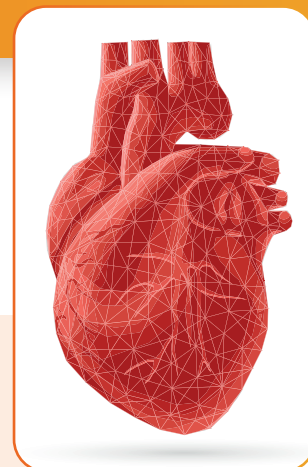


CASO CLÍNICO: Benefício de Entresto® vs. IECA desde o início¹⁻³



Dr. Andre Feldman – CRM-SP 115.903, RQE 41.821 (Cardiologia)

Médico Coordenador da Cardiologia dos Hospitais da Rede D'Or São Luiz – Regional São Paulo. Médico Cardiologista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (USP) e pelo IDPC. Professor Pleno de Pós-graduação em Cardiologia pela USP e pelo IDPC. Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).



Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) apresenta prevalência de aproximadamente 1% a 2% na população adulta,⁴ e essa proporção tem aumentado cerca de 23% na última década.⁵

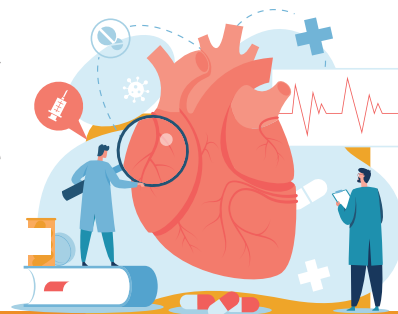
Ensaios clínicos sobre IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) relatam **taxa de mortalidade anual de 6%**, enquanto em grandes registros as taxas excedem 20% entre pacientes com hospitalização recente.⁶ **Os avanços recentes na terapia de pacientes com IC aumentaram a sobrevida dos pacientes de forma significativa.¹⁻³** Porém, pacientes com IC apresentam redução da capacidade de realizar suas atividades diárias mesmo em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores.^{7,8} A insuficiência cardíaca tem efeitos muito negativos na qualidade de vida e, para muitos pacientes, a manutenção ou melhoria da qualidade de vida é de igual ou maior importância do que a longevidade como objetivo geral do tratamento.⁹

O estudo PARADIGM-HF comparou o uso de sacubitril valsartana sódica hidratada com o de enalapril em 8.442 pacientes com ICFEr e, após uma mediana de acompanhamento de 27 meses, foi terminado precocemente por causa do enorme benefício de Entresto®.¹⁰ No momento do término do estudo, o desfecho primário (composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC) afetou 914 pacientes (21,8%) no grupo sacubitril valsartana sódica hidratada e 1.117 (26,5%) no grupo enalapril (*hazard ratio* [HR]: 0,80; intervalo de confiança de 95%: 0,73 a 0,87; $p < 0,001$). Um total de 711 pacientes (17,0%) recebendo sacubitril/valsartana e 835 pacientes (19,8%) recebendo enalapril foram a óbito (HR para mortalidade por todas as causas: 0,84; intervalo de confiança de 95%: 0,76 a 0,93; $p < 0,001$); desses pacientes, 558 (13,3%) e 693 (16,5%), respectivamente, foram a óbito por causas cardiovasculares (HR: 0,80; intervalo de confiança de 95%: 0,71 a 0,89; $p < 0,001$).¹⁰ **(Figura 1)**

