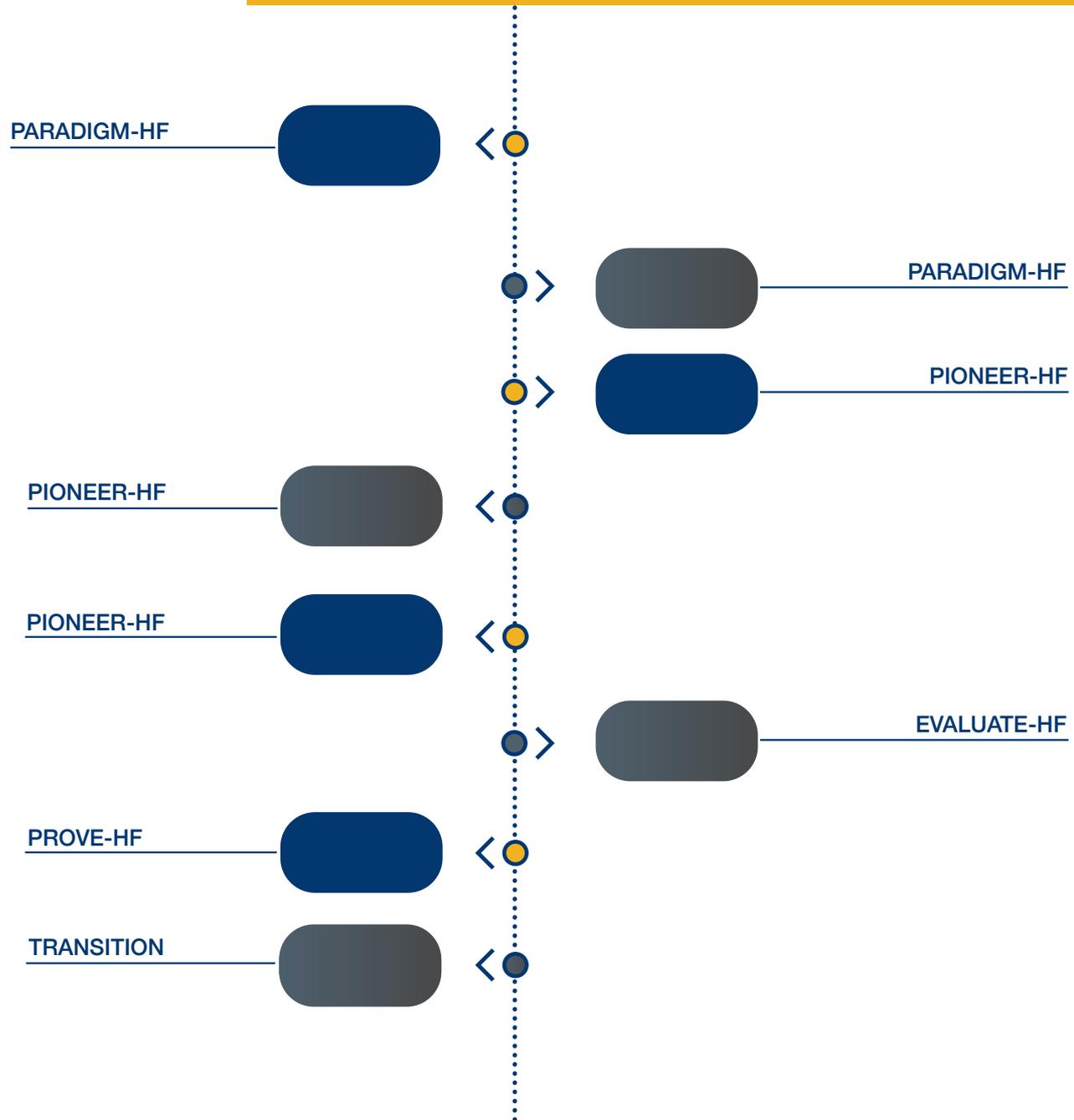


EVIDÊNCIAS SÓLIDAS DA EFICÁCIA DO SACUBITRIL/  
VALSARTANA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA



# ESTUDO PARADIGM-HF (IC crônica – redução de desfechos clínicos)

*Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure*

**TÍTULO TRADUZIDO:** Inibição da angiotensina-neprilina versus enalapril na insuficiência cardíaca

**AUTORES:** McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees.

**FONTE:** N Engl J Med. 2014;371(11)993-1004.

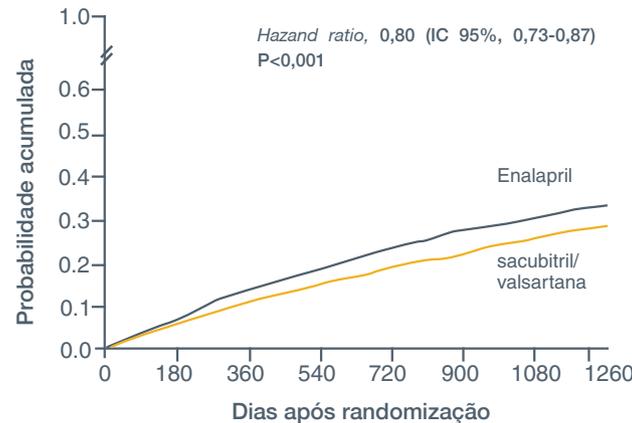
Este é um estudo importante, multicêntrico, duplo-cego que randomizou 8.442 pacientes com insuficiência cardíaca (IC) classe II-IV e fração de ejeção do ventrículo esquerdo FE < 35% para receberem sacubitril/valsartana ou enalapril além da terapia otimizada.

O estudo foi interrompido precocemente, após 27 meses, por causa de benefício claro da combinação sacubitril/valsartana em comparação ao enalapril. O desfecho primário de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por IC foi reduzido em 20% no grupo “sacubitril/valsartana” em comparação ao grupo “enalapril” ( $p < 0,001$ ).

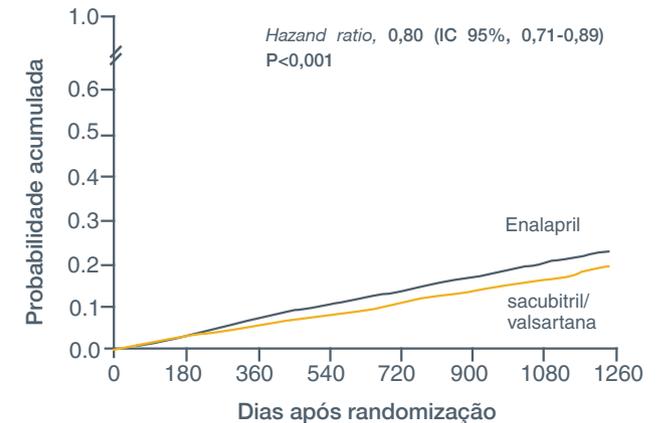
