

Inibidores da Neprilisina: Histórico, Farmacologia, Evidência Farmacológico-clínica e Prática Clínica, do Risco de Angioedema ao Pilar Terapêutico na Insuficiência Cardíaca

Neprilysin Inhibitors: History, Pharmacology, Pharmacological-Clinical Evidence, and Clinical Practice, from the Risk of Angioedema to a Pillar of Therapy in Heart Failure

Paulo Vinicius Ramos Souza,^{1,2} Vagner Madrini Junior,^{1,3} Fabio Fernandes,¹ Fábio Danziato Fernandes,¹ Felix José Alvarez Ramires¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES),² Santos, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,³ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

O reconhecimento das alterações na regulação do eixo neuro-hormonal como a principal chave para o desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca foi fundamental para construirmos os pilares terapêuticos que temos hoje para o tratamento desta síndrome.

Entender todo processo histórico e farmacológico que levou a inibição da neprilisina a um dos pilares do tratamento da insuficiência cardíaca é o objetivo principal desta revisão.

Durante anos houve um hiato na terapêutica medicamentosa da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e a inibição da neprilisina levou anos para ser entendida, ter sua segurança solidificada e seus efeitos confirmados, para que pudéssemos chegar aos resultados benéficos que temos hoje.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, caracterizada por alterações estruturais e hemodinâmicas, muitas vezes levando ao remodelamento ventricular, e que tem como principal mecanismo distúrbios no eixo neuro-hormonal.¹ O reconhecimento de que alterações na regulação do eixo neuro-hormonal é a principal chave para o desenvolvimento da IC foi fundamental para construirmos os pilares terapêuticos que temos hoje para o tratamento desta síndrome. Três principais sistemas são notórios nesse panorama: o sistema nervoso autônomo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema dos peptídeos natriuréticos.²

Palavras-chave

Neprilisina; Insuficiência Cardíaca; Angioedema.

Correspondência: Felix José Alvarez Ramires •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44.

CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: felix.ramires@incor.usp.br

Artigo recebido em 13/03/2024, revisado em 17/03/2024, aceito em 17/03/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240018>

Por longos anos, diferentes abordagens farmacológicas foram usadas na tentativa de regular esses sistemas, principalmente o sistema nervoso autônomo e o sistema renina-angiotensina-aldosterona: os beta bloqueadores, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), os bloqueadores do receptor da angiotensina e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides.

Uma nova classe surgiu com o intuito de regular o sistema até então não modulado, o sistema dos peptídeos natriuréticos. Todavia, não é de hoje que os peptídeos natriuréticos são estudados; desde 1981 quando Bold et al.³ demonstraram que este extrato atrial é capaz de estimular natriurese em ratos, essa molécula passou a ser alvo de estudos e seu potencial terapêutico ganhou interesse de toda comunidade científica.

A partir disto, múltiplas foram as tentativas de demonstrar que a desregulação dos peptídeos natriuréticos teria papel importante no desenvolvimento da IC e que sua modulação seria capaz de atenuar esta síndrome, até se chegar em uma combinação segura como demonstrada no estudo PARADIGM-HF⁴ em 2014, através da junção do sacubitril (um inibidor da enzima que cliva o peptídeo natriurético: a neprilisina) com a valsartana (um bloqueador do receptor da angiotensina).

Entender todo processo histórico e farmacológico que levou a inibição da neprilisina a um dos pilares do tratamento da IC é o objetivo principal desta revisão.

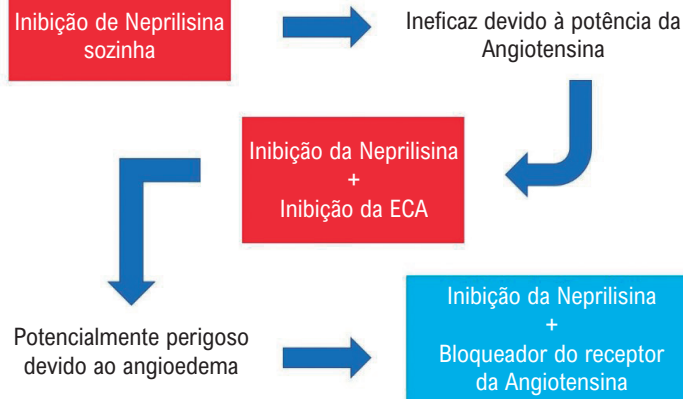
Peptídeos natriuréticos

Existem três tipos de peptídeos natriuréticos: atrial (ANP), cerebral ou tipo B (BNP) e o tipo C (CNP). O ANP foi o primeiro a ser descoberto, como citado anteriormente. Esta molécula é derivada do pré-proANP, e é expressa e armazenada principalmente nos átrios quando há tensão em sua parede, embora concentrações mais baixas possam ser encontradas nos ventrículos e nos rins. O BNP humano é sintetizado de forma semelhante como um pré-hormônio, pré-proBNP, um peptídeo de 134 aminoácidos e clivado em proBNP, que tem 108 aminoácidos de comprimento. O proBNP é posteriormente clivado nos 32 aminoácidos biologicamente ativos do BNP, mais os 76 aminoácidos do NT-proBNP. Embora baixos níveis de BNP sejam

