

A EFICÁCIA DO LCZ696 PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

THE EFFECTIVENESS OF LCZ696 IN CARDIOVASCULAR DISCHARGES IN PATIENTS WITH CARDIAC INSUFFICIENCY

Ítalo F. B. Barreto³, Carlos P. Nunes⁴

Descritores: Sacubitril – Valsartana; Neprilisin; PARADIGM-HF;
Keywords: Sacubitril - Valsartan; Neprilysin; PARADIGM-HF;

RESUMO

Introdução: A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela dificuldade da bomba cardíaca de ejetar sangue para o sistema circulatório e pode ser ocasionada por danos estruturais ou funcionais, e pode se manifestar através de sinais e sintomas como dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores, hepatomegalia, taquicardia, estase jugular e sopros cardíacos. **Objetivo:** Ampliar o conhecimento sobre os benefícios da associação do Sacubitril + Valsartana no tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Métodos:** Foram pesquisados artigos no site do The New England Journal of Medicine, PubMed, JAMA e SCIELO através dos descritores: Sacubitril – Valsartana; Neprilisin; PARADIGM-HF. Foram encontrados um total de 66 resultados, dos quais foram selecionados 10 artigos. **Discussão:** Apesar do nome sugerir uma combinação de medicamentos, na verdade trata-se de um composto supramolecular e tem aberto uma nova perspectiva no tratamento da IC crônica. Esta nova medicação age como um inibidor neutro da endopeptidase e, com isso, responsável por efeitos vasodilatadores e diuréticos adicionais. A provável melhora dos desfechos clínicos pós-alta está relacionada ao benefício da inibição da Neprilisin sobre o antagonismo do sistema renina-angiotensina, no entanto, ainda são mecanismos fisiopatológicos incertos. **Conclusão:** Os melhores desfechos cardiovasculares para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida a partir do uso do Sacubitril + Valsartana (LCZ696) em comparação com Enalapril foram verificados pelo menor número de eventos adversos graves. A hipercalemia, a tosse e a disfunção renal tiveram menor incidência nos pacientes em uso do LCZ696, apesar de que, em relação a angioedema não houve diferenças significativas entre os grupos.

ABSTRACT

³ Estudante do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

⁴ Professor do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO

Introduction: Heart Failure (HF) is a clinical syndrome characterized by the difficulty of the cardiac pump to eject blood into the circulatory system and can be caused by structural or functional damage and can manifest itself through signs and symptoms such as dyspnea, orthopnea, edema of lower limbs, hepatomegaly, tachycardia, jugular stasis and heart murmurs. **Objective:** To increase the knowledge about the benefits of the combination of Sacubitril + Valsartan in the treatment of Heart Failure. **Methods:** Articles were searched on the website of The New England Journal of Medicine, PubMed, JAMA and SCIELO through the descriptors: Sacubitril - Valsartan; Neprilysin; PARADIGM-HF. We found 66 results, of which 10 articles were selected. **Discussion:** Although the name suggests a combination of drugs, it is actually a supramolecular compound and has opened a new perspective in the treatment of chronic HF. This new medication acts as a neutral inhibitor of the endopeptidase and, as such, is responsible for additional vasodilatory and diuretic effects. The likely improvement in post-discharge clinical outcomes is related to the benefit of inhibiting Neprilysin over renin-angiotensin system antagonism, however, they are still uncertain pathophysiological mechanisms. **Conclusion:** The best cardiovascular outcomes for patients with heart failure with reduced ejection fraction from the use of Sacubitril + Valsartan (LCZ696) compared to Enalapril were verified by the lower number of serious adverse events. Hyperkalemia, cough and renal dysfunction had a lower incidence in patients taking LCZ696, although in relation to angioedema there were no significant differences between the groups.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela dificuldade da bomba cardíaca de ejetar sangue para o sistema circulatório e pode ser ocasionada por danos estruturais ou funcionais.¹

Trata-se de uma patologia bastante prevalente na população e está diretamente atrelada a comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronariana, diabetes melitus, obesidade, síndrome metabólica, valvopatias, doença de chagas, uso de medicações citotóxicas e histórico familiar.¹ No Brasil e nos países desenvolvidos a hospitalização por doenças cardiovasculares tem como causa principal a IC, associando-se a elevada morbi-mortalidade.²

