

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO LCZ696 NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Effectiveness and safety of LCZ696 in the treatment of heart failure: systematic review

Bruno Rodrigues Rosa¹; Luís Henrique Martins Gonçalves²

¹. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

². Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

RESUMO

Contexto: a Insuficiência cardíaca constitui uma síndrome clínica complexa e progressiva, atribuída a uma agressão ao músculo cardíaco que resulta em comprometimento do enchimento ventricular ou da capacidade de ejeção de sangue. Representa um significativo problema econômico e de saúde, tendo 300.000 mortes/ano atribuídas diretamente à síndrome. **Objetivo:** avaliar a efetividade e segurança do LCZ696 na Insuficiência cardíaca com fração preservada e reduzida. **Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática com busca realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (acessado via PubMed) e biblioteca Cochrane, sendo adicionados os ensaios clínicos randomizados que compararam o LCZ696 à placebo ou a qualquer intervenção clínica para IC em pacientes adultos com estágio \geq NYHA II. **Resultados:** o LCZ696 se mostrou relativamente seguro, mas não mostrou superioridade a longo prazo em relação ao controle no tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Se mostrou melhor como tratamento primário na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, superando o grupo controle. Porém, o único estudo que o avalia para fração de ejeção reduzida possui risco de viés ou conflito de interesses, pois faltam informações do seu design e houve participação da empresa farmacêutica responsável pela produção desse medicamento na elaboração do artigo. **Conclusão:** apesar da eficácia do LCZ696 na IC-FER há necessidade de novos ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e sem patrocínio para um melhor nível de qualidade de evidência.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; LCZ696; Sacubitril/valsartana; Entresto; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Background: Heart failure is a complex and progressive clinical syndrome attributed to an aggression to the heart muscle that results in compromised ventricular filling or blood ejection capacity. It represents a significant economic and health problem, with 300,000 deaths / year attributed directly to the syndrome. **Aims:** to evaluate the effectiveness and safety of LCZ696 in heart failure with preserved and reduced fraction. **Methods:** This was a systematic review with a search carried out in the electronic databases MEDLINE (accessed via PubMed) and the Cochrane Library, with the addition of randomized clinical trials comparing LCZ696 to placebo or to any clinical intervention for HF in adult patients with stage \geq NYHA II. **Results:** LCZ696 was relatively safe, but did not show long-term superiority in relation to the control in the treatment of heart failure with

preserved ejection fraction. It was shown to be better as primary treatment in heart failure with reduced ejection fraction, surpassing the control group. However, the only study that evaluates it for reduced ejection fraction has a risk of bias or conflict of interest, since its design information is lacking and there was participation of the pharmaceutical company responsible for the production of this drug in the elaboration of the article. **Conclusion:** Despite the superiority of LCZ696 in heart failure with reduced ejection fraction, there is a need for new multicenter, randomized and unsponsored clinical trials for a better level of quality of evidence.

Keywords: Heart Failure; LCZ696; Sacubitril/valsartan; Entresto; Systematic Review

1. INTRODUÇÃO

1.1. A insuficiência cardíaca

Apesar dos avanços na prevenção, diagnóstico e manejo das doenças cardiovasculares (DCV), ao longo do último século, com notáveis melhorias no prognóstico de condições cardíacas individuais, a prevalência de insuficiência cardíaca (IC) continua aumentando. As mortes relacionadas às DCVs, ajustadas por idade, diminuíram cerca de dois terços nos países industrializados. As taxas de mortalidade associadas às síndromes coronarianas agudas (SCA), doenças cardíacas valvares e congênitas, além de hipertensão arterial não controlada e muitas arritmias, têm caído dramaticamente¹. A insuficiência cardíaca (IC) é, notavelmente, uma exceção a essas tendências animadoras. Por um lado, benefícios foram alcançados nessa trajetória: a sobrevida após um diagnóstico de IC melhorou nos últimos 30 anos, a taxa de mortalidade ajustada por idade diminuiu e a idade média de ocorrência de óbito por IC aumentou. Por outro lado, a mortalidade em até 5 anos após o diagnóstico permanece em cerca de 50%, maior que muitos cânceres². Depois do parto normal, ainda nos dias de hoje, IC se constitui como a causa mais comum de hospitalização¹.

Globalmente falando, a IC representa um significativo problema econômico e de saúde³. Estimativas recentes apontam para uma prevalência global atual de mais de 23 milhões de casos de IC, podendo ser aumentada em 46% na população acima de 18 anos em 2030. Além disso, o número de internações anuais por IC como causa primária ou secundária chega a 2,4 milhões e cerca de 300.000 mortes/ano são atribuídas diretamente à síndrome⁴. O custo econômico global da IC, em 2012, foi estimado em 108 bilhões de dólares por ano⁵, já inclusos gastos diretos e indiretos.

Esse notório paradoxo possivelmente pode ser explicado por 3 fatores¹: 1) Embora o risco de mortalidade em cada um desses distúrbios tenha sido

reduzido, os pacientes não são "curados". Por exemplo, enquanto a mortalidade precoce em pacientes com infarto agudo do miocárdio pode ter sido reduzida em cerca de 75% durante a metade do último século, os sobreviventes ainda são portadores de doença arterial coronariana (DAC) e permanecem em risco potencial para episódios subseqüentes de lesão isquêmica com dano adicional de miocárdio e possivelmente IC; 2) Um maior número de miócitos morre com o envelhecimento e em decorrência da condição cardíaca adversa ocasionada pelas condições comórbidas, cujas prevalências aumentam com a idade; e 3) A lenta, mas progressiva melhora no prognóstico da IC, traz como consequência natural e esperada, o aumento da prevalência dessa condição¹.