Figura Central: Inibidores da Neprilisina: Histórico, Farmacologia, Evidência Farmacológico-clínica e Prática Clínica, do Risco de Angioedema ao Pilar Terapêutico na Insuficiência Cardíaca



Como inibir a Neprilina na Insuficiência Cardíaca



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(1):e20240018

ECA: enzima conversora de angiotensina.

encontrados nos átrios, uma maior concentração de BNP é armazenada nos ventrículos e é liberada em resposta ao estresse cardíaco, como sobrecarga de volume.⁵ O CNP é o peptídeo natriurético mais expresso no cérebro, mas também é produzido em condrócitos e células endoteliais. Após um insulto vascular ou lesão endotelial, a expressão neo-intimal do CNP aumenta.⁶

Estes peptídeos têm funções além da natriurese simples, incluindo inibição da secreção de renina e aldosterona, aumentando o relaxamento miocárdico, bem como inibindo a remodelação ventricular.⁷⁻¹⁰ E por isso aventou-se uma nova possibilidade: se aumentarmos os níveis séricos destes peptídeos poderíamos ter benefício no tratamento da IC. Com esse racional, uma forma recombinante de ANP chamada carperitide foi desenvolvida e aprovada para uso em IC aguda descompensada, porém até o momento nenhum grande ensaio gerou evidência robusta que sustente essa prática.^{11,12} O BNP humano recombinante também foi desenvolvido e aprovado sob o nome de nesiritide.¹¹ Embora o nesiritide tenha ações hemodinâmicas, neuro-humorais e renais favoráveis e tenha levado a uma pequena redução na dispneia em um grande ensaio randomizado, este tratamento não reduziu a morte ou a hospitalização.^{13,14}

Inibição da neprilina

A neprilina é uma endopeptidase neutra, também conhecida como encefalinase, vasopeptidase ou atiopeptidase,¹⁵ que se liga à superfície da membrana de muitos tecidos, como células endoteliais, células musculares lisas, cardiomiócitos, fibroblastos e particularmente em

células epiteliais renais. É encontrada também nos pulmões, intestino, glândulas suprarrenais, cérebro e coração. Tem como principal função catalisar a degradação dos peptídeos natriuréticos, incluindo não só ANP, BNP e CNP, como também bradicinina, substância P e adrenomedulina, em graus variados.¹⁶⁻¹⁹

Portanto, inibir a enzima que acelera o processo de degradação dos peptídeos natriuréticos seria uma das maneiras de potencializar o efeito destes peptídeos, e isso foi demonstrado com o racecadotril oral e com infusão endovenosa de candoxatrilat, gerando um aumento nos níveis circulantes de ANP e excreção urinária de sódio.^{20,21}

Esses resultados geraram uma expectativa muito grande nesta classe como uma nova alternativa para o tratamento da IC; todavia, os estudos com essas drogas foram direcionados para o tratamento da hipertensão, e os resultados obtidos foram desanimadores. Infelizmente, o uso contínuo de candoxatril (o pró-fármaco oralmente ativo do candoxatrilat) não causou uma redução sustentada na pressão arterial,²² levando ao término do desenvolvimento deste agente e ao surgimento de um novo paradoxo: por que os inibidores da neprilina não conseguem manter uma ação hipotensora sustentada? A explicação mais assertiva é que a inibição da neprilina leva ao aumento de moléculas vasoconstritoras como a endotelina 1 e a própria angiotensina 2 para compensar a ação vasodilatadora gerada pelo aumento dos peptídeos natriuréticos.²³⁻²⁵

Uma vez que o aumento dos peptídeos natriuréticos gere efeitos hemodinâmicos benéficos na IC e, paradoxalmente, também a ativação do sistema renina-angiotensina-

Artigo de Revisão

aldosterona de maneira compensatória, fica claro qual seria o próximo passo mais lógico para o sucesso de uma nova terapia.

Inibição da neprilisina e da enzima conversora de angiotensina

A inibição simultânea da neprilisina e da ECA demonstrou redução dos níveis pressóricos,^{26,27} e também produziu maiores benefícios a curto e longo prazo em modelos experimentais de IC do que a inibição da ECA isoladamente.^{28,29}

Em 2002, o estudo OVERTURE demonstrou que a combinação do inibidor da neprilisina e da ECA chamado omapatrilat foi não inferior ao inibidor da ECA com relação à redução de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). No entanto, embora não tenha sido superior ao enalapril no que diz respeito ao desfecho primário composto de morte por qualquer causa ou hospitalização por IC, o principal desfecho secundário de morte por qualquer causa de hospitalização cardiovascular foi reduzido em 9% no grupo do omapatrilat ($p = 0,024$).³⁰

No estudo OVERTURE, a administração única diária de uma grande dose de omapatrilat levou a uma hipotensão inicial excessiva, não proporcionando inibição sustentada da ECA e da neprilisina durante 24 horas; isso deixou a esperança de que talvez um ajuste posológico seria capaz de atingir o desfecho desejado na ICFER.³¹ Todavia, uma das maiores preocupações seria o risco de angioedema, uma vez que tanto a inibição da neprilisina quanto da ECA, aumentam os níveis de bradicinina.