A IC pode se manifestar através de sinais e sintomas como dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores, hepatomegalia, taquicardia, estase jugular e sopros cardíacos.¹ O tratamento da IC pode ser dividido em dois grandes pilares: o tratamento dos sintomas e o tratamento que se pauta na interrupção do remodelamento cardíaco.¹ Assim, existem diversas classes

farmacológicas que agem impedindo a progressão do remodelamento cardíaco, entre elas os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), beta bloqueadores (BB), bloqueadores dos receptores de aldosterona (BRA).¹

O remodelamento cardíaco se dá através mudanças celulares, moleculares e intersticiais, somado a isso alguns potenciais fatores como estresse oxidativo, morte celular, metabolismo energético estão envolvidos nesse processo.³ Tais alterações se manifestam clinicamente por alterações no tamanho, na massa, na forma e na função do coração.³

Em um contexto de inovação surge com muito entusiasmo um novo medicamento bastante promissor aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) através da sustentação científica obtida pelo ensaio clínico randomizado PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure), no qual foi comparado a nova droga com enalapril.⁴

OBJETIVO

Agregar informações sobre os mais recentes estudos na área, a fim de ampliar o conhecimento sobre os benefícios da associação do Sacubitril + Valsartana no tratamento da Insuficiência Cardíaca.

METÓDOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica através da busca de artigos e revisões de literatura sobre do tema. As bases de dados pesquisadas foram: New England Journal of Medicine PubMed, SCIELO e JAMA. Foram selecionados artigos em português e inglês do período de 2014-2018. A partir dos descritores: Sacubitril – Valsartana, Neprilisina e PARADIGM-HF foram encontrados 66 títulos dos quais 10 foram selecionados de acordo com o grau de informação, relevância estatística e contemplação do assunto na sua totalidade.

DISCUSSÃO

O Sacubitril + Valsartana (LCZ696) é um complexo formado pelo inibidor de Neprilisina (Sacubitril) e por um inibidor do receptor de angiotensina (Valsartana).⁵ Sabe-se que a inibição neuro-hormonal é um elemento central no tratamento da IC e, apesar do nome sugerir uma combinação de medicamentos, na verdade trata-se de um composto supramolecular e tem aberto um nova perspectiva no tratamento da IC crônica.⁵ Esta nova medicação age como um inibidor neutro da endopeptidase, diminuindo a degradação de peptídeos natriuréticos atriais e pode ter efeitos vasodilatadores e diuréticos adicionais.⁶ Com a Neprilisina inibida, há uma redução da

ativação simpática neuro-humoral, redução da fibrose miocárdica com diminuição da retenção de sódio e da resistência vascular periférica.² (Figura 1).