A IC constitui uma síndrome clínica complexa e progressiva, atribuída a qualquer agressão (estrutural ou funcional) ao músculo cardíaco que, em vias finais, resulta em comprometimento do enchimento ventricular ou da capacidade de ejeção de sangue^{6,7,8}. Durante as últimas décadas, os mecanismos que envolvem a IC foram profundamente investigados, a partir de uma variedade de diferentes perspectivas⁹ expressas através de modelos explicativos, dentre os quais se destacam:

1) Modelo hemodinâmico – IC é caracterizada por uma anormalidade da função miocárdica que, por sua vez, é responsável pela falha do coração para bombear sangue a uma taxa proporcional às necessidades dos tecidos durante a atividade normal⁹.

2) Modelo neuro-humoral - Moléculas biologicamente ativas como norepinefrina, angiotensina II e aldosterona ajudam a manter a homeostase cardiovascular através de aumento da expansão de volume, vasoconstrição arterial periférica e aumento da contratilidade miocárdica em indivíduos saudáveis. Contudo, níveis elevados e sustentados dessas moléculas são amplamente tóxicos para o coração e circulação. Essas constatações levaram ao uso de medicamentos que atuam como antagonistas neuro-hormonais, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, antagonistas de aldosterona e β -bloqueadores¹⁰.

3) Modelo cardiorenal – Enfatiza a estreita interação entre o coração e o rim, que interagem entre si para manter a homeostase hemodinâmica e o equilíbrio hidroeletrólítico. Quando o coração começa a falhar, ocorre ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que induz à retenção de sódio e

água, e excreção de potássio, tendo como contra regulação os hormônios peptídeo natriurético atrial (ANP) cardíaco e peptídeo natriurético cerebral tipo B (BNP). No entanto, com a evolução da IC, as ações contrarreguladoras protetoras desses peptídeos e do seu segundo mensageiro 3', 5' monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) são perdidas, levando à progressão da doença por meio do remodelamento, hipertrofia, fibrose e morte celular de cardiomiócitos, com diminuição de regeneração dos mesmos. Paralelamente, o rim sofre desadaptação com diminuição do fluxo renal e/ou seu retorno venoso, com congestão e aumento secundário de sua pressão intersticial¹¹.

Num quadro de expansão de volume ou sobrecarga de pressão, o estresse da parede resultante inicia síntese de pré-proBNP no miocárdio ventricular. Posteriormente, o peptídeo é clivado primeiro para proBNP, depois o BNP biologicamente ativo e o fragmento amino-terminal inativo (NT-proBNP). NT-proBNP é um biomarcador liberado em resposta ao estiramento dos miócitos ventriculares utilizado para avaliar o grau de ativação neuro-hormonal, portanto o monitoramento desse identifica indivíduos em risco de eventos cardiovasculares como hipertrofia ventricular esquerda, disfunção sistólica e insuficiência cardíaca. Embora os níveis de BNP e NT-proBNP terem razoável correlação seus níveis absolutos não são intercambiáveis, o BNP tem meia vida de aproximadamente 20 minutos enquanto o NT-proBNP possui entre 1 até 2 horas e menor flutuação sanguínea. Em geral adultos jovens e saudáveis 90% deles possuirão BNP < 25 pg/ml e NT-proBNP ≤70 pg/ml^{12,13,14}.

Dada à sua magnitude, as atenções são voltadas para identificar pessoas com potencial risco de desenvolver a síndrome. Fatores como hipertensão, doença isquêmica do coração, febre reumática, cardiomiopatias, doença cardíaca congênita, tabagismo, obesidade e diabetes, além de levar à IC (sozinhos ou combinados a outros fatores), podem servir como preditores de sua gravidade^{4,15}. O diagnóstico de IC é clínico e normalmente feito a partir de suas manifestações cardinais, que são fadiga e dispneia. Por sua vez, esses sinais levam à intolerância ao exercício, principal fator que faz com que portadores de IC busquem ajuda médica¹⁶. A rotina clínica diagnóstica de IC inclui anamnese cuidadosa e exame físico, podendo ser combinados a exames complementares, como o ecocardiograma e eletrocardiograma^{17,18}.

IC pode se manifestar sob dois fenótipos diferentes: IC com fração de ejeção normal (IC-FEN) e IC com fração de ejeção reduzida (IC-FER)⁷. IC-FER é causada por um comprometimento da contração ventricular esquerda, normalmente, caracterizado pelo alargamento deste ventrículo⁸. Episódio prévio de infarto agudo do miocárdio (IAM) é o principal fator responsável pelo alargamento do ventrículo esquerdo, embora hajam outras causas, como por exemplo, doenças valvares. Dessa forma, IC-FER é definida como o diagnóstico clínico de IC associada a uma fração de ejeção de sangue (FE) do ventrículo esquerdo (VE) $\leq 40\%$ ⁶. Nesses pacientes, a fração acurada de ejeção do VE mostrou ser preditora de morte cardiovascular, hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas de maneira relativamente linear, sendo que quanto mais ao extremo inferior do espectro, maior o risco.¹⁹