E essa preocupação foi confirmada em 2004 no estudo OCTAVE de omapatrilat *versus* enalapril em pacientes com hipertensão, que demonstrou um risco três vezes maior de angioedema com o omapatrilat quando comparado com o enalapril, principalmente em afro-americanos, apesar de não ameaçador à vida.³² Com isso, o omapatrilat nunca recebeu aprovação do Food and Drug Administration dos Estados Unidos, o que levou ao término do desenvolvimento clínico deste agente.

Embora tanto a ECA como a neprilisina metabolizem a bradicinina, não se esperava que a inibição de ambas enzimas conduzisse a um acúmulo suficiente de bradicinina para causar o problema de angioedema observado. Acontece que o omapatrilat também inibiu a aminopeptidase P, uma terceira enzima chave envolvida no metabolismo da bradicinina.³³

Inibição da neprilisina e do receptor da angiotensina (INRA)

Para contornar o problema de um risco aumentado de angioedema, a combinação do inibidor da neprilisina sacubitril e do bloqueador do receptor da angiotensina valsartana foi usada no novo medicamento LCZ696. LCZ696 bloqueou o receptor tipo 1 da angiotensina II, em vez da ECA, e o LBQ657, o metabólito ativo do sacubitril (AHU377), não inibiu a aminopeptidase P, com isso, o risco de angioedema foi considerado menor do que com omapatrilat.³⁴⁻³⁶ Outras maneiras de minimizar este risco foi na farmacologia deste novo composto. A posologia de duas vezes ao dia garantiu a inibição sustentada da neprilisina e do

sistema renina-angiotensina durante o período de 24 horas.³⁷

O estudo referência que testou o LCZ696 no cenário da ICFER, PARADIGM-HF também foi projetado para minimizar os possíveis riscos relacionados a esta nova classe. Todos os pacientes randomizados passaram por um período de *run-in*, onde primeiramente teriam que tolerar enalapril 10 mg duas vezes ao dia por duas semanas e, a seguir, o LCZ696 200 mg duas vezes ao dia durante um período inicial antes da randomização. Este período identificou pacientes particularmente suscetíveis à hipotensão e ao angioedema, embora ambos os problemas raramente levassem à descontinuação do tratamento. Dois breves períodos de *wash-out* foram também incluídos para evitar sobreposição entre a inibição da neprilisina com LCZ696 e a inibição da ECA com enalapril.

INRA e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

No estudo PARADIGM-HF, sacubitril-valsartana 200 mg duas vezes ao dia comparado com enalapril 10 mg duas vezes ao dia levou a uma redução estatisticamente significativa de 20% no desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC e uma redução de 16% no risco de morte por qualquer causa.

Este foi um estudo multicêntrico, duplo-cego que randomizou 8.442 pacientes com IC classe II a IV da New York Heart Association (NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 35\%$ para receberem sacubitril-valsartana ou enalapril, além da terapia otimizada. O estudo foi interrompido precocemente, após 27 meses, por causa do benefício atingido por essa nova classe.

Após este estudo emblemático, essa nova combinação medicamentosa ganhou forças e em pouco tempo começou a mudar diretrizes no tratamento da ICFER ao redor do mundo.

INRA e insuficiência cardíaca descompensada

Depois destes resultados, o sacubitril-valsartana começou a ser testado em vários cenários diferentes, dentre eles, a IC aguda descompensada. O estudo PIONEER-HF se propôs a avaliar a eficácia e a segurança da combinação sacubitril-valsartana em pacientes com IC aguda descompensada. 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 $< 35\%$ e NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml ou BNP ≥ 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 $-46,7\%$ *versus* $-25,3\%$; $p < 0,001$). Essa diminuição foi observada desde a primeira semana.

Os autores concluíram que em pacientes com ICFER, 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.³⁸

A redução de uma combinação de re-hospitalização por IC ou morte cardiovascular também mostrou ser significativa

em pacientes tratados com sacubitril-valsartana em uma análise exploratória do estudo PIONEER-HF.³⁹ 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 ($p = 0,007$). Reforçando que esses foram desfechos exploratórios.

Os pacientes com IC que receberam alta após hospitalização por IC descompensada apresentaram maior risco de reinternação nos primeiros 30 dias pós-alta. Uma subanálise do estudo PARADIGM-HF demonstrou que 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% *versus* 21,0%; $p = 0,031$). Da mesma forma, os índices de reinternação por IC foram menores com sacubitril/valsartana *versus* enalapril (9,7% *versus* 13,4%; $p = 0,006$).⁴⁰

Uma dúvida comum após a descompensação da IC é sobre o melhor momento para iniciar esta nova classe. O estudo TRANSITION⁴¹ teve como objetivo responder essa questão: melhor começarmos o sacubitril-valsartana no hospital ou logo após a alta? Para isso foram incluídos 1.002 pacientes que iniciaram o uso sacubitril/valsartana ≥ 12 horas antes da alta hospitalar ou de 1 a 14 dias após a alta. A dose inicial foi de 24/26 mg ou 49/51 mg, 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 proporção de pacientes que atingiram a dose-alvo foi semelhante nos dois grupos (45,4% *versus* 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% nos pré alta *versus* 68,5% nos pós alta (RR: 0,91; intervalo de confiança de 95%: 0,83 a 0,99).

