

## Sacubitril/Valsartan no tratamento da insuficiência cardíaca crónica com fração de ejeção reduzida

### Resumo

- O Sac/Val é uma combinação de doses fixas de um ARA II com um inibidor da neprilisina, apresentando um novo mecanismo de ação no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.
- Não deve administrar-se com um iECA ou um ARA, mas sim em substituição destes. Deve iniciar-se após, pelo menos, 36 horas da interrupção do iECA.
- Em ensaio clínico o Sac/Val, em comparação com o enalapril, mostrou benefício na morbidade e mortalidade, em doentes com IC (grau NYHA  $\geq$  II) com FER  $\leq$  35 com níveis elevados de peptídeos natriuréticos. Contudo estima-se que os resultados possam estar sobrestimados a favor do Sac/Val.
- Na prática clínica, a eficácia de Sac/Val ainda não está perfeitamente estabelecida e os doentes tratados têm apresentado características clínicas um pouco diferentes das observadas em ensaio clínico.
- O seu perfil de segurança alerta para o risco de hipotensão, hipercaliemia, agravamento da função renal e risco de angioedema.
- Posicionamento no SNS (CNFT-FNM): Segunda linha do tratamento da IC-FER  $\leq$  35, como alternativa aos iECA/ARA, em doentes que se mantêm sintomáticos (NYHA  $\geq$  II), apesar de terapêutica otimizada nas doses máximas toleradas de iECA/ARA, B- $\beta$  e antagonista da aldosterona (e diuréticos se indicados), após pelo menos 3-6 meses de tratamento<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Posicionamento no Formulário Nacional do Medicamento, da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, Acessível em [https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/-/FichaMedicamento/Sacubitril\\_Valsartan](https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/-/FichaMedicamento/Sacubitril_Valsartan)

### Introdução

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (FER) tem como finalidade a redução da mortalidade; a prevenção de internamentos devido ao agravamento da IC e a melhoria do estado clínico, da capacidade funcional e qualidade de vida do doente<sup>1</sup>.

Com base na reconhecida interação entre a função cardíaca e os sistemas neuro-hormonais (e inflamatórios), a abordagem atual da IC-FER centra-se no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. Desta forma, o tratamento farmacológico assenta numa tríade de fármacos que compreende a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs), ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), quando os iECAs não são tolerados, em associação com bloqueadores beta (B- $\beta$ ) e

antagonistas dos recetores mineralocorticoides (ARM), nas doses máximas toleradas. Contudo, mesmo com a otimização desta estratégia farmacológica, a morbidade e mortalidade dos doentes tem permanecido elevada<sup>2,3</sup>. Os estudos realizados no âmbito dos mecanismos fisiopatológicos e funcionais da IC permitiram compreender o papel do sistema dos peptídeos natriuréticos (PN), a par do sistema renina-angiotensina-aldosterona, na regulação da pressão arterial e do volume de fluídos.

O sacubitril/valsartan (Sac/Val), que foi introduzido no mercado recentemente, trata-se de uma molécula com um novo mecanismo de ação, que combina um inibidor da neprilisina, que aumenta os níveis dos PN e outros péptidos vasoativos, com um ARA II (ARNI). Em RCM o Sac/Val está indicado no tratamento da IC-FER, em adultos<sup>4,5</sup>.

### Posicionamento Terapêutico

O **Formulário Nacional de Medicamentos (FNM)** recomenda a utilização do Sac/Val no tratamento da IC-FER  $\leq$  35 como alternativa aos iECA/ARA, em doentes que se mantêm sintomáticos em classe *New York Heart Association* (NYHA)  $\geq$  II, apesar de terapêutica otimizada nas doses máximas toleradas de iECA/ARA, B- $\beta$  e antagonista da aldosterona (e diuréticos se indicados), após pelo menos 3-6 meses de tratamento.