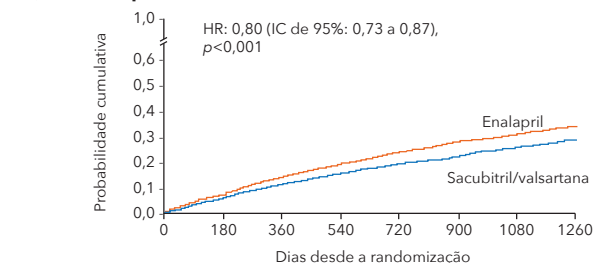
Relato de caso

Paciente do sexo masculino, de 62 anos de idade, portador de dislipidemia, obesidade e diabetes tipo 2, vem à consulta médica encaminhado por médico clínico devido a episódios de falta de ar aos médios esforços. Em anamnese, o paciente relata episódio de forte dor torácica num final de semana, cerca de um mês antes da consulta. Refere ainda que o episódio durou cerca de três horas e melhorou espontaneamente, e que, desde então, tem episódios de dispneia. Nega edema de membros, dor torácica e demais queixas. Também refere que fez *check-up* cardiológico há cerca de dois anos e que

o teste de esforço e o ecocardiograma estavam normais. O exame físico realizado no consultório não apresentou alteração respiratória, cardiovascular ou em outros sistemas. Ausência de estase jugular e de edema de membros. Pressão arterial: 115x70 mmHg; peso: 87 kg; índice de massa corporal (IMC): 27 kg/m². Frequências cardíaca (FC) e respiratória sem alterações. Uso prévio de: rosuvastatina 10 mg/dia e metformina 850 mg 2x/dia.

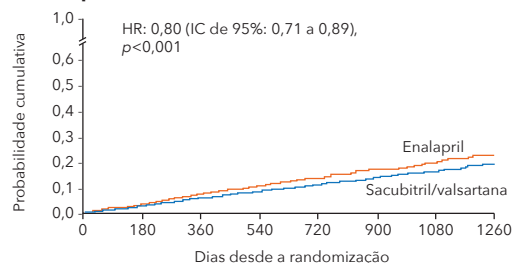


A) Desfecho primário



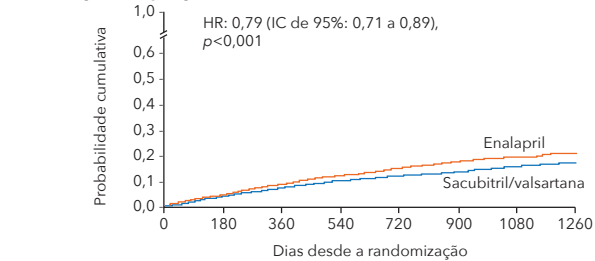
Número em risco	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Sacubitril/valsartana	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236
Enalapril								

(B) Mortalidade por causas cardiovasculares



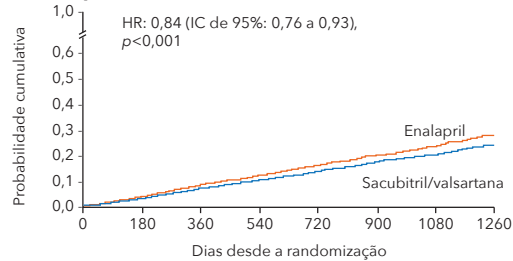
Número em risco	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Sacubitril/valsartana	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279
Enalapril								

(C) Hospitalização por insuficiência cardíaca



Número em risco	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Sacubitril/valsartana	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236
Enalapril								

(D) Mortalidade por todas as causas



Número em risco	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Sacubitril/valsartana	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279
Enalapril								

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Adaptada de: McMurray JJ, et al. N Engl J Med. 2014;11(371):993-1004.¹⁰

Figura 1. (A) Probabilidade de desfecho primário; **(B)** Mortalidade por causas cardiovasculares; **(C)** Primeira hospitalização por insuficiência cardíaca; **(D)** Mortalidade por todas as causas

Exames e tratamento

Na consulta foram solicitados alguns exames. O paciente retornou ao consultório após 10 dias. Eletrocardiograma: FC = 90 bpm, eixo preservado, presença de zona inativa em parede lateral. Ecocardiograma: aumento de ventrículo esquerdo (61 mm), acinesia de parede lateral, fração de ejeção de 34% e ausência de alterações valvares.