A IC-FEN é usualmente caracterizada pela rigidez ventricular esquerda, causando dificuldade no seu enchimento com sangue²⁰. Diferentemente da IC-FER, a IC-FEN apresenta uma função sistólica preservada e sua ocorrência normalmente é concomitante à isquemia miocárdica, hipertensão, hipertrofia miocárdica ou mesmo constrição miocárdica/pericárdica. A proporção de IC-FEN gira em torno de 35-50% dos casos²¹. Essa proporção vem aumentando e possivelmente se tornará o fenótipo mais prevalente de IC nesta década⁷. Quando comparados aos portadores de IC-FER, o perfil dos portadores de IC-FEN é mais comumente caracterizado por mulheres mais velhas, hipertensas, obesas, portadoras ainda de anemia e fibrilação atrial. Nestes casos, ocorre disfunção diastólica e esta pode permanecer assintomática por anos; porém, com a progressão da idade, a doença renal, a hipertensão e a evolução desta disfunção, parece haver uma associação com o desenvolvimento de IC sintomática nessa população¹.

Tanto a *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA), quanto a *New York Heart Association* (NYHA), fornecem informações úteis e complementares acerca da presença e gravidade da IC. A ACCF/AHA categoriza a doença de acordo com o seu desenvolvimento e progressão nas classes A, B, C e D. Já a NYHA aborda a IC do ponto de vista da capacidade funcional do portador, sobretudo quanto à sua sintomatologia e capacidade de realizar exercícios, classificando-a nos níveis I, II, III e IV⁶. Os estágios C e D da ACCF/AHA, e NYHA II-IV compreendem pacientes em

estágios mais avançados, com doença estrutural cardíaca conhecida e sintomas atuais ou prévios de IC.²²

1.2. Intervenções em insuficiência cardíaca

Há três questões principais que devem ser consideradas quanto ao tratamento da insuficiência cardíaca (IC) em pacientes com fração de ejeção reduzida ventricular esquerda (FEVE): (1) melhora dos sintomas e da qualidade de vida, (2) retardar a progressão ou reverter a disfunção cardíaca e periférica, e (3) reduzir a mortalidade. Nessa perspectiva, através de ensaios clínicos desenvolvidos até a última década duas classes de agentes se tornaram a pedra angular do tratamento de IC-FER $\leq 40\%$, mostrando-se eficazes quanto a morbidade e mortalidade: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os beta-bloqueadores, especialmente em pacientes com IC crônica^{23,24}.

Essa terapêutica se baseia em no bloqueio neuro-hormonal (ligado a fisiopatologia da IC) da descarga adrenérgica com betabloqueadores, e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com IECA, BRA e bloqueadores da aldosterona (não havendo diferença significativa entre o uso de IECA e BRA).^{22,25}. Entretanto, seu efeito sobre a mortalidade é inconsistente, uma vez que esta permanece alta, com até 50% dos pacientes indo à óbito em 5 anos do diagnóstico da síndrome ^{3,6,26}.

Os diuréticos são recomendados apenas para pacientes hipervolêmicos (por aliviar os sintomas, mas não a mortalidade), que apresentam sinais e sintomas como aumento de peso, dispnéia, estertores, edema periférico, distensão venosa jugular. Nos mais graves, com hepatomegalia, ascite e anasarca, devem ser prescritos na menor dose efetiva possível, visto que podem adversamente causar ativação do SRAA e SNS e piorar a IC. Restrição de sódio e líquidos podem ser recomendadas para pacientes selecionados.²²

A inibição do SRAA bloqueia (ou retarda) a vasoconstrição moderada, hipertrofia dos miócitos e fibrose do miocárdio, efeitos que se traduziram em melhorias clinicamente significantes na capacidade funcional e sobrevida. Os peptídeos natriuréticos (incluem peptídeo natriurético atrial, peptídeo natriurético tipo B e urodilatina) são secretados pelo coração, vasculatura, rim, sistema nervoso central e em resposta ao aumento da tensão da parede do miocárdio, dentre outros estímulos. Os peptídeos natriuréticos têm potentes propriedades

natriuréticas e vasodilatadoras, além de inibir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, reduzir o impulso simpático, e possuir efeitos antiproliferativos e anti-hipertróficos. Assim, a atuação conjunta desses peptídeos com a inibição do SRAA na IC é mais efetiva do que a ação de cada um deles sozinhos.^{27,28}.

A neprilisina é uma endopeptidase neutra que degrada vários péptidos vasoativos endógenos, incluindo os péptidos natriuréticos, a bradicinina e a adrenomedulina. A inibição desta enzima, subseqüentemente, aumenta os níveis dessas substâncias, o que vai na contra-mão da ativação neuro-hormonal, contribuindo para a vasoconstrição, retenção de sódio e remodelação mal adaptada das fibras cardíacas²⁹. O LCZ696, o primeiro da sua classe - “Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors” (ARNi), faz a inibição dos receptores de neprilisina e de angiotensina, combinando assim, metade da prodroga inibidora de neprilisina (AHU 377) e metade de um bloqueador do receptor da angiotensina (valsartana) em um único composto^{7,30}.

Em estudos clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e preservada, o LCZ696 demonstrou melhorar níveis dos biomarcadores da função cardiorrenal. Os efeitos desse medicamento sobre os resultados cardiovasculares e sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca estão atualmente sendo investigados, mas já há estudos que sugerem tanto a melhora da sobrevida global, mortes por desfecho cardiovascular, quanto riscos de deterioração clínica^{31,32}. Em adição aos seus efeitos, a inibição da neprilisina causa natriurese, reduz a pressão intraglomerular e proteinúria, somando, ainda, com a inibição do sistema renina-angiotensina, o que aponta um potencial no tratamento da doença renal crônica³³.