**Recomendações internacionais sobre tratamento da IC** preconizam o Sac/Val no tratamento da IC-FER  $\leq$  35 com NYHA  $\geq$  II. Contudo, estas recomendações divergem no posicionamento do ARNI na linha de tratamento. As orientações europeias recomendam a utilização de Sac/Val em substituição de um iECA (ou ARA) em doentes que permanecem sintomáticos com iECA, B- $\beta$ , e ARM, em doses otimizadas<sup>5-8</sup>. O *American College of Cardiology* recomenda que a utilização de Sac/Val deva ser preferencial, face a um iECA (ou ARA), no tratamento da IC-FER<sup>9</sup>.

A evidência que suporta a utilização de Sac/Val em doentes com IC-FER provém do estudo PARADIGM-HF<sup>10</sup>. Neste estudo, apresentou vantagem, face ao comparador (enalapril - iECA), na morte cardiovascular, hospitalização por IC e morte por qualquer causa. No entanto, apesar dos resultados consideravelmente promissores, considera-se que a magnitude do seu efeito poderá estar sobrestimada por diversas razões, como os critérios de inclusão e exclusão utilizados no estudo, e, principalmente, devido ao mesmo ter terminado precocemente, por benefício<sup>10-12</sup>.

Nos últimos anos, foram publicados alguns **estudos de revisão e meta-análises** que indicam haver benefício no

### CORPO REDATORIAL:

Cristina Meireles (Coordenadora), Renata Afonso, Nadine Ribeiro, Paula Broeiro, Samuel Gomes, Daniel Caldeira, João Costa, João Rocha, Duarte Tavares

tratamento com Sac/Val, quando utilizado nas indicações aprovadas<sup>14-17</sup>. Não obstante, a eficácia deste fármaco na prática clínica ainda não está perfeitamente estabelecida. Os dados disponíveis referem que, na Europa, a prescrição de ARNI se tem destinado a doentes com características clínicas um pouco distintas das da população que integrou o estudo PARADIGM-HF. Este fármaco tem sido prescrito a doentes com idade superior e IC-FER mais grave, maioritariamente com classificação NYHA classe III, com valores mais elevados de creatinina e de PN, e com maior utilização de dispositivos cardíacos implantáveis<sup>18,19</sup>. Esta constatação é corroborada pelos resultados de um estudo realizado em Portugal, que mostrou que apenas um em quatro doentes com IC, cumpria os critérios de inclusão do estudo PARADIGM-HF<sup>20</sup>. Considera-se necessária a realização de registos clínicos sistemáticos, com análise de resultados de utilização de Sac/Val, que visem a consolidação da sua efetividade na prática clínica<sup>18</sup>. No que refere à segurança, os dados aparentam ser consistentes. Os efeitos adversos de maior relevância, que podem levar à descontinuação da terapêutica, ou ao atraso ou impossibilidade de aumentar a dose de Sac/Val, são hipotensão sintomática, hipercaliemia e agravamento da função renal<sup>10,16,18</sup>.

### Evolução do Consumo

Em 2017 iniciou-se a prescrição de Sac/Val em Portugal. Desde então, o número de utentes medicados com este agente tem vindo a aumentar de forma consistente. Em 2021, registou-se um aumento do número de utentes distintos na ordem dos 47%, e um valor de faturação global de 10,1 M€ (valor PVP). Em 2021, nos vários contextos de prescrição, observou-se um aumento do volume de utilização de: + 36% nos Cuidados de Saúde Primários (CSP), + 48% nos Hospitais Públicos e + 43% no setor Privado (Figura 1).