Houve também reduções de 16% de morte cardiovascular ( $p < 0,001$ ) e de 21% de hospitalização por IC ( $p < 0,001$ ) com sacubitril/valsartana vs. enalapril, além de diminuições de sintomas e limitação física pela IC ( $p = 0,001$ ).

Os autores concluíram que sacubitril/valsartana é superior ao enalapril na queda dos riscos de óbito e hospitalização por IC.

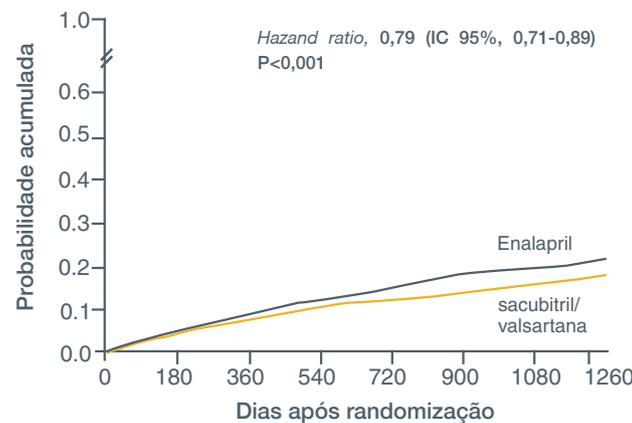
A- Desfecho primário



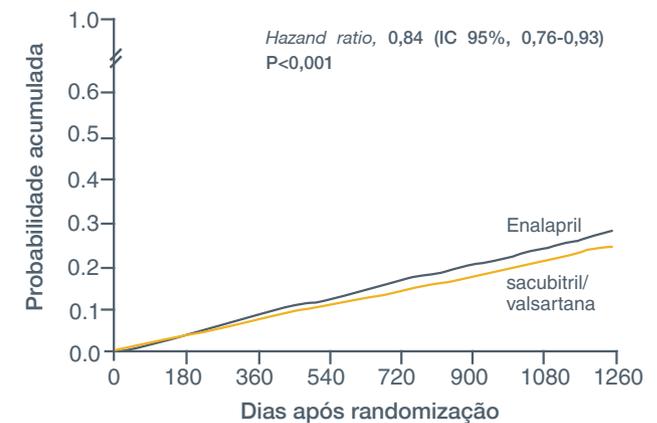
B- Morte cardiovascular



C- Hospitalização por insuficiência cardíaca



D- Morte por qualquer causa



# ESTUDO PARADIGM-HF (IC crônica – reinternações)

*Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization*

**TRADUÇÃO DO TÍTULO:** Influência de sacubitril/valsartana (LCZ696) em reinternações hospitalares em 30 dias após hospitalização por insuficiência cardíaca aguda

**AUTORES:** Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al; PARADIGM-HF Investigators.

**FONTE:** J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):241-8.

Os pacientes com insuficiência cardíaca (IC) que recebem alta após hospitalização por IC descompensada apresentam maior risco de reinternação nos primeiros 30 dias pós-alta.