O uso do fármaco Sacubitril/valsartan – Entresto (LCZ696) para o tratamento da IC com FRVE foi aprovado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA), em julho de 2015²⁸, e pela European Medicines Agency (EMA) em setembro de 2015³⁴.

1.3. Justificativa

Após décadas de domínio do maleato de enalapril no tratamento de IC, devido à sua ação inibidora da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadora do receptor de angiotensina (BRA), o LCZ696 surge como uma

nova opção terapêutica para os portadores da doença. Em estudos clínicos de pacientes com IC crônica, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tanto reduzida quanto preservada, o LCZ696 demonstrou um aumento de eficácia em relação ao tratamento tradicional, com melhora significativa dos biomarcadores da função cardiorrenal. Esses resultados evidenciam a necessidade de análise combinada dos resultados dos estudos clínicos, agrupando todos os elementos, a fim de avaliar a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca, sobremaneira porque ensaios clínicos randomizados (ECRs) não estão livres de influências externas (por exemplo, fontes de patrocínio, registro seletivo de resultados, dentre outros).

O objetivo deste estudo foi o de revisar de forma sistematizada a literatura indexada, relativa a estudos experimentais avaliando a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e reduzida.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e reduzida.

2.2 Objetivo secundário

Comparar a eficácia do LCZ696 nos dois principais fenótipos da doença (frações de ejeção preservada versus reduzida).

3. MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo, critérios de inclusão e exclusão, e desfechos

Este estudo é uma revisão sistemática de ECRs que avaliaram a efetividade e segurança do LCZ696 no tratamento da insuficiência cardíaca com frações de ejeção preservada e reduzida. Foram elegíveis os ECRs que compararam o LCZ696 à placebo ou a qualquer intervenção clínica para IC (por exemplo, enalapril), em portadores da doença com pelo menos 18 anos (estágios NYHA II, III e IV), de ambos os sexos, por qualquer período de seguimento. ECRs potencialmente relevantes foram excluídos da revisão quando apresentaram, pelo menos, uma das seguintes características: 1) Estudos que

avaliassem outros medicamentos como intervenção na IC (ex. enalapril); 2) Ensaios clínicos randomizados com participantes < 18 anos; 3) Outros tipos de estudos (ex. COORTE, caso controle); 4) Estudos que avaliassem a eficácia do LCZ696 em outras condições que não sejam IC (ex. hipertensão arterial).

Os desfechos avaliados foram subdivididos em primários e secundários. Os desfechos primários foram mudança do marcador NT-proBNP e mortes por causas cardiovasculares. Já o desfecho secundário, foi análise de segurança do medicamento estudado em relação aos grupos controles.

Eventos adversos (EAs) foram definidos como qualquer experiência indesejável associada à utilização de uma intervenção clínica em um paciente. A ocorrência de EAs foi registrada como a taxa de eventos adversos locais e/ou sistêmicos, a taxa de ocorrência de EAs graves e a taxa de ocorrência de EAs relacionados à intervenção (este último é definido, como qualquer ocorrência médica indesejável que se segue à aplicação da intervenção e que não tem necessariamente uma relação causal com o seu uso). EAs avaliados, incluíram hipotensão, tosse, hipercalemia e disfunção renal, dentre outros.

3.2. Busca e coleta de dados

A busca sistemática da literatura foi realizada por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (acessado via PubMed) e biblioteca Cochrane. Também foi realizada verificação das listas de referência de todos os ECRs incluídos. Não houve restrição quanto ao idioma ou ano de publicação. Artigos potencialmente relevantes foram avaliados de forma independente por 02 revisores (Bruno Rodrigues Rosa; Luís Henrique Martins Gonçalves) de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos. Um diagrama de fluxo, descrevendo o processo de seleção do estudo foi criado, seguindo as diretrizes do modelo PRISMA (*the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*)^{35,36}. Quando constatada a ausência de dados relevantes, os autores dos ECRs foram contactados para esclarecimento.

3.3. Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos

O risco de viés nos estudos selecionados foi avaliado de forma independente por dois autores revisores (Bruno Rodrigues Rosa; Luís Henrique Martins Gonçalves), considerando os seguintes domínios associados: 1)

Geração da sequência de alocação - método usado para gerar a alocação nos dois grupos (sorteio); 2) Ocultação da alocação - método utilizado para ocultar o resultado do sorteio, a fim de saber se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas com antecedência; 3) Cegamento de participantes, pesquisadores e avaliadores de resultados - medidas utilizadas para impedir que pesquisadores e participantes do estudo tomem conhecimento acerca da intervenção que eles próprios ou qualquer outro participante possa ter recebido); e 4) Registro seletivo de resultados - estado em que pode ter havido publicação de parte dos resultados do estudo. Cada um desses itens foi classificado em categorias: "Sim", "Não" ou "Incerto", indicando baixo, alto ou desconhecido risco de viés, respectivamente. Os critérios utilizados nessa avaliação foram extraídos da abordagem GRADE (*The Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) da Colaboração Cochrane para a avaliação de risco de viés³⁷.