Com os resultados destes estudos, passou-se a considerar o início do sacubitril-valsartana para pacientes com ICFER em início de tratamento como primeira opção e, também, para pacientes hospitalizados por IC descompensada, segundo a última atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca.⁴²

INRA e diminuição de fibrose e remodelamento

Inicialmente, estudos experimentais com ratos demonstraram que o ANP pode proteger o coração da remodelação induzida pela angiotensina II, atenuando a inflamação, pelo menos parcialmente, através da cascata da endotelina 1/receptor A da endotelina.⁴³ Foi demonstrado experimentalmente também que, em ratos, a molécula LCZ696 atenuou o remodelamento cardíaco e a disfunção ventricular pós infarto do miocárdio, diminuindo fibrose e hipertrofia.⁴⁴

Com os resultados do PARADIGM-HF,⁴ estudos mecanísticos foram desenvolvidos para elucidar a atuação

do INRA no remodelamento cardíaco. O estudo PROVE-HF teve como objetivo avaliar se as alterações dos níveis de NT-proBNP se associam a mudanças de volumes e função cardíacas. Foi um estudo multicêntrico, aberto, prospectivo, com seguimento de 12 meses, que incluiu 794 pacientes com ICFER.

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 aumento significativo da fração de ejeção 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'.⁴⁵

No mesmo período, o estudo EVALUATE-HF foi realizado para determinar se sacubitril-valsartana melhora a rigidez aórtica e o remodelamento cardíaco. Trata-se também de 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 (desfecho principal), no grupo sacubitril-valsartana, enquanto houve aumento no grupo enalapril, porém, sem diferença estatística ($p = 0,78$). Todavia, os desfechos secundários demonstraram uma melhora mais acentuada de parâmetros ecocardiográficos associados ao remodelamento cardíaco, como na diminuição do volume atrial esquerdo e aumento dos volumes diastólicos e sistólicos do ventrículo esquerdo, no grupo que recebeu INRA.⁴⁶

INRA e morte súbita cardíaca

Uma subanálise que avaliou as causas de mortes entre os pacientes do PARADIGM-HF concluiu que o risco de morte cardiovascular foi significativamente reduzido pelo tratamento com INRA (HR 0,80; intervalo de confiança de 95% 0,72 a 0,89; $p < 0,001$). Entre as mortes cardiovasculares, tanto morte súbita cardíaca (HR 0,80; intervalo de confiança de 95% 0,68 a 0,94; $p = 0,008$) quanto morte devido à piora da IC (HR 0,79; intervalo de confiança de 95% 0,64 a 0,98; $p = 0,034$) foram reduzidas pelo tratamento com INRA em comparação com enalapril.⁴⁷

Outra subanálise mais recente do estudo PARADIGM-HF teve como objetivo investigar o efeito da terapia com sacubitril-valsartana na morte súbita cardíaca de acordo com o uso e elegibilidade para cardiodesfibrilador implantável (CDI), estratificado por causa de IC. No início do estudo, dos 7.145 (85%) pacientes elegíveis para implantação de CDI, apenas 1.243 (15%) tinham um CDI. Nesta conjuntura o sacubitril-valsartana reduziu o risco de morte súbita cardíaca independentemente do uso de CDI ou da elegibilidade, particularmente em usuários de CDI e cardiomiopatia não isquêmica.⁴⁸

INRA e insuficiência cardíaca terminal

Quando estratificamos os pacientes com ICFER e classe funcional NYHA que participaram do estudo PARADIGM, vemos que menos de 1% pertenciam à classe funcional IV. Assim, foi desenhado o estudo LIFE, que teve como objetivo avaliar o uso de sacubitril-valsartana em pacientes com

Artigo de Revisão

ICFER ($\leq 35\%$) com sintomas mais limitantes.⁴⁹ Este foi um estudo prospectivo com seguimento de 24 semanas, multicêntrico, duplo-cego, comparado com a valsartana. Foram incluídos 335 pacientes com NYHA IV, com BNP ≥ 250 e NT-proBNP ≥ 800 pg/mL. Estes pacientes passaram por um período de *run-in* de 3 a 7 dias com sacubitril-valsartana 24/26 mg duas vezes ao dia. Após esse período, utilizariam sacubitril-valsartana com dose alvo de 97/103 mg duas vezes ao dia ou valsartana 160 mg duas vezes ao dia. Devido à pandemia por COVID-19, o recrutamento de pacientes foi interrompido antes do previsto.

O desfecho primário foi de mudança proporcional da área abaixo da curva dos níveis de NT-proBNP avaliadas em 24 semanas. Nenhum dos grupos mostrou melhora nos níveis de BNP. Não houve diferença em hospitalização ou morte cardiovascular, nem em hospitalização isolada, apesar de não ter poder suficiente para mostrar uma diferença significativa.

Estes resultados corroboram as observações anteriores, que sugerem que conforme a IC avança, a ativação excessiva e crônica do sistema renina-angiotensina aldosterona pode amenizar o efeito dos peptídeos natriuréticos no coração, vasculatura ou rins. Diferentemente do que observamos em pacientes com IC em classe funcional II ou III, esta seria uma população que talvez não se beneficiasse desse fármaco.