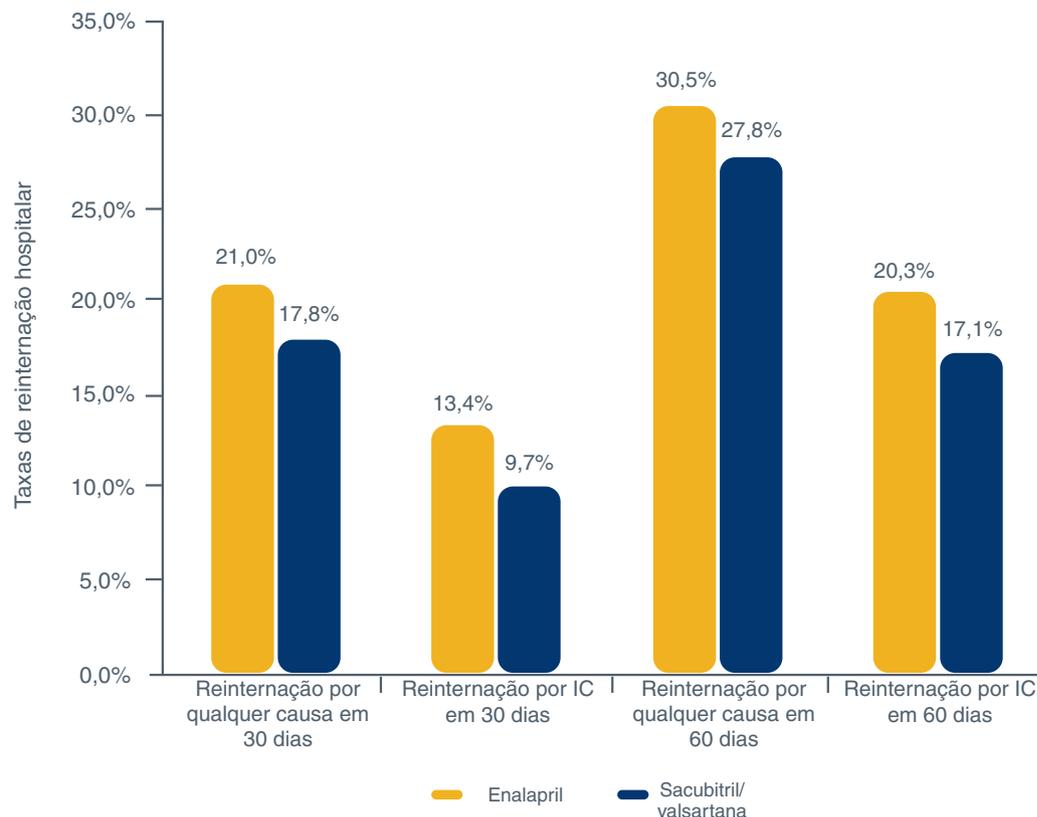
Essa subanálise do estudo PARADIGM-HF, que randomizou inicialmente 8.442 pacientes com insuficiência cardíaca (IC) classes II-IV e fração de ejeção do ventrículo esquerdo FE < 35% avaliou os indivíduos que tiveram hospitalização por IC durante o estudo.

Inicialmente, houve 1.076 (45,2%) hospitalizações por IC no grupo “sacubitril/valsartana” e 1.307 (54,8%) no grupo “enalapril”.

As taxas de reinternação por qualquer causa em 30 dias foram menores no grupo “sacubitril/valsartana” do que no grupo “enalapril” (17,8% vs. 21,0%; p = 0,031). Da mesma forma, os índices de reinternação por IC foram menores com sacubitril/valsartana vs. enalapril (9,7% vs. 13,4%; p = 0,006).

As taxas de reinternação por IC também foram menores com sacubitril/valsartana, em comparação ao enalapril, se consideradas re-hospitalizações até 60 dias depois da alta.

Os autores concluíram que o tratamento com sacubitril/valsartana diminui as taxas de reinternação hospitalar por qualquer causa e por IC após hospitalização por IC descompensada.