3.4. Análises

Os dados dicotômicos (efetividade e segurança) foram comparados utilizando-se o risco relativo (RR). Todas as estimativas tiveram intervalo de confiança de 95% (IC 95%), sendo $p < 0.05$ como estatisticamente significativa³⁸. Metanálise foi realizada quando um mesmo desfecho foi avaliado por, pelo menos, dois ECRs. A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada pela estatística I^2 , onde: $I^2 < 25\%$, $25-50\%$ e $> 50\%$ indicam um baixo, moderado e alto nível de inconsistência, respectivamente³⁸. Todas as análises foram executadas pelo software *Review manager 5.3* (RevMan 5.3), fornecidos pela Colaboração Cochrane³⁸.

4. RESULTADOS

Um total de 02 ensaios clínicos preencheram os critérios de seleção e foram incluídos na revisão, envolvendo 8700 participantes, sendo 4336 no grupo de intervenção versus 4364 no grupo controle (Mcmurry, 2014 e Solomon, 2012)^{39,40}. A figura 1 apresenta um diagrama de fluxo do processo seleção dos ECRs, assim como as razões para a exclusão dos demais registros. Não foram obtidos registros adicionais potencialmente relevantes nas listas de referência dos ECRs

ou no banco de dados clinicaltrials.gov. O quadro 01 apresenta as características dos estudos incluídos.

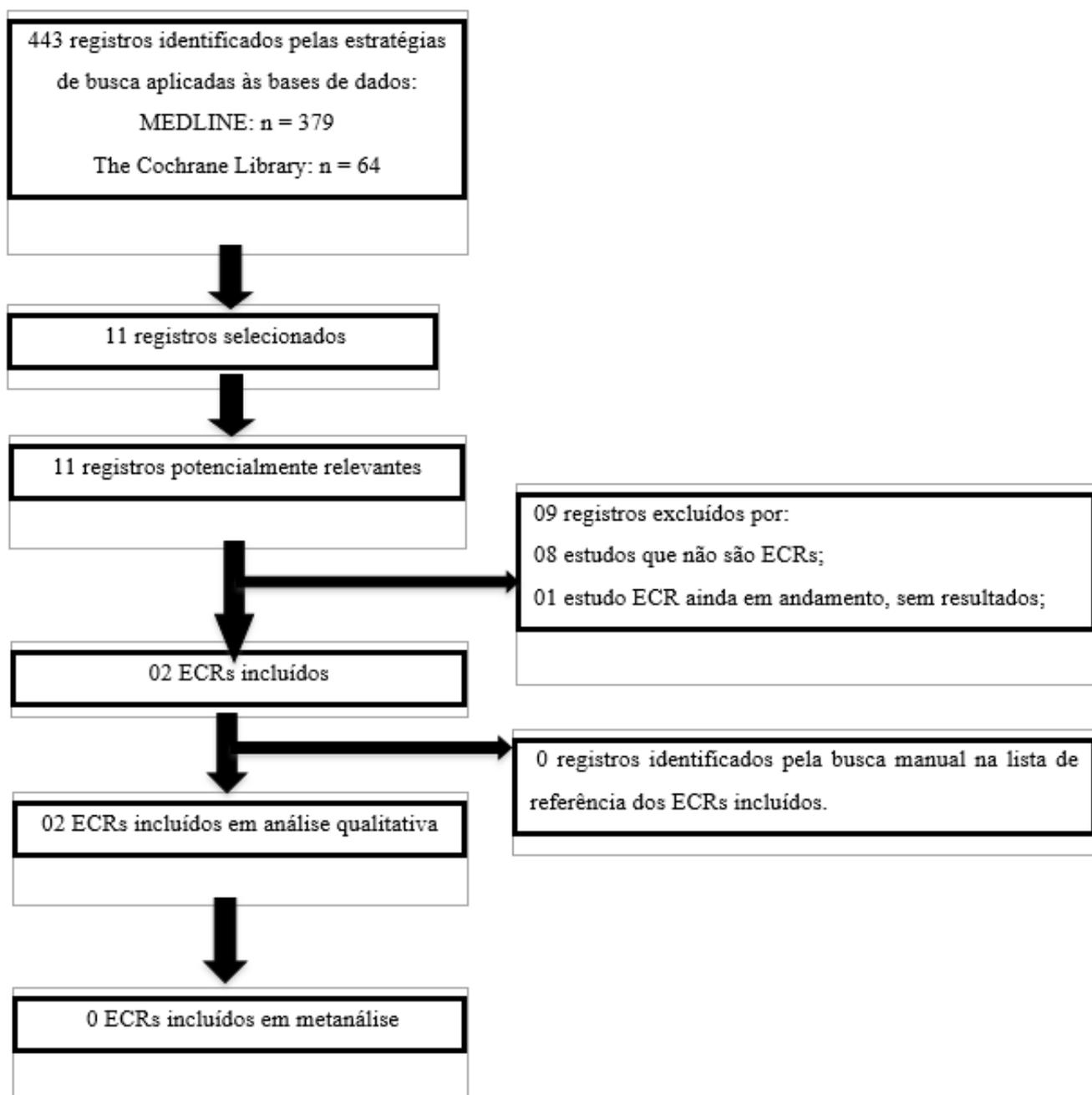


Figura 01: Diagrama de fluxo de seleção dos estudos incluídos

Quadro 1: Características dos estudos incluídos.