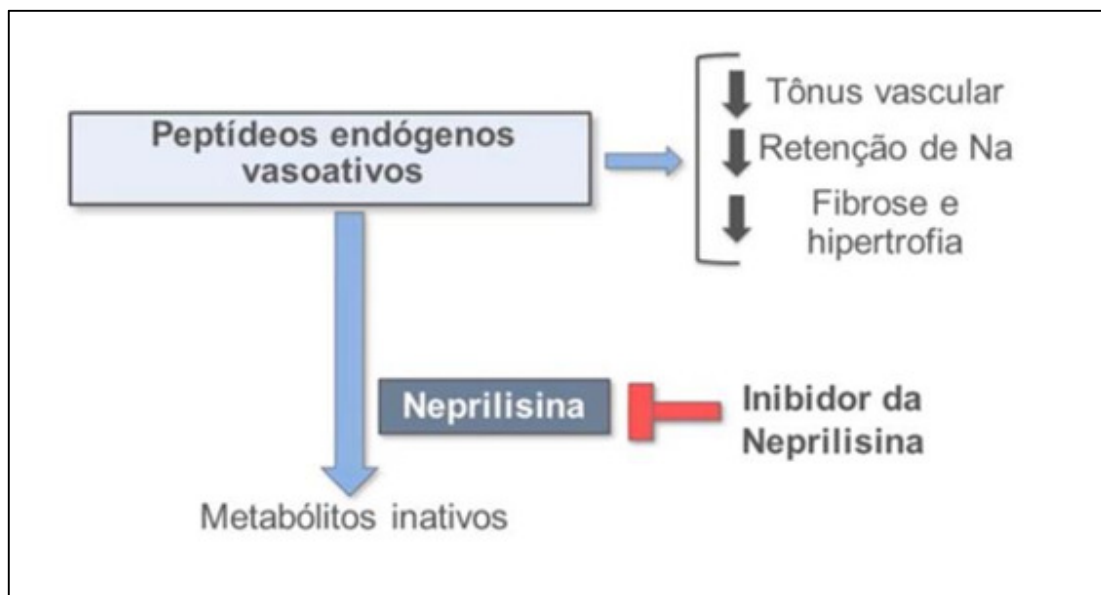


Figura 1: Ação da Neprilisina e do seu inibidor. Referência: 07

Em setembro de 2014 foi publicado no The New England Journal of Medicine um grande estudo que avaliou a eficácia da droga LCZ696 (Valsartana + Sacubitril) em comparação com IECA nos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular reduzida^{2,7}. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, prospectivo, duplo-cego, controlado e todas as análises foram feitas através do princípio de intenção de tratamento.^{2,7} O tempo de seguimento dos pacientes foi de aproximadamente 27 meses.^{2,7} Para inclusão no estudo foram usados como critérios idade maior que 18 anos, classe funcional NYHA II, III ou IV, fração de ejeção ventricular <35%, BNP > 150 ou NT-proBNP > 600pg/ml ou BNP > 100pg/ml sem hospitalização por IC há meses de 12 meses e uso de BB estável e uso de IECA ou BRA correspondente a, no mínimo, 10mg/dia de Enalapril.^{2,7} Para critérios de exclusão foram usados hipotensão sintomática, PAS < 100mmHG no levantamento ou < 95mmHg na randomização, clearance de creatinina < 30ml/min ou redução > 35% até a randomização, potássio > 5,2mmol/l, antecedente de angioedema ou efeito colateral grave com IECA/BRA.^{2,7} Inicialmente o estudo passou por um período de pré randomização no qual todos os pacientes fizeram um teste terapêutico inicial com uso por um mês de terapia com cada uma das drogas e aqueles que apresentaram efeitos colaterais graves foram descartados do estudo.^{2,7} O grupo Enalapril fez uso da medicação 10mg 2x/dia, já o grupo LCZ696 fez uso da Valsartana 160mg + Sacubitril 200g 2x/dia.^{2,7} Foi recrutado um total de 8442 pacientes e excluídos 2079 pacientes na fase de

pré randomização.^{2,7} O estudo PARADIGM-HF foi interrompido precocemente devido a importante redução da mortalidade com o uso da nova medicação.^{2,7}

A conclusão do estudo foi que o uso de Valsartana + Sacubitril foi superior ao uso de Enalapril avaliando-se tanto os desfechos primários (morte cardiovascular ou primeira hospitalização por descompensação de insuficiência cardíaca) e no desfecho secundário (morte por qualquer causa, mudança em oito meses no questionário *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) sobre sintomas relativos a insuficiência cardíaca, episódio de fibrilação atrial e declínio da função renal).^{2,7}

No estudo PARADIGM-HF foi analisado como parte dos desfechos primários a internação por descompensação da IC.² As hospitalizações recorrentes são responsáveis pelos elevados custos além de ser importante fator de piora do prognóstico do paciente.² A comparação entre os pacientes em uso de enalapril e uso LCZ696 mostrou que o uso da Valsartana + Sacubitril reduziu o número de necessidade de internação por descompensação da insuficiência cardíaca, assim como reinternação por qualquer outro motivo em 30 dias.² (Figura 2 e 3).