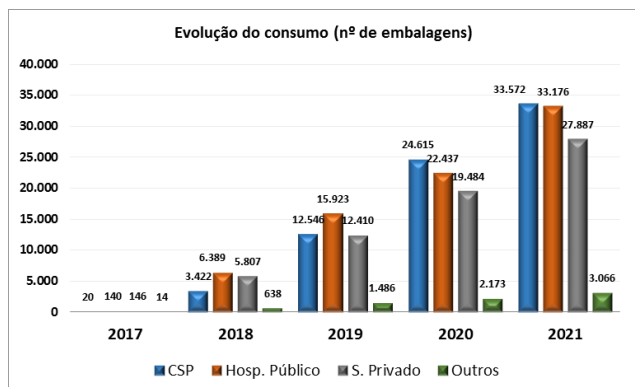


Figura 1: Evolução do consumo em número de embalagens de Sac/Val, nos vários contextos de prescrição entre 2017 e 2021.

Entre novembro de 2017 e maio de 2022, registaram-se 14.646 utentes distintos com prescrição de Sac/Val<sup>II</sup>. Para todos estes, procedeu-se à análise dos medicamentos adquiridos nas farmácias comunitárias, no âmbito do

tratamento da IC, nos 12 meses que antecederam a primeira dispensa de Sac/Val.

Os dados obtidos indicam que apenas 1.387 (9,4%) dos utentes estavam a ser tratados com um esquema com iECA ou ARA em combinação com um B-β, associados a diurético e/ou um ARM, antes de terem iniciado o tratamento com Sac/Val. Em resultado, uma percentagem inferior a 10% cumpriu a totalidade do esquema de tratamento prévio definido no processo de financiamento do fármaco.

Mesmo assumindo como adequada a prescrição, prévia à introdução do ARNI, de apenas duas das três classes de fármacos de primeira linha - *por eventual intolerância medicamentosa ou outra contraindicação* -, estima-se que somente 40% dos utentes iniciou Sac/Val de acordo com as orientações terapêuticas do FNM e Relatório de Avaliação para Financiamento Público.

Verificou-se ainda que, do total de utentes, 7.377 (50,4%) incluíam a furosemida no seu esquema terapêutico.

Uma última análise aferiu que 1.857 (12,7%) dos utentes, nos 12 meses que antecederam o início do tratamento com Sac/Val, não adquiriram nenhum fármaco de primeira linha de tratamento (iECA/ARA/B-β/ARM/furosemida) da IC. Estes dados parecem indicar que em cerca de 13% dos casos, o ARNI foi selecionado como abordagem inicial do tratamento da IC, não sendo observadas, na sua prescrição, as recomendações do FNM, as orientações europeias ou as condições de financiamento público deste fármaco.

<sup>II</sup> estes dados resultam dos registos da faturação no Centro de Conferência de faturas do SNS, não distinguindo o contexto de prescrição.

### Síntese de Recomendações

#### - Critérios para iniciar o tratamento com Sac/Val

O início da prescrição de Sac/Val deve ser realizado por médicos especialistas, com experiência no tratamento da IC, em doentes que cumprem os seguintes critérios:

- sintomatologia classificada em NYHA ≥ II
- Sob doses máximas toleradas de iECA/ARA, B-β e antagonista da aldosterona (e diuréticos se indicados)
- IC-FER ≤ 35

Para iniciar o tratamento com o Sac/Val, o médico deverá assegurar o acompanhamento clínico do doente de forma a garantir que o mesmo fique numa condição clínica estável com o tratamento.

#### - Considerações para iniciar o tratamento com Sac/Val

- Não deve ser coadministrado com um iECA ou ARA. Não deve ser iniciado até 36 horas após a descontinuação da terapêutica com um iECA, devido ao potencial risco de angioedema.
- A dose inicial recomendada é de 1 comprimido de 49 mg/51 mg duas vezes por dia. A dose deve ser duplicada a cada 2-4 semanas até à dose que se pretende atingir de um comprimido de 97/103 mg

#### CORPO REDATORIAL:

Cristina Meireles (Coordenadora), Renata Afonso, Nadine Ribeiro, Paula Broeiro, Samuel Gomes, Daniel Caldeira, João Costa, João Rocha, Duarte Tavares

duas vezes por dia, de acordo com o tolerado pelo doente.

A dose inicial de 24 mg/26 mg duas vezes por dia (duplicação a cada 3-4 semanas) deve ser considerada em doentes com pressão arterial sistólica entre 100 a 110 mmHg, compromisso renal moderado (TFGe 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ou compromisso hepático moderado (Child-Pugh B ou AST/ALT duas vezes superiores ao limite superior normal).

- c) Deve realizar-se monitorização no início do tratamento, antes e após cada aumento da dose de Sac/Val. A pressão arterial, a função renal, o potássio sérico e a adesão à medicação devem ser revistas pelo menos a cada seis meses, com avaliação anual da função hepática e do número de eritrócitos. As monitorizações devem ser realizadas com maior frequência se clinicamente indicado.

<sup>15</sup> Xu Y, Chen Y, Zhao J. Effect of Angiotensin-Nepriylisin versus renin-angiotensin system inhibition on renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2021; Vol 12.

<sup>16</sup> Proudfoot C, Studer R, Rajput T., et al. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2021, 331: 164-71.

<sup>17</sup> Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P., et al. Sacubitril-valsartan, clinical benefits and related mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction. A review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; Vol 8.

<sup>18</sup> Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M., et al. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Esc Heart Failure* 2021; 8: 3547-56.

<sup>19</sup> Polito M, Silverio A, Rispoli A., et al. Clinical and echocardiographic benefit of sacubitril/valsartan in a real-world population with HF with reduced ejection fraction. *Scientific Reports. Nature Research*. 2020: 10: 6665.

<sup>20</sup> Rodrigues G, Tralhão A, Aguiar A., et al. Is the PARADIGM-HF cohort representative of the real-world heart failure patient population? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018; 37(6): 491-96.

**Devem ser acuteladas as advertências e precauções constantes no RCM de Sac/Val.**

### Referências

<sup>1</sup> Crespo-Leiro MG, Anker S, Maggioni AP., et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jun; 18(6):613-25.

<sup>2</sup> McDonagh TA, Metra M, Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18, 613-25.

<sup>3</sup> Ganesanathan S, Shah N, Shah P., et al. Real-world treatment switching to sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A cohort study. *Open Heart*. 2020; 7.

<sup>4</sup> Marques da Silva P, Aguiar C. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no puzzle terapêutico da insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 2017; 36(9): 655-68.

<sup>5</sup> European Medicines Agency (EMA). Entresto: EPAR – Product Information. Acedido em: 20/08/2022. Disponível em [link](#)

<sup>6</sup> Derbyshire Joint Area Prescribing Committee shared care agreement. Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. NHS. December 2021.

<sup>7</sup> Acute Heart Failure: Diagnosis and management. Clinical Guideline, 2014, NICE. Updated November 2021

<sup>8</sup> Treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. NICE. Updated November 2021. Disponível em [link](#)

<sup>9</sup> Heidenreich P, 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022 Vol 145, 18 (895-1032).

<sup>10</sup> McMurray J, Packer M, Desai A., et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibitor versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014, 371; 993-1004.

<sup>11</sup> Simó J. Sacubitril/valsartan in Heart Failure. *Drug and Therapeutics bulletin of Navarre*. 2017, Vol 25, Nº 3.

<sup>12</sup> Relatório de Avaliação do Pedido de Participação de Medicamentos para Uso Humano – Sacubitril + Valsartan. Disponível em: [link](#)

<sup>13</sup> Zhang H, Huang T, Shen W. Efficacy, and safety of sacubitril-valsartan in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Esc Heart Failure* 2020; 7: 3841-50.

<sup>14</sup> Zhang R, Sun X, Li Y., et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure patients: a review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2022, Vol 27: 1-12.

### CORPO REDATORIAL:

Cristina Meireles (Coordenadora), Renata Afonso, Nadine Ribeiro, Paula Broeiro, Samuel Gomes, Daniel Caldeira, João Costa, João Rocha, Duarte Tavares