INRA e infarto agudo do miocárdio

Para avaliar os possíveis benefícios do INRA no contexto de pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), o estudo PARADISE-MI foi projetado.⁵⁰ Este foi um estudo randomizado, duplo-cego de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança do uso de sacubitril-valsartana comparado com ramipril em pacientes de alto risco após IAM. Foram incluídos 5.669 pacientes de 41 países (178 do Brasil), com IAM, após 12 horas e antes de 7 dias do evento índice, com disfunção ventricular (fração de ejeção $\leq 40\%$) e/ou congestão pulmonar, necessitando tratamento (diuréticos, vasodilatadores, vasopressores e/ou inotrópicos), apresentando pelo menos 1 dos 8 fatores de risco a seguir: idade > 70 anos, taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min/1,73 m², diabetes tipo 1 ou 2, IAM prévio, fibrilação atrial, fração de ejeção $< 30\%$ associada ao IAM, Killip III ou IV, IAM com supradesnívelamento de segmento ST sem reperfusão nas primeiras 24 horas. O desfecho primário foi tempo para ocorrência de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou diagnóstico de IC ambulatorial, e não houve diferença estatística entre os dois grupos (HR 0,90, $p = 0,17$).

Recentemente, Berwanger et al. publicaram uma análise post-hoc do estudo PARADISE-MI usando a proporção de vitórias (*win ratio*) e incluindo eventos identificados pelo investigador sem confirmação de classificação de evento clínico, onde o sacubitril-valsartana foi superior ao ramipril entre os sobreviventes de alto risco de IAM.⁵¹

Outra subanálise do mesmo estudo se propôs a avaliar os efeitos na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o remodelamento adverso após IAM de alto risco, PARADISE Echo Substudy.⁵² O tratamento com sacubitril-valsartana comparado ao ramipril após IAM não resultou em alterações

na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ou no volume atrial esquerdo aos 8 meses. No entanto, os pacientes randomizados para sacubitril-valsartana apresentaram menor aumento do ventrículo esquerdo e melhora superior na pressão de enchimento.

INRA e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) está associada a morbidade e mortalidade substanciais, mas faltam tratamentos eficazes. O surgimento do INRA trouxe esperança de que esta nova classe seria capaz de diminuir essa morbidade. Inicialmente, os estudos apontavam para essa tendência. O estudo PARAMOUNT foi um ensaio multicêntrico de fase 2, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego em pacientes com IC classe II ou III da NYHA, fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 45% ou superior e NT-proBNP maior que 400 pg/mL. Inicialmente, 301 pacientes foram randomizados para receber LCZ696, titulado para 200 mg duas vezes ao dia ou valsartana titulado para 160 mg duas vezes ao dia e tratados por 36 semanas. O desfecho primário foi a alteração no NT-proBNP desde o início até 12 semanas; LCZ696 reduziu o NT-proBNP em maior extensão do que o valsartana às 12 semanas e foi bem tolerado.⁵³

Com isso em mente, o estudo PARAGON-HF foi desenhado para responder essa pergunta: o INRA seria capaz de reduzir mortalidade no cenário da ICFEP? Com o desfecho primário composto de avaliar o total de hospitalizações por IC e morte por causas cardiovasculares, foram incluídos 4.822 pacientes com IC classe II a IV da NYHA, fração de ejeção de 45% ou superior, nível elevado de peptídeos natriuréticos e doença cardíaca estrutural para receber sacubitril-valsartana (dose-alvo, 97 mg de sacubitril com 103 mg de valsartana duas vezes ao dia) ou valsartana (dose-alvo, 160 mg duas vezes ao dia).

Após 34 meses, a diferença no desfecho primário entre os grupos não foi estatisticamente significativa (com redução de risco relativo de 13% a favor do sacubitril-valsartana, mas $p = 0,059$). No entanto, a análise exploratória dos desfechos secundários forneceu alguns dados interessantes; no grupo que recebeu INRA houve melhora da classe funcional, qualidade de vida e função renal. No entanto, também apresentaram maior incidência de hipotensão e angioedema. Com relação ao grupo com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 57\%$, os achados do PARAGON-HF reforçam a suspeita de que doentes com IC de fração de ejeção levemente reduzida possam se beneficiar dos mesmos tratamentos indicados no manejo da ICFER.⁵⁴

Ainda no cenário de ICFEP, o estudo PARALLAX, teve o desenho e a população muito semelhantes ao estudo PARAMOUNT, mas inovou no tratamento de comparação (inibidor da ECA, bloqueador do receptor da angiotensina ou placebo) e incluiu como desfecho principal a mudança no NT-proBNP e da distância no teste de caminhada de 6 minutos entre sujeitos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $> 40\%$. Muito embora sacubitril-valsartana tenha reduzido o NT-proBNP, não foi melhor em relação

à classe funcional, na melhora da qualidade de vida nem na distância percorrida no teste de caminhada.⁵⁵