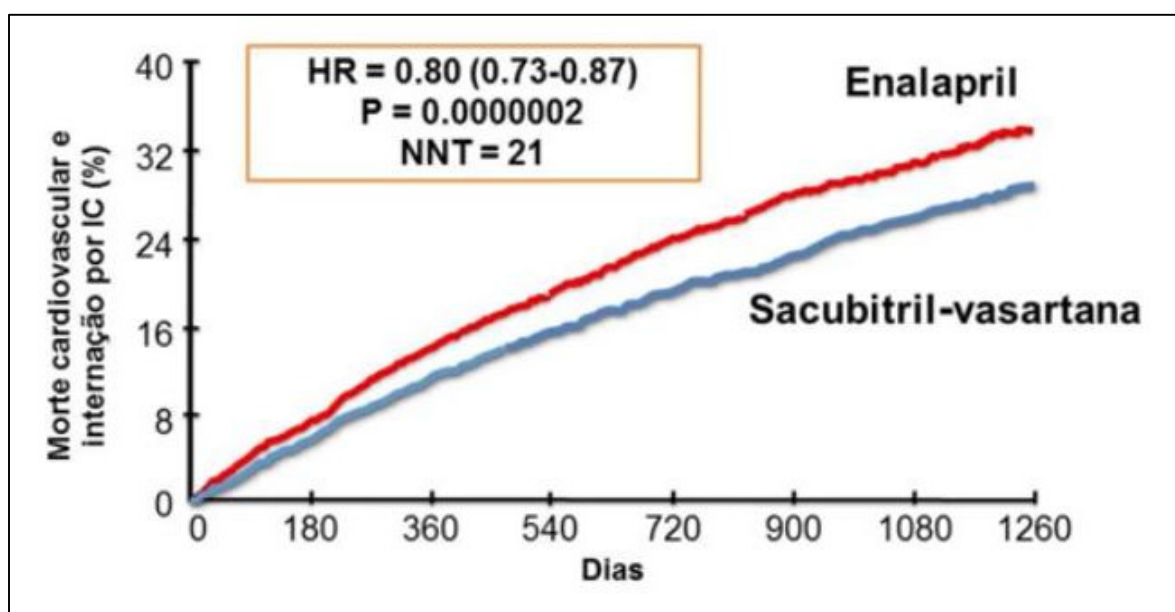


Figura 2: Comparação entre o grupo que recebeu Enalapril e o grupo que recebeu o LCZ696. Referência: 07

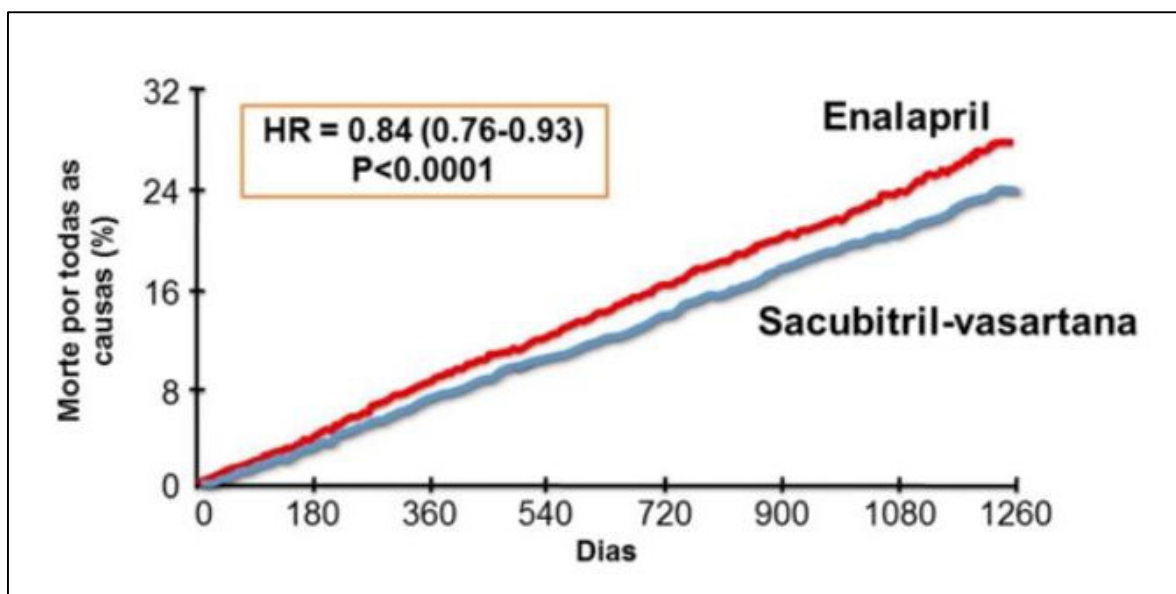


Figura 3: Comparação de “Morte por todas as causas” entre o grupo que recebeu Enalapril e o grupo que recebeu o LCZ696.