# ESTUDO PIONEER-HF (IC aguda - redução do NT-proBNP)

*Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure*

**TÍTULO TRADUZIDO:** Inibição da angiotensina-nepriilina na insuficiência cardíaca aguda descompensada

**AUTORES:** Velasquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al; PIONEER-HF Investigators.

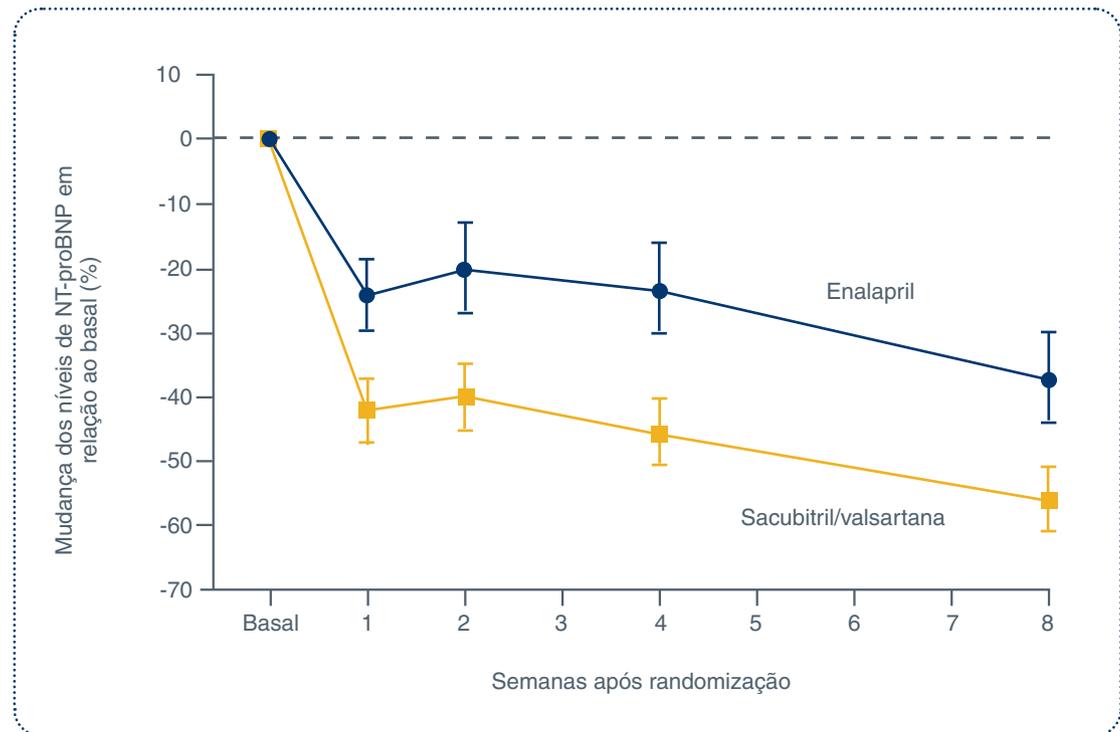
**FONTE:** N Engl J Med. 2019;380(6):539-48.

O estudo PIONEER-HF foi realizado para avaliar a eficácia e a segurança da combinação sacubitril/valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) aguda descompensada.

O PIONEER-HF foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com duração de oito semanas que incluiu 881 pacientes com IC sintomática, fração de ejeção do ventrículo esquerdo FE < 35% e NT-proBNP  $\geq$  1600 pg/ml ou BNP  $\geq$  400 pg/ml após estabilização clínica.

A redução do tempo médio das concentrações do NT-proBNP (desfecho primário) em comparação ao basal foi significativamente maior no grupo “sacubitril/valsartana” do que no grupo “enalapril” (redução de -46,7% vs. -25,3%;  $p < 0,001$ ). A diminuição maior com sacubitril/valsartana *versus* enalapril foi observada desde a primeira semana.

Os autores concluíram que em pacientes com IC de FE reduzida, hospitalizados por descompensação aguda, o início da terapia com sacubitril/valsartana se associa à maior redução do NT-proBNP do que a terapia com enalapril.



# ESTUDO PIONEER-HF (IC aguda - redução de desfechos clínicos)

*Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial*

**TÍTULO TRADUZIDO:** Desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada randomizados para sacubitril/valsartana ou enalapril no estudo PIONEER-HF