Para avaliar o manejo da ICFEP após uma descompensação, o estudo PARAGLIDE-HF avaliou sacubitril-valsartana versus valsartana em fração de ejeção > 40% após um evento recente de descompensação da IC. O desfecho primário foi a mudança proporcional média no tempo, do NT-proBNP desde o início até as semanas 4 e 8. Entre os pacientes com fração de ejeção > 40% estabilizada após a IC, o sacubitril-valsartana levou a uma maior redução nos níveis plasmáticos de NT-proBNP e foi associado ao benefício clínico em comparação com o valsartana sozinho, apesar de mais hipotensão sintomática.⁵⁶

Segurança: angioedema, hipotensão, função renal, hipercalemia e déficit cognitivo

O angioedema foi avaliado de forma independente no PARADIGM-HF por um comitê cego com um pequeno número de casos confirmados e sem grande desequilíbrio entre os braços de tratamento. Consistente com relatos anteriores de que os pacientes afro-americanos apresentam risco aumentado de angioedema relacionado ao tratamento, os pacientes negros no PARADIGM-HF apresentaram um risco maior de angioedema relacionado ao sacubitril-valsartana do que os pacientes não negros.

No PARADIGM-HF, a hipotensão sintomática ocorreu mais frequentemente no grupo sacubitril-valsartana do que naqueles que receberam enalapril, embora isto não tenha levado a uma diferença na descontinuação entre os braços de tratamento. É importante ressaltar que não houve interação entre a ocorrência de hipotensão, seja durante a fase inicial ou após a randomização, e o efeito benéfico do tratamento com sacubitril-valsartana. Estes resultados, juntamente com a observação de que os pacientes que receberam subdoses de sacubitril-valsartana devido à intolerância a doses mais altas obtiveram benefícios semelhantes aos daqueles que toleraram doses mais altas.

No mesmo estudo emblemático, tanto a disfunção renal como a hipercalemia grave ocorreram menos frequentemente com sacubitril-valsartana do que com enalapril.⁴ Além disso, o declínio na taxa de filtração glomerular ao longo do tempo foi atenuado com sacubitril-valsartana em comparação com enalapril, apesar de um pequeno aumento na relação albumina/creatinina urinária com inibição da neprilísina.⁵⁷

A combinação de um antagonista do receptor mineralocorticoide com um bloqueador do sistema renina-angiotensina aumenta o risco de hipercalemia. Os pacientes que receberam um antagonista do receptor mineralocorticoide no início do estudo PARADIGM-HF, randomizados para receber enalapril, tiveram maior probabilidade de apresentar hipercalemia grave do que aqueles randomizados para sacubitril-valsartana, sugerindo que a adição da inibição da neprilísina ao bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina pode reduzir o risco de hipercalemia associada a esta combinação.⁵⁸

Como a neprilísina é parcialmente responsável pela eliminação de certos peptídeos beta amiloides do cérebro,

um INRA pode, teoricamente, aumentar a deposição cerebral desses peptídeos e, a longo prazo, potencialmente ter um impacto adverso na cognição. O tratamento de duas semanas com sacubitril-valsartana em comparação com placebo aumentou as concentrações de amiloide- β 1-38 no líquido cefalorraquidiano de voluntários saudáveis, embora as concentrações de amiloide- β 1-40 e do amiloide tóxico- β 1-42 não tenham sido alteradas.⁵⁹

Nesse cenário, o estudo PERSPECTIVE foi o primeiro ensaio randomizado a avaliar os efeitos a longo prazo do sacubitril-valsartana em comparação com o valsartana na função cognitiva de pacientes com IC e fração de ejeção > 40%. Neste estudo, 592 pacientes de 137 locais em 20 países foram randomizados 1:1. O desfecho primário foi a alteração da função cognitiva em três anos, avaliada pelo escore CogState (GCCS), e não houve diferenças significativas nesse desfecho quando comparado com pacientes tratados com valsartana.⁶⁰

Conclusão

O sacubitril-valsartana se mostrou uma terapia extremamente segura e efetiva no tratamento da ICFER, no que diz respeito a redução de mortalidade, remodelamento, qualidade de vida e hospitalização. Isso torna essa classe um dos pilares sólidos no tratamento desta síndrome. Quando falamos de ICFEP, esse benefício parece ser menor. Todavia, naqueles pacientes com IC com fração de ejeção levemente reduzida há uma tendência importante de que esta classe medicamentosa também possa ser útil.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza PVR, Madrini Junior V, Fernandes F, Fernandes FD, Ramires FJA; Obtenção de dados: Souza PVR, Fernandes FD, Ramires FJA; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Souza PVR; Análise estatística: Ramires FJA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Madrini Junior V, Fernandes F, Ramires FJA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

