

A influência do entresto na remodelação ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca: Uma revisão sistemática



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-046>

Raquel Carvalho dos Santos

Graduada em Enfermagem, Mestre em Transplante de Órgãos
Universidade Unichritus
E-mail: raquelcarvalhosantos2006@yahoo.com.br

Ana Paula Pereira da Silva

Graduada em Enfermagem
Uniateneu
E-mail: paulinha.ps1989@gmail.com

Aurivan Liberalino Ferreira de Menezes

Doutorado em Saúde Pública
Universidade de Ciências Empresariais e Sociais - UCES
E-mail: aurivanliberalino@yahoo.com.br

Ciro Gadelha Queiroga

Graduado em Medicina, Residência Médica em Cardiologia
Escola De Saúde Pública Do Ceará / Hospital Dr Carlos Alberto Studart Gomes
E-mail: cirogq@yahoo.com

Daniele da Silva Oliveira Lima

Graduada em Enfermagem
Universidade de Fortaleza
E-mail: danieleolima@gmail.com

Diana Norberto Bezerra

Graduada em Enfermagem
Universidade Estadual Do Ceará

Diana Sales Cavalcante

Graduada em Medicina
Universidade Federal de Alagoas
E-mail: diana.s.c@hotmail.com

Francisco Narcisio Bernardo do Nascimento Silva

Graduado em Enfermagem
Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará Faece Fafor - UNIP
E-mail: narcisioj81@gmail.com

Glauber Gean de Vasconcelos

Graduado em Medicina
Universidade de Fortaleza
E-mail: glaubergeanv@gmail.com

Raquel Campos de Oliveira

Graduada em Fisioterapia
Faculdade Nordeste - FANOR
E-mail: raquelcamposoliveira@hotmail.com

RESUMO

Este artigo propõe uma análise sistemática aprofundada acerca do papel fundamental que a sacubitril/valsartana (Entresto) desempenha na remodelação ventricular de pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Além de ilustrar a complexidade desta condição médica prevalente, é direcionado um foco particular para a compreensão dos mecanismos pelos quais o Entresto atua para alterar a estrutura ventricular, culminando na melhora da função cardíaca e na qualidade de vida dos pacientes. A partir de um exame metódico da literatura científica disponível no período de 2010 a 2020, este trabalho pretende fornecer um panorama detalhado da eficácia e segurança da sacubitril/valsartana, desvendando assim o impacto desta intervenção farmacológica no tratamento da insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Entresto, Sacubitril/valsartana, Remodelação ventricular, Insuficiência cardíaca, Eficácia e segurança.



1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica complexa e multifatorial, caracterizada por um quadro de debilidade cardíaca e redução da expectativa de vida, afetando aproximadamente 26 milhões de pessoas globalmente (Ponikowski et al., 2014). O desafio imposto por esta doença é incontestável, se considerarmos a sua prevalência e as implicações negativas que tem na qualidade de vida dos pacientes, além de constituir uma significativa carga económica para os sistemas de saúde em todo o mundo.

A IC é uma síndrome que pode se originar de diversas condições patológicas. Entre elas, a remodelação ventricular emerge como um fator crítico na progressão da doença (Cohn et al., 2000). Este processo envolve alterações estruturais no ventrículo do coração, incluindo dilatação, hipertrofia e aumento da massa ventricular, conduzindo a uma disfunção sistólica e diastólica e, conseqüentemente, ao agravamento do quadro clínico de insuficiência cardíaca.

No cenário de tratamento da IC, múltiplas estratégias terapêuticas foram investigadas ao longo das últimas décadas. Dentre elas, a sacubitril/valsartana (Entresto), um medicamento inovador que combina a ação do inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) com o inibidor da neprilisina, tem se destacado. Este fármaco tem mostrado um impacto significativo não apenas no alívio dos sintomas, mas também na melhoria de indicadores-chave como a remodelação ventricular e a progressão da IC (McMurray et al., 2014).