Referência: 07

A provável melhora dos desfechos clínicos pós-alta está relacionada ao benefício da inibição da Neprilisina sobre o antagonismo do sistema renina-angiotensina, no entanto, ainda são mecanismos fisiopatológicos incertos.⁸

O estudo PARADIGM-HF teve como foco pacientes com Insuficiência Cardíaca de ejeção reduzida.⁷ A insuficiência cardíaca pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção através da realização de eco-doppler.^{6,9} Em 50% dos casos temos Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada, sendo uma patologia associada a mulheres idosas, obesidade, hipertensão, diabetes, fibrilação atrial e doença renal crônica.^{6,9} Diferentemente da Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, na qual já se tem evidências da melhora prognóstica com o bloqueio neuro-hormonal e suas ações na interrupção do remodelamento cardíaco, a Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) permanece ainda empírico.⁶ Sabe-se que existe uma diferença na resposta terapêutica e possivelmente possuem mecanismos de remodelamento diferenciados, logo, tratam-se de patologias diferentes.⁶ Nesse contexto, em 2012 foi apresentado o estudo PARAMOUNT que avaliou os benefícios da LCZ696 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.⁶ Foi um estudo randomizado com grupo controle, multicêntrico e duplo cego, que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional de NYHA II e III, com fração de ejeção >45% e NT-proBNP >400pg/ml.⁶ Os pacientes randomizados foram divididos em dois grupos, sendo que o grupo controle fez uso de Valsartana.⁶ Foi um estudo realizado durante 36 semanas e o desfecho primário foi a diminuição no NT-proBNP em 12 semanas.⁶ Foram selecionados um total de 266

pacientes e concluiu-se que após 12 semanas o grupo que fez uso da LCZ696 teve uma redução significativamente maior dos níveis de NT-proBNP, houve também uma redução significativa da pressão arterial sistêmica.⁶ Apesar dos resultados promissores deve-se levar em consideração que se trata de um estudo muito pequeno, necessitando de ensaios clínicos maiores para melhor definir a eficácia desta droga para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.⁶

No presente momento está em andamento o ensaio PARAGON-HF que determinará se o uso de LCZ696 é superior ao uso dos bloqueadores do receptor de angiotensina isoladamente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada sintomática.¹⁰ Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, de grupo paralelo, controlado por eventos.¹⁰ A inclusão no estudo teve como critérios pacientes com IC FEp, classe funcional NYHA II-IV, peptídeos natriuréticos elevados, evidência de doença cardíaca estrutural.¹⁰ Houve um período de pré randomização com teste terapêutico inicial com intuito de garantir a tolerabilidade dos pacientes a ambos os fármacos.¹⁰ O desfecho primário vai incluir morte cardiovascular e hospitalizações ocasionadas por IC.¹⁰

CONCLUSÃO

O uso do Sacubitril + Valsartana em comparação com Enalapril contribui para uma melhora dos desfechos cardiovasculares para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, pois se apresentou um menor número de eventos adversos graves. A hipercalemia, a tosse e a disfunção renal tiveram menor incidência nos pacientes em uso de Sacubitril + Valsartana. No entanto, a hipotensão sintomática foi maior neste grupo. Com relação a angioedema não houve diferenças significativas quando comparados os dois grupos. Já o uso do LCZ696 em pacientes com IC FEp apesar de se mostrar promissor ainda é questionável devido a falta de ensaios clínicos com grandes amostras de pacientes, entretanto, no presente momento o estudo PARAGON-HF está em andamento com o objetivo de testar a eficácia do fármaco para tais pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Santos I de S, Bittencourt MS. Insuficiência cardíaca. Rev Med (São Paulo). 2008 out.-dez.;87(4):224-31.
2. Barcelar A, Giraldez RRCV. PARADIGM-HF: Nova medicação (LCZ696) é superior ao enalapril na redução de mortalidade em pacientes com Insuficiência Cardíaca. European Society Cardiology, 2014.

3. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, SP – Brasil
4. Correia LCL, Rassi Jr A. PARADIGM-HF: a Paradigm Shift in Heart Failure Treatment?. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
5. Carvalho RF. Sacubitril-valsartan in the real world: From theory to clinical practice. Revista Portuguesa de Cardiologia. Vol. 37. Núm. 6. Junho 2018. páginas 457-548
6. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Dgfor the Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators.
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004
8. Desai AS, Claggett BL, Packer M , Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Victor Shi, et al. Influência do Sacubitril / Valsartan (LCZ696) na Readmissão de 30 Dias após Insuficiência Cardíaca Hospitalização
9. Mesquita ET, Jorge AJL, Souza Junior CV, Cassino JPP. Biologia de Sistemas Aplicada à Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal. Arq. Bras. Cardiol. 2014, vol.102, n.5, pp.510-517.
10. Salomão SD, Rizkala A, Gongo J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Inibição da Neprilisina do Receptor de Angiotensina na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Fundamentação e Projeto do Teste PARAGON-HF