Referências

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart Failure. *Lancet*. 2005;365(9474):1877-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66621-4.
2. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The Natriuretic Peptides System in the Pathophysiology of Heart Failure: from Molecular Basis to Treatment. *Clin Sci*. 2016;130(2):57-77. doi: 10.1042/CS20150469.
3. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A Rapid and Potent Natriuretic Response to Intravenous Injection of Atrial Myocardial Extract in Rats. *Life Sci*. 1981;28(1):89-94. doi: 10.1016/0024-3205(81)90370-2.
4. 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;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
5. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Senni M. Neprilysin Inhibition in Heart Failure: Mechanisms and Substrates Beyond Modulating Natriuretic Peptides. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):710-7. doi: 10.1002/ehf.799.
6. Lumsden NG, Khambata RS, Hobbs AJ. C-type Natriuretic Peptide (CNP): Cardiovascular Roles and Potential as a Therapeutic Target. *Curr Pharm Des*. 2010;16(37):4080-8. doi: 10.2174/138161210794519237.
7. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC Jr. Neutral Endopeptidase Inhibition and the Natriuretic Peptide System: An Evolving Strategy in Cardiovascular Therapeutics. *Eur Heart J*. 2013;34(12):886-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehs262.
8. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of Atrial Peptides on Aldosterone Production. *J Clin Invest*. 1985;76(5):1807-11. doi: 10.1172/JCI112172.
9. McKie PM, Cataliotti A, Boerrigter G, Chen HH, Sangaralingham SJ, Martin FL, et al. A Novel Atrial Natriuretic Peptide Based Therapeutic in Experimental Angiotensin II Mediated Acute Hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1152-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.159210.
10. Nakagawa H, Oberwinkler H, Nikolaev VO, Gaßner B, Umbenhauer S, Wagner H, et al. Atrial Natriuretic Peptide Locally Counteracts the Deleterious Effects of Cardiomyocyte Mineralocorticoid Receptor Activation. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):814-21. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000885.
11. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;191:341-66. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15.
12. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Goto D, Yamada S, Yokoshiki H, et al. Characteristics, Management, and Outcomes for Patients During Hospitalization Due to Worsening Heart Failure-A Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *J Cardiol*. 2013;62(2):95-101. doi: 10.1016/j.jcc.2013.03.009.
13. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;287(12):1531-40. doi: 10.1001/jama.287.12.1531.
14. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
15. Lang CC, Motwani JG, Coutie WJ, Struthers AD. Clearance of Brain Natriuretic Peptide in Patients with Chronic Heart Failure: Indirect Evidence for a Neutral Endopeptidase Mechanism but Against an Atrial Natriuretic Peptide Clearance Receptor Mechanism. *Clin Sci*. 1992;82(6):619-23. doi: 10.1042/cs0820619.
16. Wong-Leung YL, Kenny AJ. Some Properties of a Microsomal Peptidase in rat Kidney. *Biochem J*. 1968;110(2):5.
17. Kerr MA, Kenny AJ. The Purification and Specificity of a Neutral Endopeptidase from Rabbit Kidney Brush Border. *Biochem J*. 1974;137(3):477-88. doi: 10.1042/bj1370477.
18. Matsas R, Fulcher IS, Kenny AJ, Turner AJ. Substance P and [Leu]enkephalin are Hydrolyzed by an Enzyme in Pig Caudate Synaptic Membranes that is identical with the Endopeptidase of Kidney Microvilli. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80(10):3111-5. doi: 10.1073/pnas.80.10.3111.
19. Vanneste Y, Michel A, Dimaline R, Najdovski T, Deschodt-Lanckman M. Hydrolysis of Alpha-human Atrial Natriuretic Peptide in Vitro by Human Kidney Membranes and Purified Endopeptidase-24.11. Evidence for a Novel Cleavage Site. *Biochem J*. 1988;254(2):531-7. doi: 10.1042/bj2540531.
20. Northridge DB, Jardine AC, Alabaster CT, Barclay PL, Connell JM, Dargie HJ, et al. Effects of UK 69 578: A Novel Atriopeptidase Inhibitor. *Lancet*. 1989;2(8663):591-3. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90714-9.
21. Gros C, Souque A, Schwartz JC, Duchier J, Cournot A, Baumer P, et al. Protection of Atrial Natriuretic Factor Against Degradation: Diuretic and Natriuretic Responses After in vivo Inhibition of Enkephalinase (EC 3.4.24.11) by Acetorphan. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(19):7580-4. doi: 10.1073/pnas.86.19.7580.
22. Bevan EG, Connell JM, Doyle J, Carmichael HA, Davies DL, Lorimer AR, et al. Candoxatril, a Neutral Endopeptidase Inhibitor: Efficacy and Tolerability in Essential Hypertension. *J Hypertens*. 1992;10(7):607-13.
23. Richards AM, Wittert GA, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, Frampton C. Effect of Inhibition of Endopeptidase 24.11 on Responses to Angiotensin II in Human Volunteers. *Circ Res*. 1992;71(6):1501-7. doi: 10.1161/01.res.71.6.1501.
24. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of Neutral Endopeptidase Causes Vasoconstriction of Human Resistance Vessels in Vivo. *Circulation*. 1998;97(23):2323-30. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2323.
25. Dalzell JR, Seed A, Berry C, Whelan CJ, Petrie MC, Padmanabhan N, et al. Effects of Neutral Endopeptidase (Neprilysin) Inhibition on the Response to other Vasoactive Peptides in Small Human Resistance Arteries: Studies with Thiorphan and Omapatrilat. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(1):13-8. doi: 10.1111/1755-5922.12053.
26. Seymour AA, Swerdel JN, Abboa-Offei B. Antihypertensive Activity During Inhibition of Neutral Endopeptidase and Angiotensin Converting Enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17(3):456-65. doi: 10.1097/00005344-199103000-00015.
27. Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, Ruschitzka F, Lüscher TF. Vasoepitidase Inhibitors: A New Therapeutic Concept in Cardiovascular Disease? *Circulation*. 2001;104(15):1856-62. doi: 10.1161/hc4001.097191.
28. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Combined Neutral Endopeptidase and Angiotensin-converting Enzyme Inhibition in Heart Failure: Role of Natriuretic Peptides and Angiotensin II. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31(1):116-25. doi: 10.1097/00005344-199801000-00017.
29. Trippodo NC, Fox M, Monticello TM, Panchal BC, Asaad MM. Vasoepitidase Inhibition with Omapatrilat Improves Cardiac Geometry and Survival in Cardiomyopathic Hamsters More Than Does ACE Inhibition with Captopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34(6):782-90. doi: 10.1097/00005344-199912000-00003.
30. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106(8):920-6. doi: 10.1161/01.cir.0000029801.86489.50.
31. McMurray JJ. Neprilysin Inhibition to Treat Heart Failure: A Tale of Science, Serendipity, and Second Chances. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):242-7. doi: 10.1002/ehf.250.
32. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and Enalapril in Patients with Hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) Trial. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):103-11. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.014.
33. Fryer RM, Segreti J, Banfor PN, Widomski DL, Backes BJ, Lin CW, et al. Effect of Bradykinin Metabolism Inhibitors on Evoked Hypotension in Rats: Rank Efficacy of Enzymes Associated with Bradykinin-mediated Angioedema. *Br J Pharmacol*. 2008;153(5):947-55. doi: 10.1038/sj.bjp.0707641.

34. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, A Novel Dual-acting Angiotensin Receptor-neprilysin Inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):401-14. doi: 10.1177/0091270009343932.
35. Hegde LG, Yu C, Renner T, Thibodeaux H, Armstrong SR, Park T, et al. Concomitant Angiotensin AT1 Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition Produces Omapatrilat-Like Antihypertensive Effects without Promoting Tracheal Plasma Extravasation in the Rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(4):495-504. doi: 10.1097/FJC.0b013e318210fc7e.
36. Ruilope LM, Dukar A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure Reduction with LCZ696, A Novel Dual-acting Inhibitor of the Angiotensin II Receptor and Neprilysin: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Active Comparator Study. *Lancet*. 2010;375(9722):1255-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
37. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibition as an Alternative to Angiotensin-converting Enzyme Inhibition in Patients with Chronic Systolic Heart Failure: Rationale for and Design of the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1062-73. doi: 10.1093/eurjhf/hft052.
38. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
39. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*. 2019;139(19):2285-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039331.
40. Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):241-8. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.047.
41. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of Sacubitril/Valsartan in Haemodynamically Stabilised Heart Failure Patients in Hospital or Early After Discharge: Primary Results of the Randomised TRANSITION Study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):998-1007. doi: 10.1002/ejhf.1498.
42. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
43. Fujita S, Shimojo N, Terasaki F, Otsuka K, Hosotani N, Kohda Y, et al. Atrial Natriuretic Peptide Exerts Protective Action Against Angiotensin II-Induced Cardiac Remodeling by Attenuating Inflammation via Endothelin-1/endothelin Receptor A Cascade. *Heart Vessels*. 2013;28(5):646-57. doi: 10.1007/s00380-012-0311-0.
44. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 Attenuates Cardiac Remodeling and Dysfunction After Myocardial Infarction by Reducing Cardiac Fibrosis and Hypertrophy. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):71-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
45. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. 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*. 2019;322(11):1085-95. doi: 10.1001/jama.2019.12821.
46. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(11):1077-84. doi: 10.1001/jama.2019.12843.
47. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the Angiotensin-receptor-Neprilysin Inhibitor LCZ696 Compared with Enalapril on Mode of Death in Heart Failure Patients. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1990-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.
48. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, et al. Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable Cardioverter-Defibrillator Use and Heart Failure Cause: A PARADIGM-HF Analysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):844-55. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.015.
49. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(1):17-25. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4567.
50. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1845-55. doi: 10.1056/NEJMoa2104508.
51. Berwanger O, Pfeffer M, Claggett B, Jering KS, Maggioni AP, Steg PG, et al. Sacubitril/Valsartan Versus Ramipril for Patients with Acute Myocardial Infarction: Win-Ratio Analysis of the PARADISE-MI Trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1918-27. doi: 10.1002/ejhf.2663.
52. Shah AM, Claggett B, Prasad N, Li G, Volquez M, Jering K, et al. Impact of Sacubitril/Valsartan Compared With Ramipril on Cardiac Infarction and Function After Acute Myocardial Infarction: The PARADISE-MI Echocardiographic Substudy. *Circulation*. 2022;146(14):1067-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059210.
53. 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. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
54. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
55. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczeczoedy P, Ibram G, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919-29. doi: 10.1001/jama.2021.18463.
56. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.019.
57. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):489-98. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
58. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):79-85. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
59. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):800-10. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020.
60. McMurray J. Neprilysin Inhibition Does Not Affect cognitive Function in Patients with Heart Failure (PERSPECTIVE Trial). Barcelona: European Society of Cardiology; 2022.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons