. Remodelación inversa del miocardio y reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada con sacubitrilo/valsartán. Insuficiencia Cardíaca, Buenos Aires,, v. 3, n. 13, p.104-109, 13 ago. 2018.