Exames laboratoriais: função renal = normal; eletrólitos = normais; LDL = 79 mg/dL; hemoglobina glicada = 7,2%; hemograma = normal; NT pró-BNP = 2.500 pg/mL (elevado); função tireoidiana = normal. Urina I sem alterações; ausência de albuminúria. Optou-se por otimizar o tratamento com rosuvastatina/ezetimiba 40/10 mg e iniciar o tratamento da ICFe com sacubitril/valsartana 50 mg 2x/dia, metoprolol 25 mg/dia e empagliflozina 25 mg/dia. Solicitou-se cateterismo cardíaco, devido a indícios de doença coronariana, com introdução de ácido acetilsalicílico 100 mg/dia.

Evolução e acompanhamento

O paciente retornou em um mês referindo-se melhora de dispneia e manteve o exame físico inalterado. Realizou cateterismo cardíaco, com evidência de oclusão total crônica de artéria circunflexa e lesão de 20% em artéria descendente anterior, que foram mantidas em tratamento clínico. Com a medicação, obteve controle de LDL para 52 mg/dL e NT pró-BNP de 480 pg/mL. Optou-se por aumentar a dose de sacubitril valsartana sódica hidratada para 100 mg 2x/dia e a de metoprolol para 50 mg/dia. Orientou-se o paciente a iniciar reabilitação

cardíaca e vacinação e retornar em 30 dias para otimização de dose de sacubitril valsartana sódica hidratada.

O paciente retornou após cerca de um mês referindo estar bem, totalmente assintomático. Referiu que tem feito algumas caminhadas no plano de cerca de 10 a 15 minutos e nega dispneia. Refere inclusive melhora do apetite e que tem se alimentado melhor. Optou-se por otimizar a dose de Entresto® (sacubitril valsartana sódica hidratada) para 200 mg via oral 2x/dia.

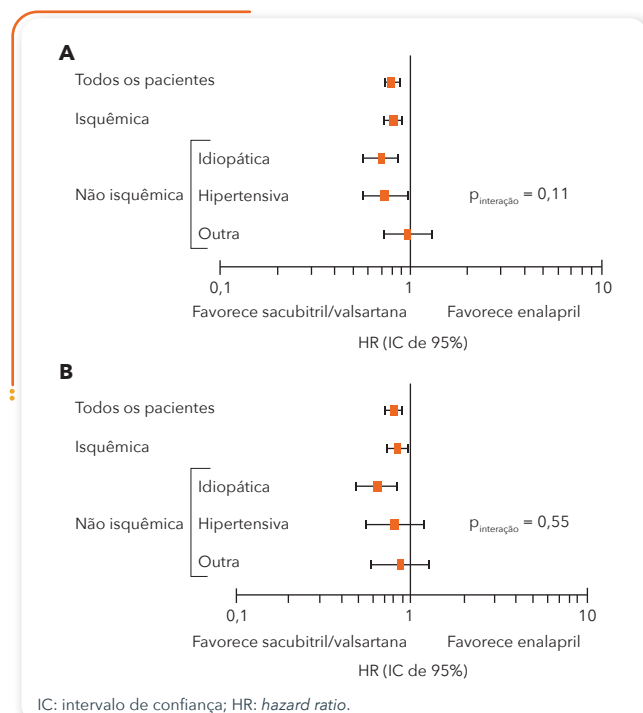
Considerações finais e embasamento científico

Trata-se de um paciente com quadro de IC recém-diagnosticada e sem tratamento prévio de etiologia isquêmica. É importante considerar que **o foco da escolha de fármacos deve priorizar o maior benefício em termos de redução de mortalidade e de sintomas, para aumentar tanto a sobrevida quanto a QV do paciente.** A opção por sacubitril valsartana sódica hidratada logo de início deriva dos resultados dos principais estudos com o fármaco.¹⁻³ O estudo PARADIGM-HF, por exemplo, mostrou a superioridade de Entresto®, pela redução em 21% da taxa de hospitalização no grupo sacubitril valsartana sódica hidratada, comparativamente a enalapril, aliada à melhora substancial na QV em oito meses, pelo questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ, do inglês *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*), potencializada principalmente pela precocidade de sua introdução.¹⁰

Em publicação posterior do mesmo estudo, demonstrou-se que os benefícios do tratamento com sacubitril valsartana sódica hidratada foram independentes da etiologia da IC,² como pode ser visto na **figura 2**.