Autor/ ano	País	Desenho	Amostra	Idade (média)	Doença	Follow up	Intervenção	Controle	Desfechos
McMurray 2014	Reino Unido	ECR/ Fase 3	8399	63.8±11.5	IC/ FE Reduzida	27 meses	LCZ696	Enalapril	Óbito por causas cardiovasculares / Eventos adversos
Solomon 2012	EUA	ECR/ Fase 2	266	71.0±9.15	IC/ FE Preservada	36 semanas	LCZ696	Valsartan	Mudança no NTproBNP/ Declínio da função renal (variável contínua)/ Eventos adversos

4.1. Eficácia

Não foi possível realizar metanálise para os desfechos de óbito por causas cardiovasculares ou diminuição do marcador NT-proBNP, pois os ensaios clínicos selecionados não avaliaram os mesmos desfechos. McMurray et al. (2014), estudaram 8399 pacientes, apresentando IC de fração reduzida, os quais foram randomizados em dois grupos, por um tempo médio de 27 meses: um grupo intervenção (LZC696) com 4187 pacientes e um grupo controle (Enalapril) com 4212 pacientes. Foi registrado óbito por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC (desfecho primário) em 914 participantes (21,8%) do grupo LCZ696 e 1117 participantes (26,5%) do grupo controle - enalapril (hazard ratio 0,80; IC 95%, 0,73 a 0,87; $p < 0,001$), sendo 558 (13,3%) mortes devido a causas cardiovasculares no grupo LCZ696 e 693 (16,5%) no grupo enalapril (hazard ratio 0,80; intervalo de confiança 95%, 0,71 a 0,89; $P < 0,001$).

Um total de 711 pacientes (17,0%) no grupo LCZ696 e 835 pacientes (19,8%) no grupo enalapril morreram (hazard ratio para morte por qualquer causa, 0,84; IC 95%, 0,76 a 0,93; $P < 0,001$). A mudança média da linha de base para o mês 8 no KCCQ score (Questionário de cardiomiopatia de Kansas City), não apresentou diferença entre os dois grupos. Foi observada uma redução de 2,99 pontos no grupo LCZ696 e uma redução de 4,63 pontos no grupo enalapril (diferença entre grupos 1,64 pontos, IC 95% 0,63 a 2,65; $P = 0,001$) e, desconsiderando as mortes, houve uma melhora no grupo intervenção e uma piora no grupo controle (0,95; 95% IC 0,31 até 1,59 $P = 0,004$).

Por outro lado, Solomon et al. (2012) avaliaram a redução no marcador de estresse ventricular NT-proBNP em uma amostra de 266 participantes (134 alocados no grupo de intervenção - LCZ696 *versus* 132 no grupo controle - valsartan). Quando comparada ao *baseline*, a redução do NT-proBNP foi significativamente maior no grupo de intervenção na 12^a semana (LCZ696: de 783 pg/mL [95% IC 670–914] para 605 pg/mL [512–714]; *versus* valsartan: de 862 pg/mL [733–1012], para 835 pg/mL [710–981] (razão de risco 0,77, IC 95% 0,64-0,92, $p=0,005$). Apesar disso, em uma avaliação secundária na trigésima sexta semana, a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,20$).

Adicionalmente, foi notada diminuição do volume ($p= 0,003$) e dimensão ($p=0,034$) do átrio esquerdo após 36 semanas, em relação ao valsartan, apontando uma melhora do remodelamento dessa câmara cardíaca, sem, entretanto, outra diferença entre os grupos, em medidas ecocardiográficas. Na 36^a semana, a pressão arterial foi reduzida em 7,5 (15) / 5,1 (10,8) no grupo LCZ696 *versus* 1,5 (16) / 0,34 (11,5) no grupo valsartan ($p = 0 \cdot 006$ para sistólica e $p = 0 \cdot 001$ para diferenças de pressão arterial diastólica). A melhoria da classe da NYHA na 12^a semana não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,11$), mas foi observado uma melhora na classe NYHA na 36^a semana no grupo LCZ696 em comparação com o grupo valsartan ($p = 0,05$). A avaliação clínica após 12 semanas ($p = 0,19$) e 36 semanas ($p = 0,17$) de tratamento não diferiu significativamente entre os grupos. Não houve diferença no escore KCCQ entre os grupos de tratamento em qualquer ponto do tempo. Foi relatado nesse estudo apenas uma morte no grupo intervenção e duas no grupo controle após 36 semanas.

4.2. Segurança

Verificou-se número significativamente maior de pacientes com hipotensão no grupo intervenção (19%) que no grupo controle (14%), enquanto ocorreram mais casos de disfunção cardíaca e hipercalemia no grupo controle, também com significância estatística. Angioedema ocorreu em apenas 20 pacientes no grupo intervenção e 10 pacientes no grupo controle, sendo 3 deles hospitalizados no grupo intervenção e 1 no grupo controle, porém sem comprometimento de via aérea. Eventos adversos graves foram constatados em

maior quantidade no controle com IC abaixo de 1 e p de 0,0001. O quadro 2 registra com os principais resultados da análise de segurança.

Quadro 2: Principais resultados da análise de segurança.

