

Inibição da Neprilisina. Um Novo Paradigma no Tratamento da Insuficiência Cardíaca?

Joel Alves Pinho Filho

Cardiologista clínico em Salvador - Bahia

Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Seção Bahia

Tive a oportunidade de assistir ao desenvolvimento do tratamento da insuficiência cardíaca (IC) ao longo do século passado e nas duas décadas atuais. Não digo ter sido um privilégio, pois foram tempos difíceis. Inicialmente tínhamos digital, diurético e dieta. A clássica terapia DDD. Nossas enfermarias hospedavam até 20% de casos de intoxicação digital. Usávamos doses muito altas, de um fármaco que pouco tinha a nos oferecer nessa situação. Um aprendizado que ficou claro mais recentemente. Nas décadas de 80 e 90, surgiram os vasodilatadores e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁻⁴.

Pudemos observar expressiva melhora clínica dos pacientes, com redução da mortalidade. Ainda nesse período, os betabloqueadores se firmaram após um trabalho exaustivo, para demover o conceito de contraindicação dessa droga na IC. Todos os fármacos, até então, foram testados contra placebo, em estudos rigorosos, que embasam nossa terapia atual. Os betabloqueadores levaram mais de uma década para serem aceitos, isso ocorrendo após importantes estudos placebo controlados⁵⁻⁹. A esse esforço, foram acrescentados aparelhos de ressincronização e desfibriladores, mais recentemente. Passamos, assim, longo tempo aprendendo e aperfeiçoando o emprego desses fármacos, que embora sejam uma dádiva, a síndrome de IC, mesmo sob tratamento, evolui, e a condição clínica do paciente deteriora. O transplante cardíaco e certos dispositivos de assistência ventricular podem interromper esse curso. Sabedores desses fatos e, em vista da alta morbimortalidade nessa condição, as pesquisas continuaram, sem grandes avanços. Assim, diferentes estudos que testaram novas abordagens no sistema neurohumoral se mostraram negativas¹⁰⁻¹⁴.

Em 2014, entretanto, foi publicado o estudo “PARADIGM-HF” parecendo ter acrescentado mais um fármaco com ação neurohormonal, agora, inibindo a Neprilisina com Sacubitril, e promovendo expressiva redução de morte e hospitalização, em cima do tratamento padrão¹⁵. Neprilisina é uma endopeptidase com função em mais de 50 substratos peptídicos, dentre eles, o peptídeo natriurético e a bradicinina, que possuem efeitos natriuréticos e vasodilatador. Sacubitril, ao inibir a neprilisina, promove um aumento da concentração de peptídeo natriurético e bradicinina, esperando-se com isso um efeito hemodinâmico e clínico expressivo.

No início de minha formação como cardiologista, tinha prazer em assistir palestras dos grandes mestres. Com o passar do tempo, passei a valorizá-los ainda mais. Entretanto, pude perceber nos últimos 20 anos, que estamos deteriorando, apesar do volume exponencial de publicações científicas, bem como no número de médicos com doutorado muito ativos nos congressos. A informação passou a ser volumosa, sendo necessário que haja uma interpretação rigorosa para separar o joio do trigo. No passado, isso era feito, selecionando a revista consultada. Atualmente, isso não é crível, pois há substancial desvio de recursos para publicação de artigos que, se analisados com rigor, não seriam publicados com o destaque recebido. Após a publicação de alguns estudos, existe o trabalho de divulgar junto à comunidade médica e à imprensa leiga os resultados obtidos, buscando envolver as pessoas, para maior consumo do produto.

Fico muito constrangido, ao presenciar, professores destacados, propalando o uso de medicamentos, por vezes sem a devida comprovação de eficácia, deixando-se influenciar pela indústria e pelo capital. Acho que a medicina perde, e, lamento muito que isso esteja ocorrendo com certa frequência.

Correspondência: Joel Alves Pinho Filho •

Av. Anita Garibaldi, 1555, Centro Médico Garibaldi, Sala 703. Federação. Salvador- Bahia. CEP 40210-750.

Fone: 71 3247-8453. Celular: 71 99967-3908

Email: joelpinho@terra.com.br

Artigo recebido em 08/07/2020. Revisado em 12/07/2020. Aprovado em 10/08/2020.