Como base nos dados de estudos clínicos, sacubitril/valsartana mostrou redução significativa na mortalidade e taxas de hospitalização e rehospitalização pela IC, em comparação com enalapril.^{1-3,10} (**Figura 3**) Os efeitos hemodinâmicos e orgânicos dados pelo mecanismo de ação dual do medicamento são especialmente relevantes para os seus efeitos.¹¹ Em março de 2024 o ACC publicou uma atualização do consenso para tratamento de ICfEr, onde recomenda preferencialmente o uso de ARNI no pilar dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona¹² (um dos 4 pilares no tratamento para pacientes com ICfEr) e somente em casos de contraindicações, intolerância ou inaccessibilidade ao ARNI¹² o uso de iECA ou BRA fica recomendado.¹²

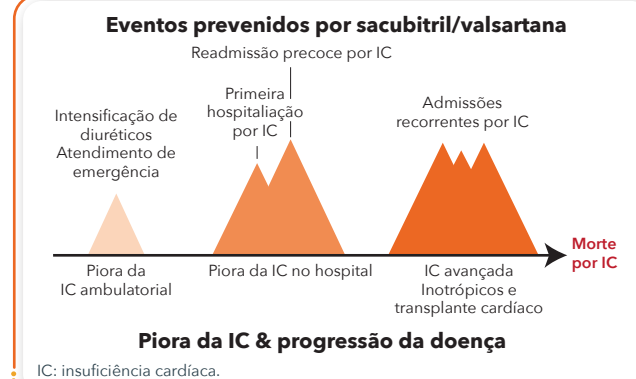
Em conclusão, o conjunto das evidências dos estudos clínicos^{1-3,10} associado as recomendações de diretrizes recentes¹²⁻¹⁴ mostram que sacubitril/valsartana é um dos pilares do tratamento de pacientes com ICfEr.¹¹



Adaptada de: Balmforth C, et al. JACC Heart Fail. 2019;7(6):457-65.²

Figura 2. Efeito da terapia randomizada com sacubitril/valsartana ou enalapril sobre: **(A)** Desfecho primário composto; **(B)** mortalidade cardiovascular de acordo com a etiologia da insuficiência cardíaca (isquêmica, idiopática, hipertensiva, outra). Não houve interação significativa entre o tratamento e a etiologia

Referências: 1. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1264-72. 2. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Outcomes and effect of treatment according to etiology in HFREF: an analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):457-65. 3. Visco V, Radano I, Campanile A, Ravera A, Silverio A, Masarone D, et al. Predictors of sacubitril/valsartan high dose tolerability in a real world population with HFREF. *ESC Heart Fail*. 2022;9:2909-17. 4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46. 5. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med*. 2009;122(11):1023-8. 6. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes



Adaptada de: Pascual-Figal D, et al. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 11;8:754499.¹¹

Figura 3. Eventos relacionados à IC prevenidos pelo tratamento com sacubitril/valsartana

and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25. 7. Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. *Heart Fail Clin*. 2015;11(1):29-36. 8. Gutekunst DJ. Isokinetic torque timing parameters and ceramides as markers of muscle dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail*. 2016;22(5):356-7. 9. Freedland KE, Rich MW, Carney RM. Improving quality of life in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):159. 10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;11(371):993-1004. 11. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, et al. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 11;8:754499. 12. Writing Committee; Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Mar 25;83(12):1083-1107. 13. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021 Apr;37(4):531-46. 14. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct;21(10):1169-86.