Eventos adversos	Intervenção		Controle		RR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
	n/N	%	n/N	%		
Eventos adversos (geral)	3515/4336	81%	3614/4364	83%	0.98 (0.96-1.00)	0.04
Disfunção renal	475/4336	11%	551/4364	13%	0.86 (0.68-1.09)	0.22
Hipotensão	827/4336	19%	601/4364	14%	1.45 (1.31-1.61)	0.00001
Disfunção cardíaca	1322/4336	30%	1487/4364	34%	0.88 (0.81-0.96)	0.006
Hipercalemia	500/4336	12%	601/4364	14%	0.84 (0.75-0.94)	0.002
Declínio da função renal (quantidade de pessoas)	99/4336	2,2%	112/4364	3,5%	0.89 (0.68-1.16)	0.39
Eventos adversos graves	1959/4336	45%	2172/4364	50%	0.91 (0.87-0.95)	0.0001

4.3. Risco de viés

Os dados (método de randomização, ocultação da alocação, e cegamento de investigadores e pacientes) para avaliação do risco de viés foram bem expostos em Solomon (2012) e considerados de boa qualidade; classificados, então, como baixo risco. Entretanto, quanto ao registro seletivo de resultados foi constatado que o objetivo primário desse estudo foi situado apenas nas 12 semanas pós randomização, quando os resultados eram favoráveis ao novo medicamento, enquanto na 36ª semana pós randomização o resultado mostrava que a diferença entre os grupos não tinha relevância estatística. McMurray (2014), no entanto, não expôs as informações sobre método de randomização, ocultação da alocação, e cegamento de investigadores e pacientes, mas apresentou um bom registro de resultados. Abaixo, segue a figura 02, com o resumo do risco de parcialidade dos estudos incluídos.

Figura 2: Risco de parcialidade dos estudos incluídos

McMurray 2014	Solomon 2012		
			Baixo risco
			Risco indeterminado
			Alto risco
		Método de randomização	
		Ocultação da alocação	
		Cegamento (investigadores e pacientes)	
		Registro seletivo de resultados	

5. DISCUSSÃO

Até esta data, não foi encontrada na literatura uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que tenha avaliado a efetividade e segurança do LCZ696 em indivíduos com insuficiência cardíaca. Nessa revisão, analisamos os dois ensaios clínicos disponíveis na literatura, o PARAMOUNT que avaliou o LCZ696 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e o PARADIGM-HF que avaliou o LCZ696 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Obteve-se uma amostra total de 8700 pacientes (8399 no PARADIGM e 301 no PARAMOUNT), com média de 64 anos e apenas 23% mulheres. Como citado anteriormente, a efetividade não pôde ser comparada, pois os estudos não compararam o mesmo desfecho.

O estudo PARAMOUNT comparou os níveis do marcador NT-proBNP entre pacientes que usaram LCZ696 e Valsartan demonstrando que a diminuição foi maior no grupo de intervenção nas primeiras 12 semanas de observação pós randomização; porém, ao final do estudo, após 36 semanas, a diferença entre os grupos não era mais significativa. Além disso, houve uma maior redução nas pressões sistólica e diastólica no grupo intervenção, o que pode representar tanto uma melhora da pressão arterial sistêmica em pacientes hipertensos, quanto um aumento dos casos de hipotensão. Ocorreu decréscimo da dimensão e volume atriais esquerdos em ambos os grupos; no entanto, a queda registrada no grupo LCZ696 foi significativamente maior, se comparada ao grupo que

recebeu o valsartan o que pode representar melhora do remodelamento no grupo intervenção em relação ao controle. Contraditoriamente, foi apresentada superioridade na evolução da classe NYHA após 36 semanas ($p=0,05$), enquanto que, na avaliação clínica ou KCCQ score, que avalia qualidade de vida, não houve diferença entre os dois grupos.

O estudo PARADIGM-HF demonstrou que para pacientes com IC-FER menor que 35% a mortalidade global, a mortalidade cardiovascular específica e a hospitalização por insuficiência cardíaca foram estatisticamente superiores no grupo que fez uso de enalapril, corroborando sua tese inicial de que a substituição dessa terapia consagrada, pelo LCZ696, poderia ser vantajosa. Quanto à evolução clínica e qualidade de vida dos pacientes foi usado o score KCCQ que demonstrou uma redução média de 2,99 pontos no grupo intervenção e uma redução de 4,63 pontos no grupo enalapril, revelando um declínio da qualidade de vida dos pacientes (menor no grupo que recebeu o LCZ696 em relação ao enalapril). Em oposição ao estudo PARAMOUNT, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos no oitavo mês.

Quanto à segurança, a análise dos principais eventos adversos evidenciou que esses são consideráveis nos dois grupos (81% no grupo intervenção e 83% no grupo controle), porém ainda em quantidade menor e menos graves no grupo de pacientes que fizeram uso do LCZ696 em relação aos grupos controles de medicamentos já legitimados (Valsartan e Enalapril). Ainda que o número de casos de hipotensão tenham sido significativamente maiores nos grupos de intervenção, o número de disfunção renal, hipercalemia, e outros eventos adversos graves foram maiores nos grupos controles, sendo assim o LCZ696 se mostrou relativamente seguro.

O LCZ696, ao contrário de outro medicamento semelhante, o Omepralat, que consiste em um inibidor da neprilisina mais inibidor da enzima conversora de angiotensina, não causou nem um número significativo de angioedema nem angiodemas que necessitaram controle de via aérea avançada como aconteceu no Ensaio Clínico OCTAVE⁴¹. Isso ocorre, provavelmente, porque o LCZ696 não leva ao acúmulo tão importante de bradicinina, efeito secundário do Omepralat tanto à inibição da neprilisina quanto à inibição da ECA e endopeptidase⁴². O resultado da diminuição da pressão foi compatível com outro estudo que avaliou o uso dessa medicação (LCZ696) para pacientes hipertensos versus valsartana

no grupo controle, mostrando-se também relativamente seguro para esses pacientes⁴³.

Recentemente, em 08/05/2017, a Anvisa liberou sua comercialização no Brasil para o tratamento da ICFER NYHA classe II-IV e, hoje, esse medicamento já se encontra disponível em farmácias; porém, o custo de tratamento é expressivamente elevado em comparação com o tratamento tradicional, inviabilizando os possíveis benefícios para a grande parcela da população.