**AUTORES:** Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, et al.

**FONTE:** Circulation. 2019;139(19):2285-8.

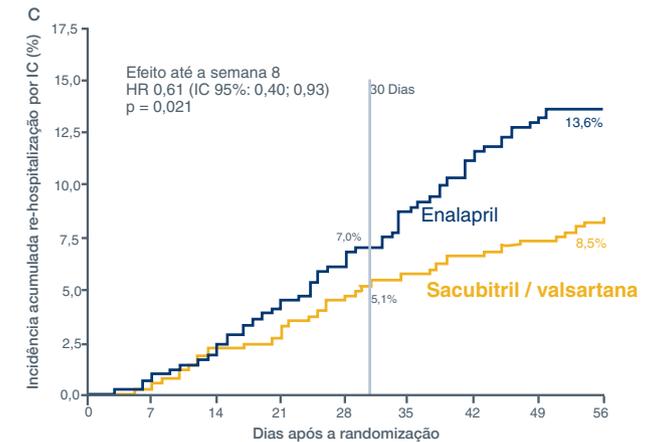
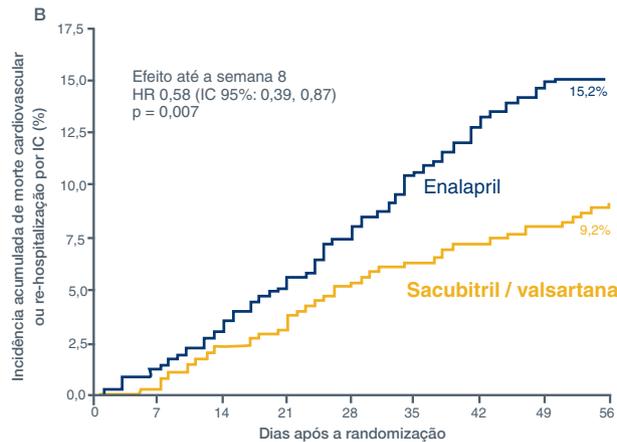
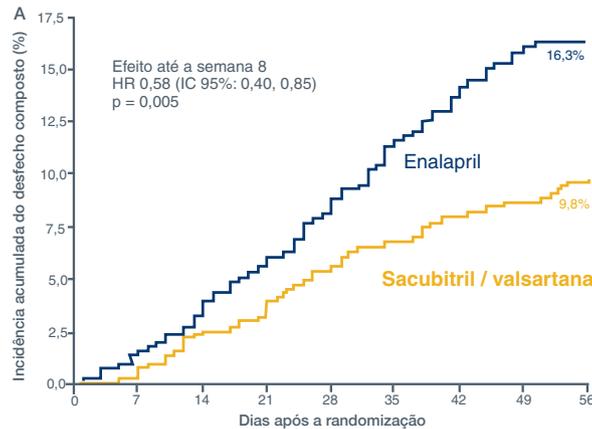
Em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca (IC) de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) reduzida, o uso de sacubitril/valsartana diminui as taxas de morte cardiovascular e hospitalização por IC.

O estudo PIONEER-HF avaliou a eficácia do sacubitril/valsartana *versus* enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. No presente artigo, é realizada análise do desfecho de morte cardiovascular ou re-hospitalização. Os resultados foram avaliados por um comitê “cego” para avaliação de eventos clínicos.

O PIONEER-HF foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com duração de oito semanas que incluiu 881 pacientes com IC sintomática, FE < 35% e NT-proBNP  $\geq$  1600 pg/ml ou BNP  $\geq$  400 pg/ml. Os pacientes foram incluídos em período maior ou igual a 24 horas e inferior a dez dias após a hospitalização, estando estáveis hemodinamicamente. O tempo mediano para inclusão foi de 68 horas.

O desfecho composto exploratório de morte por todas as causas, re-hospitalização por IC, implante de dispositivo de assistência ventricular ou indicação de transplante cardíaco foi 42% menor no grupo “sacubitril/valsartana” do que no grupo “enalapril” ( $p = 0,005$ ). Também foi de 42% a diminuição do risco de morte cardiovascular ou re-hospitalização por IC no grupo “sacubitril/valsartana” *versus* o “enalapril” ( $p = 0,007$ ).

Os autores concluíram que a combinação sacubitril/valsartana iniciada durante internação hospitalar por IC aguda diminui significativamente a morbidade e a mortalidade dos pacientes com IC e FE reduzida.



# ESTUDO PIONEER-HF (IC aguda – redução de biomarcadores)

*Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial*

**TÍTULO TRADUZIDO:** Biomarcadores cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada randomizados para sacubitril/valsartana ou enalapril no estudo PIONEER-HF

**AUTORES:** Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Prescott MF, Duffy CI, Gurmu Y, et al.

**FONTE:** Eur Heart J. 2019;40(40):3345-52.

Sabe-se que os níveis de troponina de alta sensibilidade (TNThs) e ST2 solúvel refletem o estresse miocárdico em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e que há produção de cGMP em resposta à ativação de receptores de peptídeos natriuréticos para reduções da pré- e da pós-carga cardíaca. O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto de sacubitril/valsartana sobre esses biomarcadores em pacientes com IC aguda descompensada e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) reduzida.