PACIENTE COMUM

Dose inicial de
100 mg duas vezes ao dia¹



Após 2 a 4 semanas, dobrar a dose-alvo para **200 mg duas vezes ao dia¹**

(*) Pacientes virgens de tratamento ou em uso de baixa dose de iECA ou BRA ou com pressão arterial sistólica entre 100 e 110 mmHg. Pacientes em uso de iECA, interromper o tratamento 36 horas antes de iniciar Entresto®.

PACIENTE COM CUIDADOS ESPECIAIS*

Dose inicial de
50 mg duas vezes ao dia¹



Após 2 a 4 semanas, dobrar a dose para
100 mg duas vezes ao dia¹



ENTRESTO® sacubitril valsartana sódica hidratada. VIA ORAL

Contraindicações: Em doentes com história de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA; utilização concomitante de inibidores da ECA. Não administrar dentro de 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA. **Interações Medicamentosas:** O uso concomitante de Entresto® com um inibidor da ECA está contraindicado devido ao risco aumentado de angioedema.

Forma farmacêutica e apresentações: Entresto® 50 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos. Entresto® 100 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos. Entresto® 200 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos. **Indicações:** ♦ Entresto® é indicado para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica. Os benefícios são mais claramente evidentes em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo do normal. O julgamento clínico deve ser usado para decidir quem tratar, uma vez que a FEVE é uma medida variável. **Posologia:** ♦ A dose alvo de Entresto® é 200 mg duas vezes ao dia. ♦ A dose inicial recomendada de Entresto® é de 100 mg duas vezes ao dia. Uma dose de início de 50 mg duas vezes ao dia é recomendada para pacientes que atualmente não estão tomando um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador de receptor da angiotensina II (BRA) e deve ser considerada para pacientes tenham tomando anteriormente baixas doses destes agentes. ♦ A dose de Entresto® deve ser dobrada a cada 2-4 semanas até atingir a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia, conforme tolerada pelo paciente. **Pacientes idosos:** a dose deve estar de acordo com a função renal do paciente idoso. **Pacientes pediátricos:** não há estudos, o uso não é recomendado. **Insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose em insuficiência renal leve; é recomendado cautela e dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. ♦ **Insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose em insuficiência hepática leve; é recomendado a dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia em pacientes com insuficiência hepática moderada. Em pacientes com insuficiência hepática grave a administração de Entresto® é contraindicada. **Contraindicações:** ♦ Hipersensibilidade ao princípio ativo, a sacubitril, a valsartana ou a qualquer um dos excipientes. **Uso concomitante com inibidores da ECA:** Entresto® não deve ser administrado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA. ♦ História conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA. Angioedema hereditário ou idiopático. **Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2.** ♦ Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase. ♦ Gravidez. **Precações e advertências:** ♦ **Bloqueio duplo do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):** Entresto® não deve ser administrado com um inibidor da ECA devido ao risco de angioedema. Entresto® não deve ser iniciado em até 36 horas após a última dose da terapia com inibidor da ECA. Se o tratamento com Entresto® for interrompido, a terapia com inibidor da ECA não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de Entresto®. ♦ Entresto® não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2. ♦ Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto®. **O uso concomitante com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (TFGe <60 mL/min/1,73 m²).