A limitação para proceder a essa revisão sistemática deveu-se à ausência de concordância nos dados finais coletados de cada ensaio clínico. O PARAMOUNT coletou o marcador no início e no final do trial enquanto o PARADIGM apenas coletou no início; o PARAMOUNT não avaliou mortalidade geral ou por causas cardiovasculares, enquanto o outro ensaio o fez. Também houve dificuldade para encontrar informações relevantes ao estudo ou que poderiam se tornar, por exemplo, os dados completos do KCCQ do PARAMOUNT ou o modelo de randomização empregado no PARADIGM ou método utilizado para o cegamento do resultado da randomização, tanto para os pacientes quanto para os pesquisadores e avaliadores do resultado. Porém, o principal empecilho foi a escassez de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura que avaliassem o LCZ696 na insuficiência cardíaca, inviabilizando, assim, o desenvolvimento de metanálises da efetividade e outros fins.

6. CONCLUSÃO

O LCZ696 se mostrou relativamente seguro, porém não se mostrou benéfico, a princípio, no tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não obtendo diferença significativa na redução do marcador de estresse de ventrículo esquerdo NT-proBNP em relação ao Valsartana, sugerindo uma eficácia similar. O LCZ696 se mostrou promissor como tratamento primário na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, superando o Enalapril, um bloqueador do receptor de angiotensina, em mortalidade cardiovascular e hospitalização. Porém esse resultado deve ser refletido com cautela, posto que foi apenas um estudo (PARADIGM) que avaliou essa situação, e mesmo que a amostra seja significativa o mesmo corre risco de viés ou conflito de interesses, já que faltam informações do seu design e houve patrocínio, consultoria, assistência na elaboração da configuração, bem como a

e participação de funcionários da empresa farmacêutica Novartis na elaboração do artigo, a qual é responsável pela produção desse medicamento. Seriam necessários, portanto, novos ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e com menos conflito de interesses para um melhor nível de qualidade de evidência.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(1):1-20.
2. Ross JS, Chen J, Lin Z, Bueno H, Curtis JP, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalizations. *Circ Heart Fail.* 2010; 3(1): 97–103.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129(3): e28-e292.
4. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8(1): 30-41.
5. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 171(3): 368-76.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, et al. Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327.
7. Mesquita ET, Jorge AJL, Junior CVS, Cassino JPP. Systems biology applied to heart failure with normal ejection fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102(5): 510-7.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 108. August 2010.
9. Katz AM. Definition, historical aspects. In: Katz AM, Konstam MA, editors. *Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management.* 2nd. ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
10. Schwartz PJ, La Rovere MT, De Ferrari GM, Mann DL. Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2015; 8(3): 619-28.
11. Buglioni A, Burnett Jr JC. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure. Circulating hormones: biomarkers or mediators. *Clin Chim Acta.* 2015; 443: 3-8.
12. Daniels LB, Maise AS. Natriuretic Peptides. *JACC.* 2007; 50(25): 2357-2368.
13. Song KS, Nimse SB, Sonawane MD, Warkad SD, Kim T. Ultra-Sensitive NT-proBNP Quantification for Early Detection of Risk Factors Leading to Heart Failure. *Sensors (Basel).* 2017; 17(9): 2116.

14. Park CS, Park JJ, Oh Y, Yoon CH, Choi DJ, et al. Relation of renal function with left ventricular systolic function and NT-proBNP level and its prognostic implication in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry. *Korean Circ J.* 2017; 47(5): 727–741.
15. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2): 1186-94.
16. Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(5): 538-40.
17. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012; 33(14): 1787-847.
18. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013; 113(6): 646-59.
19. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(3): e002744.
20. NIHR HSC. LCZ696 para a insuficiência cardíaca crónica - primeira linha. Birmingham: NIHR Horizon Centro de digitalização (NIHR CSS). Horizon Scanning Review. 2013.
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2016. (SIGN publication no. 147). [March 2016]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
22. Reed BN, Sueta CA. A practical guide for the treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11(1): 23–32.
23. Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. Executive summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010; 16(6): 475–539.
24. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D’Ascenzo F, Castagno D, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f55.
25. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2015; 10 (1): 49-55.
26. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, 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(9): 1062-73.

27. Jessup M. Neprilysin inhibition - A novel therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1062-1064.

28. AT Owens, SC Brozena, M Jessup. New management strategies in heart failure. *Circ Res.* 2016; 118(3): 480-95.

29. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypert.* 2004; 44(6): 913-8.

30. Willsa B, Prada LP, Rincón A, Buitrago AF. Inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI): una alternativa en los pacientes con falla cardiaca. *Rev Col Cardiol* 2016; 23: 120-7.

31. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012; 9(4): e131–e139.

32. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circul.* 2015; 131(1): 54-61.

33. Judge P, Haynes R, Landray MJ, Baigent C. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(5): 738-43.

34. European Medicines Agency. New medicine to treat heart failure recommended for approval. Entresto brings a new mechanism of action to the treatment of heart failure. 2015.

35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLOS Med.* 2009; 6(7): 1-28.

36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.

37. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928.

38. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002; 21(11): 1539-58.

39. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11): 993-1004.

40. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, 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(9851): 1387-95.

41. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, et al. Omapatrilat and

enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004; 17(2): 103-11.

42. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(5): 947-55.

43. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010; 375(9722): 1255-66.