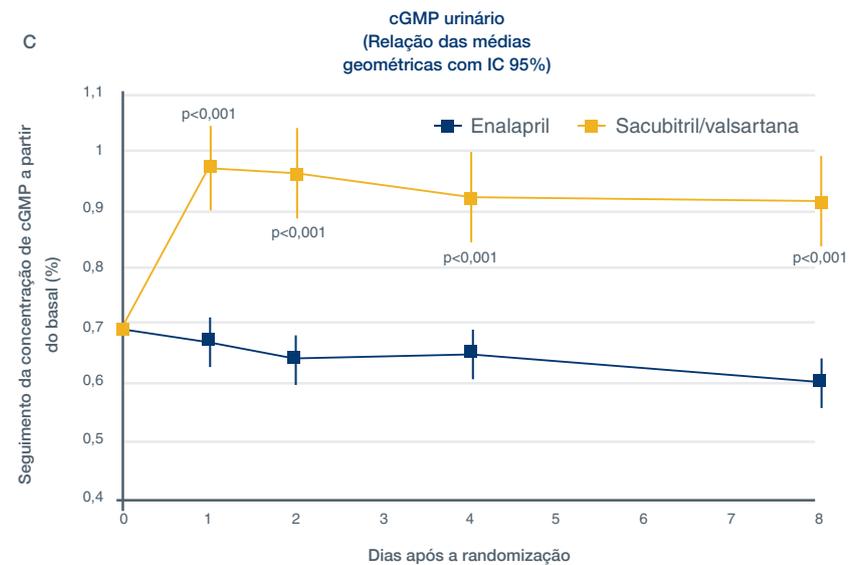
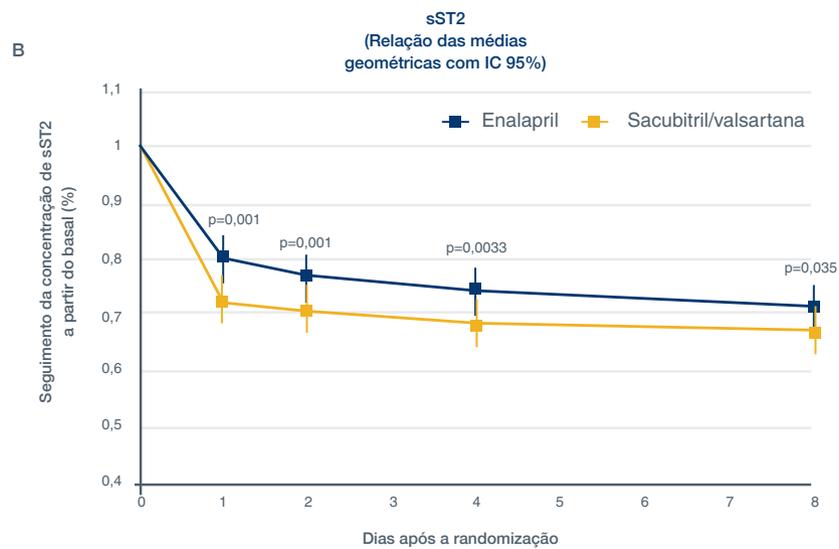
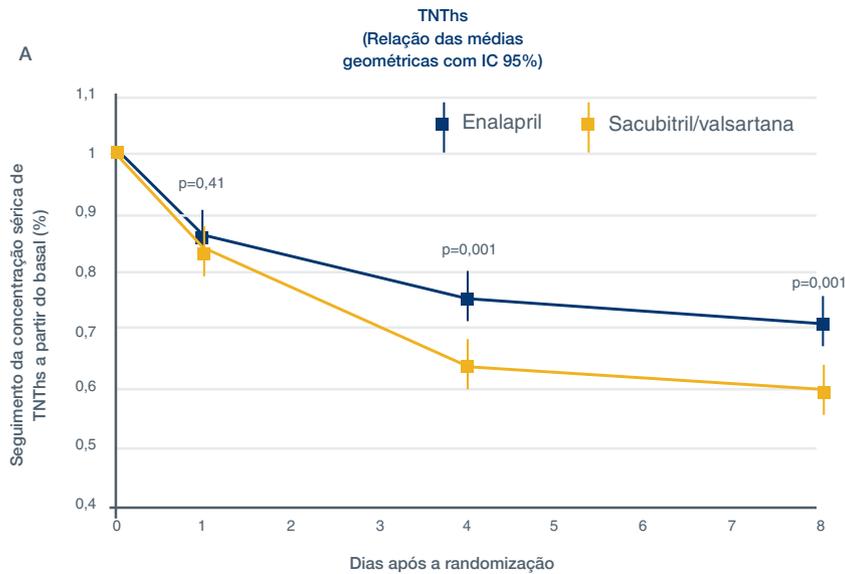
O PIONEER-HF foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com duração de oito semanas comparando sacubitril/valsartana e enalapril em pacientes com IC aguda após estabilização hemodinâmica.

Sacubitril/valsartana se associou às reduções significativamente maiores de TNThs (16% maior;  $p < 0,001$ ) e de ST2 (9% maior;  $p = 0,0033$ ) em comparação ao enalapril após quatro semanas de tratamento, com alteração sustentada após oito semanas. Os níveis urinários de cGMP aumentaram no grupo “sacubitril/valsartana” em comparação ao grupo “enalapril” ( $p < 0,001$ ) com uma semana, sendo a diferença mantida até oito semanas.

Uma análise multivariada mostrou que os níveis de TNThs e ST2 na primeira semana se associaram com desfechos subsequentes.

Os autores concluíram que os biomarcadores de estresse miocárdico estão elevados em pacientes com IC aguda e se relacionam aos desfechos, e que a combinação sacubitril/valsartana, em comparação ao enalapril, diminui a lesão miocárdica e o estresse hemodinâmico em avaliação por esses biomarcadores.