** ♦ **Hipotensão:** se ocorrer hipotensão, deve ser considerado o ajuste de dose de diuréticos, de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes e tratamento de outras causas de hipotensão (como hipovolemia). Se a hipotensão persistir apesar de tais medidas, a dose de Entresto® deve ser reduzida ou o medicamento deve ser temporariamente descontinuado. Normalmente não é necessária a descontinuação permanente da terapia. A depleção de sódio e/ou volume devem ser corrigidos antes do início do tratamento com Entresto®. **Insuficiência da função renal:** a redução da dose deve ser considerada em pacientes que desenvolvem diminuição clinicamente significativa da função renal. Deve-se ter cuidado ao administrar Entresto® em pacientes com insuficiência renal grave. ♦ **Hipercalemia:** medicamentos que são conhecidos por aumentar os níveis de potássio (como diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio) devem ser usados com cautela. Se ocorrer hipercalemia clinicamente significativa, medidas como a redução do potássio da dieta ou ajuste da dose de medicações concomitantes devem ser consideradas. O monitoramento de potássio sérico é recomendado especialmente em pacientes com fatores de risco como insuficiência renal grave, diabetes mellitus, hipoadosteronismo ou que estejam recebendo uma dieta rica em potássio e em pacientes idosos. **Angioedema:** se ocorrer angioedema, Entresto® deve ser descontinuado imediatamente e devem ser fornecidos terapia e monitoramento adequados até que ocorra a resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas. Entresto® não deve ser administrado novamente. Pacientes com uma história anterior de angioedema não foram estudados. Como eles podem estar em risco mais alto de angioedema, recomenda-se cautela se Entresto® for usado nestes pacientes. Entresto® não deve ser usado em pacientes com uma história conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA, ou em pacientes com história prévia de angioedema hereditário. Pacientes negros podem ter maior suscetibilidade para desenvolver angioedema. **Pacientes com estenose da artéria renal:** é necessário cuidado no uso em pacientes com estenose da artéria renal e é recomendado monitoramento da função renal. ♦ **Gravidez:** Entresto® não deve ser utilizado durante a gravidez. Pacientes devem ser orientados a procurar seu médico e descontinuar o uso de Entresto® assim que a gravidez for detectada. ♦ **Mulheres com potencial para engravidar:** mulheres com potencial para engravidar devem ser avisadas sobre as consequências da exposição ao Entresto® durante a gravidez e recomenda-se a utilização de contracepção durante o tratamento com Entresto® e por 1 semana após sua última dose. ♦ **Amamentação:** não se sabe se Entresto® é excretado no leite humano. Por causa do risco potencial para reações adversas ao medicamento em recém-nascidos/bebês lactentes, Entresto® não é recomendado durante a amamentação. **Reações adversas: Muito comuns (> 10%):** hipercalemia, hipotensão, insuficiência renal. **Comuns (1-10%):** anemia, hipoglicemia, gastrite, tosse, tonturas, falência renal, diarreia, hipocalcemia, fadiga, cefaleia, síncope, náusea, astenia, hipotensão ortostática, vertigem. **Incomuns (0,1-1%):** angioedema, tontura postural. **Desconhecida:** hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, prurido e anafilaxia). **Interações medicamentosas:** **Uso concomitante contraindicado:** alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2, uso com inibidores da ECA. Entresto® só deve ser iniciado 36 horas após tomar a última dose de terapia com inibidor da ECA. A terapia com inibidor da ECA só deve ser iniciada 36 horas após a última dose de Entresto®. **Uso concomitante não recomendado:** BRA, uso concomitante com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (TFGe <60 mL/min/1,73 m²). ♦ **Cautela quando usado concomitantemente:** com estatinas, sildenafil, lítio, furosemida, diuréticos poupadores de potássio, incluindo antagonista mineralocorticoide (como espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, anti-inflamatório não esteroide (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (inibidores da COX-2), inibidores da OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (como rifampicina, ciclosporina) ou MPR2 (como ritonavir). **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS – 1.0068.1141. Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Entresto® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. BSS 19.05.21 / 2017-PSB/GLC-0871-s. Esta mini bula foi atualizada em 04/10/2021.

Referência bibliográfica: 1. Bula Entresto® (sacubitril valsartana sódica hidratada). Novartis Biociências S/A. Publicada pela ANVISA em: 04/10/2021.



BR-29839 6381293 HF CS CLIN BEN ENTRESTO VS IECA 7,0 0124 BR
Material destinado a profissionais de saúde habilitados a dispensar e/ou prescrever medicamentos. 2024 - © - Direitos reservados - Novartis Biociências S/A. Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular. Material produzido em abril/2024.



Novartis Biociências S.A.
Setor Farmá - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br
SIC - Serviço de informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com