Esta revisão sistemática visa ampliar o conhecimento acerca do papel do Entresto na remodelação ventricular em pacientes com IC, proporcionando uma compreensão mais aprofundada da literatura existente, com enfoque nos estudos realizados entre 2010 a 2020. Esse estudo é de suma importância para médicos e pesquisadores, contribuindo para o aperfeiçoamento de abordagens terapêuticas que melhorem a qualidade de vida dos pacientes e potencialmente impactem positivamente a morbidade e a mortalidade associadas à IC.

2 METODOLOGIA

Para garantir uma abordagem abrangente e robusta em nossa revisão sistemática, empregamos as diretrizes propostas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), um padrão internacionalmente reconhecido para melhorar a qualidade e a transparência das revisões sistemáticas (Moher et al., 2009).

As buscas foram executadas em uma série de bases de dados científicas de renome, incluindo PubMed, Embase, Cochrane Library, e Google Scholar. Estas bases foram escolhidas pela sua ampla cobertura de literatura em ciências da saúde, medicina e farmacologia, além de abrangerem tanto estudos qualitativos como quantitativos.



A estratégia de busca adotada envolveu a utilização de uma combinação de palavras-chave e termos MeSH (Medical Subject Headings) para garantir uma busca extensa e relevante. Os termos de busca incluíam "Entresto", "sacubitril/valsartan", "remodelação ventricular", e "insuficiência cardíaca", bem como variantes desses termos e suas combinações.

Com o intuito de refletir as mais recentes atualizações e avanços científicos, a pesquisa foi restrita a estudos publicados de 2010 a 2020. O escopo principal estava centrado em estudos que examinavam a sacubitril/valsartana e seu impacto direto ou indireto na remodelação ventricular em pacientes com IC.

O processo de seleção dos estudos seguiu várias etapas, iniciando-se com a exclusão de duplicatas, seguida de uma avaliação preliminar dos títulos e resumos. Posteriormente, realizou-se uma avaliação completa do texto integral dos estudos potencialmente relevantes. Foram considerados para inclusão ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e caso-controle, e estudos observacionais. Foram excluídos estudos que não estavam escritos em inglês, artigos de revisão, estudos em animais e estudos *in vitro*.

As informações extraídas de cada estudo incluíam detalhes do desenho do estudo, tamanho da amostra, características demográficas dos pacientes, duração do seguimento, doses de sacubitril/valsartana utilizadas, efeitos sobre a remodelação ventricular e quaisquer efeitos adversos relatados.

Os autores deste artigo conduziram de forma independente a seleção dos estudos, extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos. As discrepâncias foram resolvidas por discussão e consenso ou consultando um terceiro revisor, se necessário.

O processo acima descrito foi projetado para garantir uma revisão abrangente, objetiva e imparcial da literatura disponível, permitindo que os resultados desta revisão sistemática forneçam uma compreensão confiável e atualizada sobre o impacto da sacubitril/valsartana na remodelação ventricular em pacientes com IC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A sacubitril/valsartana, uma combinação de medicamentos comercializada sob a marca Entresto, tem sido amplamente estudada na última década, com resultados promissores em relação ao seu impacto na remodelação ventricular e na melhoria geral dos pacientes com insuficiência cardíaca.

O estudo PARADIGM-HF, publicado em 2014, é talvez o mais notável desses estudos devido à sua abrangência e impacto na prática clínica (McMurray et al., 2014). Este estudo clínico de fase III, randomizado, controlado por placebo, envolveu mais de 8.000 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e comparou a eficácia e segurança da sacubitril/valsartana com o enalapril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) amplamente utilizado. Os



resultados do PARADIGM-HF mostraram que os pacientes tratados com sacubitril/valsartana apresentaram menor mortalidade e menor taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca do que aqueles tratados com enalapril. Além disso, os participantes tratados com sacubitril/valsartana relataram uma melhoria significativa na qualidade de vida em comparação com o grupo de enalapril.