Estudos mal conduzidos, ou melhor, conduzidos de modo a evidenciar algo que não foi testado, e, em cima de uma grande jogada de *marketing* (envolvendo periódicos, médicos, pesquisadores e até a população), obter a consolidação do uso de um produto não testado de maneira adequada.

Assim, vejamos o que aconteceu com o PARADIGM-HF: esse estudo testou uma associação do sacubitril com valsartan em uma molécula única- LCZ696, versus enalapril, em pacientes ambulatoriais e com IC em classe funcional (CF) II-IV. A vasta maioria em CF II e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) igual ou menor que 40%, depois reduzida para 35%. Foram randomizados 8442 pacientes, com desfecho primário de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por IC. O estudo foi interrompido precocemente com 27 meses, após o limite pré-especificado de benefício ser atingido, com 914 pacientes (21,8%) no grupo sacubitril/valsartan e 1117 pacientes (26,5%) no grupo enalapril (*Hazard ratio* [HR] – 0,80; 95% *interval confidence* [IC] - 0,73 a 0,87; $P < 0.001$). O PARADIGM-HF ficou conhecido como o estudo dos 20%, face a homogeneidade na redução dos desfechos, incluindo o principal.

Com base nesses resultados, houve grande comemoração e divulgação, colocando-se os efeitos obtidos, na dependência de um novo foco de atuação, qual seja, o da inibição da neprilisina¹⁶⁻¹⁹. Contudo, isso não é real, pois foi estudada uma população altamente selecionada, através da inclusão apenas de casos que suportaram tanto enalapril, quanto o LCZ696 durante um período de *run-in*. Isso, por si só, não sendo comum, já chama atenção e pode ter enviesado a população estudada. Ademais, e mais importante ainda, sacubitril não foi testado contra placebo, portanto, esse conceito carece de comprovação. O resultado evidencia que a associação sacubitril/valsartan foi melhor que enalapril nas doses empregadas. A maior eficácia do LCZ696 deveu-se ao advento do sacubitril ou ao maior bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona? Ninguém sabe responder essa questão, não sendo justo, portanto, a rápida liberação do produto, pelas agências reguladoras. Mais grave ainda, foi o rápido processo de entrada desse produto, para a lista de medicações básicas do SUS, apesar do seu alto custo.

Em pequenos estudos envolvendo pacientes com hipertensão e IC com FEVE preservada o uso do LCZ696, demonstrou superioridade nos efeitos hemodinâmicos e neurohumorais em relação ao BRA isolado^{20,21}.

Outro estudo interessante, foi o PIONNER-HF que explorou pacientes hospitalizados, com IC descompensada, submetidos ao uso de sacubitril/valsartan ou enalapril,

visando segurança, tendo como desfecho primário, o tempo para e a mudança nas concentrações de NT-proBNP, do período basal e através das semanas 4 e 8, de tratamento²². Os desfechos de segurança foram piora da função renal, hipercalemia, hipotensão sintomática e angioedema. Foram randomizados 881 pacientes, 440 para sacubitril/valsartan e 441 para enalapril. O tempo médio em redução dos níveis de NT-pro-BNP foi significativamente maior no grupo sacubitril/valsartan que no grupo enalapril; a relação média dos valores obtidos nas semanas 4 e 8 em referência ao período basal foi 0,53 para sacubitril/valsartan e 0,75 para enalapril (redução percentual de –46,7% versus –25,3%, em favor de sacubitril/valsartan (HR 0,71; IC 95%: 0,63-0,81 $p < 0.001$). A redução, se evidenciou já na primeira semana de tratamento (HR 0,76; IC 95%: 0,69-0,85). A frequência dos desfechos de segurança não diferiu entre ambos os grupos. Os autores concluíram, que entre pacientes com ICFE reduzida, hospitalizados por descompensação aguda, iniciar sacubitril/valsartan logo após a compensação, propicia maior redução nos níveis de NT-proBNP, na comparação com enalapril. Como vemos, mais um estudo, que não responde a questão básica do valor do sacubitril.