# ESTUDO PIONEER-HF (IC aguda – redução de biomarcadores)



# ESTUDO EVALUATE-HF (IC crônica - melhora do remodelamento cardíaco)

*Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical*

**TÍTULO TRADUZIDO:** Efeito do sacubitril/valsartana vs. enalapril sobre a rigidez aórtica em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida: um estudo clínico randomizado

**AUTORES:** Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al; EVALUATE-HF Investigators.

**FONTE:** JAMA. 2019;322(11):1-10.

Sabe-se que a combinação sacubitril/valsartana diminui a mortalidade cardiovascular e as taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), em comparação ao enalapril, em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida. Esses benefícios podem estar relacionados a efeitos hemodinâmicos e sobre o remodelamento cardíaco. O presente estudo foi realizado para determinar se sacubitril/valsartana melhora a rigidez aórtica e o remodelamento cardíaco nesses pacientes.

O EVALUATE-HF foi um estudo randomizado, duplo-cego, que incluiu 464 pacientes com IC e fração de ejeção  $\leq 40\%$ , os quais receberam sacubitril/valsartana ou enalapril.

Após 12 semanas, observou-se redução da impedância aórtica característica ( $Z_c$ ) (de 223,8 para 218,9  $\text{dinas} \times \text{s/cm}^5$ ), uma medida da rigidez aórtica (desfecho principal), no grupo “sacubitril/valsartana”, enquanto houve aumento no grupo “enalapril” (de 213,2 para 214,4  $\text{dinas} \times \text{s/cm}^5$ ), porém sem diferença estatística (diferença entre os tratamentos: -2,2;  $p = 0,78$ ).

Entre os desfechos secundários, observou-se redução mais significativa no grupo “sacubitril/valsartana”, em comparação ao grupo “enalapril”, nos seguintes itens:

- Volume do átrio esquerdo (de 30,4 para 28,2  $\text{ml/m}^2$  vs. de 29,8 para 30,5  $\text{ml/m}^2$ ; diferença entre os tratamentos de -2,8  $\text{ml/m}^2$ ;  $p < 0,001$ ).
- Volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado (diferença de tratamento de -2,0  $\text{ml/m}^2$ ;  $p = 0,02$ ).
- Volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado (diferença de tratamento de -1,6  $\text{ml/m}^2$ ;  $p = 0,045$ ).
- Relação E/e' (diferença de tratamento de -1,8;  $p = 0,001$ ).

Conclui-se que sacubitril/valsartana, em comparação ao enalapril, não se associou redução da rigidez aórtica, porém se relacionou à melhora mais acentuada de parâmetros ecocardiográficos associados ao remodelamento cardíaco.

# ESTUDO PROVE-HF (correlação do NT-proBNP com melhora do remodelamento cardíaco em pacientes tratados com sacubitril/valsartana)

*Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*

**TÍTULO TRADUZIDO:** Associação de mudança do peptídeo natriurético n-terminal tipo pro-b após início do tratamento com sacubitril/valsartana com mudanças estruturais e funcionais cardíacas em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida

**AUTORES:** Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al; PROVE-HF Investigators.

**FONTE:** JAMA. 2019;322(11):1-11.

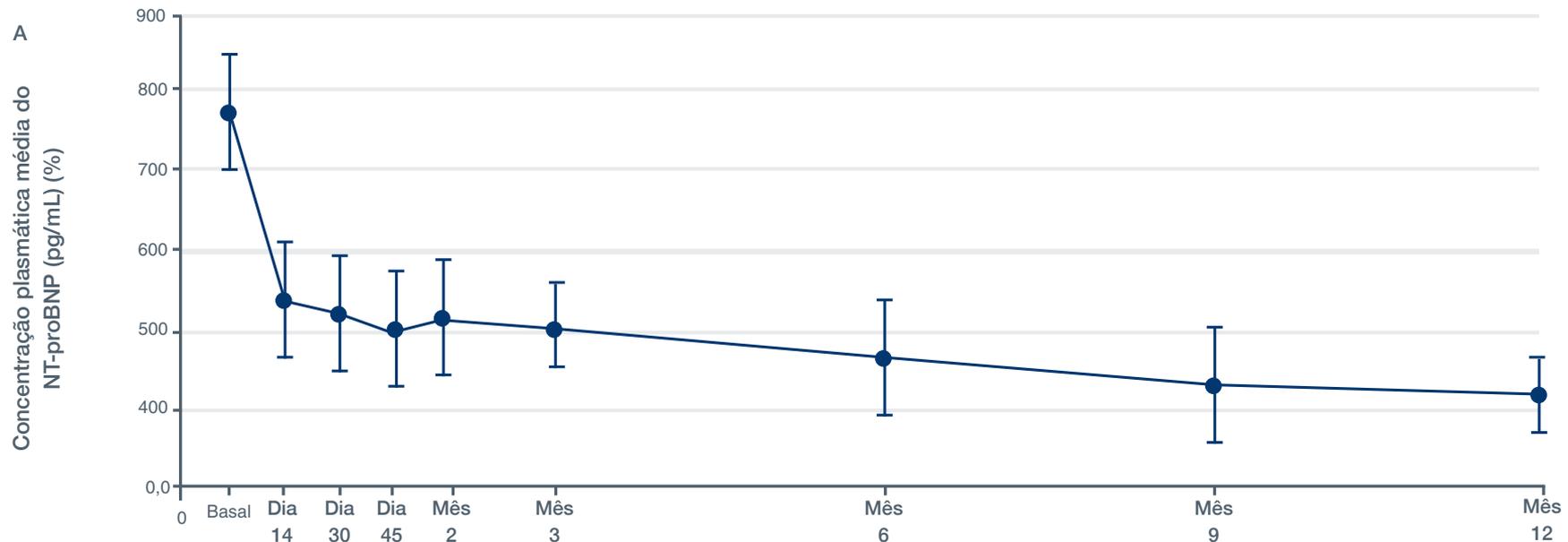
O tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e fração de ejeção reduzida (FER) com sacubitril/valsartana diminui os níveis de NT-proBNP. O presente estudo teve como objetivo avaliar se as alterações dos níveis de NT-proBNP se associam a mudanças de volumes e função cardíacas.

Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, prospectivo, com seguimento de 12 meses, que incluiu 794 pacientes com IC de FER.

Após 12 meses de tratamento, o NT-proBNP reduziu de 816 pg/ml para 455 pg/ml ( $p < 0,001$ ). As mudanças dos níveis de NT-proBNP se associaram com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) ( $r = -0,381$ ;  $p < 0,01$ ), os volumes diastólico ( $r = 0,320$ ;  $p < 0,001$ ) e sistólico ( $r = 0,405$ ;  $p < 0,001$ ) finais indexados do ventrículo esquerdo, o volume atrial esquerdo indexado ( $r = 0,263$ ;  $p < 0,001$ ) e a relação E/e' ( $r = 0,269$ ;  $p < 0,001$ ).

Observou-se também aumento significativo da FE de 28,2% para 37,8% ( $p < 0,001$ ) e reduções consideráveis dos volumes diastólico e sistólico finais indexados do ventrículo esquerdo ( $p < 0,001$ ), do volume atrial esquerdo indexado e da relação E/e'.

Os autores concluíram que, em pacientes com IC com FER, a redução do NT-proBNP com o tratamento com sacubitril/valsartana tem correção significativa com as melhoras dos volumes e função cardíacas, indicando remodelamento reverso, após 12 meses.



# ESTUDO TRANSITION (IC aguda após alta)

*Initiation of Sacubitril/Valsartan in Haemodynamically Stabilised Heart Failure Patients in Hospital or Early After Discharge: Primary Results of the Randomised TRANSITION Study*

**TRADUÇÃO DO TÍTULO:** Início de sacubitril/valsartana no hospital ou logo após a alta em pacientes com insuficiência cardíaca estabilizados hemodinamicamente: resultados primários do estudo randomizado TRANSITION

**AUTORES:** Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kopalava Z, et al; TRANSITION Investigators.

**FONTE:** Eur J Heart Fail. 2019;21(8):998-1007.

O TRANSITION foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, que avaliou o momento ideal para início de sacubitril/valsartana em pacientes estabilizados após insuficiência cardíaca (IC) aguda.

Foram incluídos 1.002 pacientes que iniciaram sacubitril/valsartana  $\geq$  12 horas antes da alta hospitalar ou de um a 14 dias após a alta. A dose inicial foi de 24/26mg ou 49/51mg, duas vezes ao dia, e sua titulação foi feita conforme a tolerabilidade.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes atingindo a dose-alvo de 97/103 mg, duas vezes ao dia, após dez semanas.

A mediana de tempo da primeira dose de sacubitril/valsartana, em relação ao dia da alta, foi de -1 no grupo “pré-alta” e +1 no grupo “pós-alta”. A proporção de pacientes que atingiram a dose-alvo foi semelhante nos dois grupos (45,4% vs. 50,7%).

As proporções de pacientes que atingiram e mantiveram por duas semanas ou mais até a semana dez (49/51 ou 97/103 mg, duas vezes ao dia) foram de 62,1% vs. 68,5% (RR: 0,91; IC 95%: 0,83 – 0,99). Com qualquer dose, esses índices foram de 86,0% vs. 89,6% (sem diferença estatística para este último).

Os autores concluíram que é factível iniciar sacubitril/valsartana no hospital ou logo depois da alta em pacientes com IC com FER estabilizados após evento de IC aguda, e metade dos indivíduos atingem a dose-alvo em dez semanas.

