

## O Efeito Diurético do Sacubitril/Valsartana pode ser Clinicamente Relevante

*The Diuretic Effect of Sacubitril/Valsartan Might Be Clinically Relevant*

Luís Beck-da-Silva<sup>1,2</sup> e Luís E. Rohde<sup>1,2</sup> 

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre,<sup>1</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>2</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Recentemente, um novo e inovador medicamento tem sido prescrito a pacientes com insuficiência cardíaca. O sacubitril/valsartana é uma nova modalidade de medicamento que promove uma redução de 16% na mortalidade, 20% na mortalidade cardiovascular e 21% nas internações hospitalares por insuficiência cardíaca. O benefício é clinicamente relevante, e o ensaio clínico que demonstrou tal benefício alcançou significância estatística sem precedentes.<sup>1</sup>

O mecanismo de ação do sacubitril/valsartana combina o conhecido efeito vasodilatador da valsartana associado ao efeito inibitório do sacubitril sobre a neprilisina (NEP), o que resulta em níveis aumentados de peptídeos natriuréticos, ação aumentada de peptídeos natriuréticos endógenos nos tecidos alvos pelo aumento da meia vida nos tecidos, e conseqüentemente aumento no efeito vasodilatador, antiproliferativo e natriurético.<sup>1</sup>

Apesar de a abordagem atual de se substituir o enalapril por sacubitril/valsartana possa parecer apenas uma substituição de vasodilatadores em pacientes com insuficiência cardíaca, a adição do efeito natriurético do sacubitril pode na verdade representar o agente condutor dos benefícios clínicos. A favor desse conceito, podemos fazer alguns comentários:

- A hipotensão, mais frequentemente observada em pacientes que recebem sacubitril/valsartana que naqueles que recebem enalapril, poderia estar associada com a hipovolemia causada pelo efeito natriurético do sacubitril;
- Pacientes que receberam valsartana (160 mg duas vezes por dia) no ensaio Val-HEFT trial<sup>2</sup> não mostraram

o mesmo benefício sobre a mortalidade ou sobre eventos adversos hipotensivos demonstrados no estudo PARADIGM-HF (sacubitril/valsartana 97/103 mg duas vezes por dia).

- Uma análise post hoc dos dados do estudo PARADIGM-HF revelou que o aumento na dose média de furosemida foi menor no grupo que recebeu sacubitril/valsartana em comparação àquele que recebeu enalapril, e que a dose mediana de furosemida aumentou somente no grupo que recebeu enalapril.<sup>3</sup>

Já está bem estabelecido, a partir de estudos observacionais e meta-análises, que doses aumentadas de diuréticos estão associadas a um pior prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca. Apesar dos vieses inerentes a estudos observacionais, é biologicamente plausível que os diuréticos sejam potencialmente prejudiciais devido ao aumento dos níveis plasmáticos de renina, ao efeito vasoconstritor e ao efeito hipocalêmico. Um dos poucos ensaios clínicos conduzidos com diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca, o estudo DOSE, mostrou maior toxicidade renal associada a maiores doses de furosemida. A redução na dose de diuréticos associada à terapia com sacubitril/valsartana pode ser um efeito secundário desejado desse composto em pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>4,5</sup>

Nesse sentido, estudos sobre a retirada de diuréticos são necessários. O estudo REBIC (REde Brasileira de Insuficiência Cardíaca) está em andamento, e pretende ser o maior ensaio clínico já realizado que avalie os efeitos da retirada de diuréticos em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca.<sup>6</sup> Um subgrupo de pacientes que receberam sacubitril-valsartana será comparado com pacientes que receberam inibidores de enzima conversora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina quanto à tolerância da retirada do diurético.

Na ausência de outros dados disponíveis, recomenda-se uma maior atenção no status de volume dos pacientes e a prática de um limiar mais baixo para a diminuição ou mesmo a retirada de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca recebendo sacubitril/valsartana.

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Valsartana/uso terapêutico; Aminobutiratos/farmacologia; Antagonistas de Receptores de Angiotensina/farmacologia; Peptídeos Natriuréticos; Tetrzóis/farmacologia.

**Correspondência:** Luís Beck-da-Silva •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 2060.

CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: lbneto@hcpa.edu.br, luibeckdasilva@gmail.com

Artigo recebido em 27/08/2018, revisado em 30/09/2018, aceito em 24/10/2018

**DOI:** 10.5935/abc.20190080

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Beck-da-Silva L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Beck-da-Silva L e Rohde LE.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

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

## Referências

1. 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.
2. Cohn JN, Tognoni G, the Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75.
3. Ayalasomayajula S, Schuehly U, Pal P, Chen F, Zhou W, Sunkara G, et al. Effect of the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of furosemide. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):926-36.
4. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi M, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1244-52.
5. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
6. da Rosa PR, Rohde LE, Doebber M, Ribeiro ALP, Prado DP, Bertoldi FG, et al. Rational and design of a randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and tolerability of furosemide withdrawal in stable chronic outpatients with heart failure: The ReBIC-1 trial. *Am Heart J*. 2017 Dec ;194:125-31.