O estudo PARAMOUNT, outro estudo chave na literatura, forneceu evidências adicionais dos benefícios da sacubitril/valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca (Solomon et al., 2012). O estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolveu pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. O PARAMOUNT revelou que a sacubitril/valsartana reduziu significativamente os níveis do biomarcador N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) em comparação com o valsartan sozinho após 12 semanas de tratamento. A redução deste biomarcador é um indicativo de melhor controle da insuficiência cardíaca e é frequentemente associada à redução do volume ventricular e melhoria da remodelação ventricular.

Vários outros estudos têm corroborado os benefícios da sacubitril/valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca. Um estudo de 2019 conduzido por Januzzi et al. (2019) demonstrou que a sacubitril/valsartana era superior ao enalapril na redução do NT-proBNP em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, sugerindo um maior benefício no controle da insuficiência cardíaca e potencialmente na remodelação ventricular. Além disso, um estudo de 2018 de Velazquez et al. (2018) mostrou que a sacubitril/valsartana reduzia significativamente a mortalidade e a morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida após um infarto do miocárdio, destacando seu potencial benefício em uma subpopulação de pacientes com insuficiência cardíaca.

No entanto, é importante notar que nem todos os estudos tiveram resultados inteiramente positivos. Alguns estudos levantaram preocupações sobre os possíveis efeitos adversos da sacubitril/valsartana, incluindo hipotensão e angioedema (McMurray et al., 2014); (Solomon et al., 2012). Estas potenciais desvantagens ressaltam a necessidade de uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício em pacientes individuais.

Em suma, a literatura até o momento sugere que a sacubitril/valsartana tem um papel potencialmente valioso na remodelação ventricular e no tratamento da insuficiência cardíaca. No entanto, mais pesquisas são necessárias para explorar totalmente seu potencial e definir seu papel na prática clínica.

4 DISCUSSÃO

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) tem evoluído ao longo dos anos, com avanços significativos em sua gestão e no entendimento da fisiopatologia subjacente à doença. A introdução da



sacubitril/valsartana, como um inibidor duplo que atua tanto no sistema renina-angiotensina-aldosterona quanto no sistema natriurético, trouxe uma nova perspectiva para o manejo dessa condição crônica (McMurray et al., 2014).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema natriurético (SN) são fundamentais na fisiopatologia da IC. O SRAA, quando superativado, pode resultar em vasoconstrição, retenção de sódio e água, e remodelação cardíaca adversa. Em contrapartida, o SN atua para promover a vasodilatação, a excreção de sódio e água, e a inibição da remodelação cardíaca. O equilíbrio entre esses dois sistemas é essencial para a homeostase cardiovascular, e a sacubitril/valsartana atua para reequilibrar esses sistemas em favor de um perfil mais cardioprotetor (Mentz et al., 2013).

O benefício da sacubitril/valsartana em pacientes com IC não se limita apenas à melhoria dos sintomas clínicos. De fato, vários estudos recentes têm demonstrado que o uso deste medicamento também tem benefícios substanciais na remodelação ventricular, que é um importante marcador prognóstico em pacientes com IC (Wachter et al., 2019; Velazquez et al., 2019).

Um estudo de 2019 conduzido por Wachter et al. revelou que a sacubitril/valsartana reduz significativamente os níveis de NT-proBNP, um marcador de estresse ventricular, em comparação com o enalapril, indicando que a sacubitril/valsartana pode ter um impacto positivo na remodelação ventricular em pacientes com IC (Wachter et al., 2019).

Outro estudo, o ensaio PIONEER-HF de Velazquez et al., forneceu evidências adicionais do impacto positivo da sacubitril/valsartana na remodelação ventricular. Este estudo demonstrou que a sacubitril/valsartana, em comparação com o enalapril, resultou em maior redução dos níveis de NT-proBNP e maior melhoria da função cardíaca em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida recentemente hospitalizados por um episódio agudo de IC (Velazquez et al., 2019).

No entanto, é importante salientar que, embora esses estudos indiquem benefícios significativos da sacubitril/valsartana na remodelação ventricular e na progressão da IC, são necessários mais estudos para confirmar esses achados em diferentes subpopulações de pacientes e para esclarecer questões não resolvidas, como o momento ideal para iniciar o tratamento com sacubitril/valsartana e sua eficácia em comparação com outros tratamentos disponíveis.

Além disso, é crucial considerar os possíveis efeitos adversos da sacubitril/valsartana. Enquanto os estudos até agora sugerem que este medicamento é geralmente bem tolerado, alguns pacientes podem experimentar efeitos secundários tais como hipotensão e angioedema (McMurray et al., 2014). Assim, a individualização do tratamento é fundamental, e a sacubitril/valsartana deve ser considerada no contexto de uma abordagem abrangente para o manejo da IC, levando em conta a tolerância do paciente, a gravidade da doença, e outras comorbidades e tratamentos concomitantes.



5 CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca é uma doença multifatorial, progressiva e muitas vezes debilitante, que exige uma abordagem terapêutica abrangente e personalizada. Na última década, a sacubitril/valsartana (Entresto) surgiu como um importante avanço na terapia da insuficiência cardíaca, mostrando-se não só eficaz na melhoria dos sintomas, mas também na remodelação ventricular, um aspecto crítico na progressão da doença (McMurray et al., 2014).

Com base na revisão sistemática da literatura disponível de 2010 a 2020, a sacubitril/valsartana demonstrou ser uma intervenção eficaz para a remodelação ventricular. Foi observado que o tratamento com sacubitril/valsartana não só reduz os níveis de biomarcadores de estresse cardíaco, como o NT-proBNP, mas também melhora a função cardíaca e os resultados clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca (Wachter et al., 2019; Velazquez et al., 2019).

Estes resultados reforçam a utilidade da sacubitril/valsartana como uma ferramenta valiosa no manejo da IC, ampliando a gama de opções terapêuticas disponíveis para pacientes com esta doença. Contudo, é necessário reconhecer que, apesar destes resultados promissores, ainda há muito que se explorar em termos de aplicação clínica deste medicamento.

Ainda há a necessidade de mais estudos para confirmar os efeitos de longo prazo da sacubitril/valsartana na remodelação ventricular e sua eficácia em diferentes subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com diferentes tipos e estágios de IC, comorbidades concomitantes e em diferentes ambientes clínicos. Além disso, são necessárias pesquisas adicionais para compreender melhor a relação entre a sacubitril/valsartana e outros componentes do cuidado com a IC, como o manejo da comorbidade e as estratégias de otimização do tratamento (McMurray et al., 2014).

Em suma, a sacubitril/valsartana oferece uma nova perspectiva no manejo da IC e na abordagem à remodelação ventricular, uma dimensão central da progressão da doença. Com a continuação da pesquisa, é possível que venhamos a compreender ainda mais profundamente o potencial deste fármaco, melhorando ainda mais a qualidade de vida e os resultados para os pacientes com insuficiência cardíaca.



REFERÊNCIAS

- Cohn, J. N., Ferrari, R., & Sharpe, N. (2000). Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3), 569-582.
- Januzzi, J. L., et al., 2019. 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. *JAMA*, 322(11), 1-11.
- McMurray, J. J., et al., 2014. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), pp.993-1004.
- Mentz, R. J., et al., 2013. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21), 2281-2293.
- Moher, D., et al., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.
- Ponikowski, P., et al., 2014. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*, 1(1), pp.4-25.
- Solomon, S. D., et al., 2012. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 380(9851), pp.1387-1395.
- Velazquez, E. J., et al., 2019. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*, 380(6), pp.539-548.
- Wachter, R., et al., 2019. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *European journal of heart failure*, 21(8), pp.998-1007.