Em 2019, foi publicado o estudo PRIME, que tem uma metodologia elegante, e avaliou de maneira duplo cega o papel da associação sacubitril/valsartan contra valsartan isolado, na evolução da insuficiência mitral. Embora analisando apenas 118 pacientes, foi capaz de demonstrar maior redução da área e do volume regurgitante após 12 meses do uso S/V em comparação a valsartan isolado. Essa era a maneira de pesquisa, que queríamos ver no estudo PARADIGM-HF. Oferecer condições iguais de tratamento aos dois grupos, diferindo apenas, quanto ao uso do sacubitril. Esse é um estudo realizado na Coreia²³, financiado pela empresa Novartis, com uma amostra pequena e sem poder para avaliar desfechos duros. Qual de fato o objetivo dessa pesquisa clínica, senão dar suporte ao PARADIGM-HF.

Nesse mesmo ano, foram apresentados os resultados do estudo PARAGON-HF, que avaliou uma população de 4822 pacientes, com IC e FEVE preservada (>45%), CF II-IV, submetida ao tratamento com sacubitril/valsartan ou valsartan³⁴. Corrigiram assim, a aberração do estudo inicial, mas a confusão já foi criada e o dano estabelecido. O fato é que, não houve benefício da associação em relação a valsartan isolado. Esse resultado é semelhante aos de outros fármacos testados nessa condição e não surpreende²⁴⁻²⁷.

Outra questão que preocupa, é a possibilidade de aparecimento de demência na evolução dos pacientes usando

Artigo de Revisão

sacubitril. Junto com outras peptidases, neprilisina participa na degradação de opióides endógenos e peptídeo beta-amiloide. Existe receio que, havendo acúmulo cerebral progressivo de peptídeo beta-amiloide, se desenvolva demência, como complicação no longo prazo, já que esse parece ser um mecanismo importante em Alzheimer²⁸⁻³⁶. Esse aspecto não pode ser bem avaliado nos estudos até agora publicados. Se,

por um lado não temos condição de afirmar que a inibição da neprilisina seja benéfica no manuseio dos nossos pacientes com IC, também não podemos dizer que não seja. Assim, necessitamos com urgência, responder essa questão tão importante no momento em que nos encontramos. Colegas ilustres têm apontado deficiências do PARADIGM-HF em periódicos e congressos³⁵.

Referências

1. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
2. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
3. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM lowleft ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618-26
4. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
5. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
6. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
7. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
10. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004;99:76-82.
11. 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;31:116-25.
12. 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;34:782-90.
13. 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;17:103-11.
14. Packer M, Califf RM, Konstam MA, 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;106:920-6.
15. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al., PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
16. Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol* 2015;66: 2059-71.
17. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, et al. Early adoption of sacubitril/valsartan for patients with heart failure with reduced ejection fraction: insights from Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5:305-9.
18. Fonarow GC, Hernandez AF, Solomon SD, Yancy CW. Potential mortality reduction with optimal implementation of angiotensin receptor neprilysin inhibitor therapy in heart failure. *JAMA Cardiol* 2016;1:714-7.
19. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 201-30.
20. Ruilope LM, Dukat A, B. hm 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;375:1255-66.

21. Solomon SD, Zile M, Pieske B, 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;380:1387-95.
22. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril on effect on natriuretic peptide levels in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J* 2018;198:145-51.
23. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation: PRIME Study. *Circulation* 2019;139:1354-1365. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037
24. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
25. Massie BM, Carson PE, McMurray JJV, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
26. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
27. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
28. Malfroy B, Sweets JP, Gyon A, et al. High-affinity enkephalin-degrading peptidase in mouse brain and its enhanced activity following morphine. *Nature* 1978;276:523-6.
29. Roques BP, Fournié-Zaluski MC, Soroca E, et al. The enkephalinase inhibitor thiorphan shows antinociceptive activity in mice. *Nature* 1980;288: 286-8.
30. Erdős EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J* 1989;3:145-51.
31. Roques BP, Noble F, Daugé V, et al. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993;45:87-146.
32. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015; 14(36):902-5.
33. Grimm MO, Mett J, Stahlmann CP, et al. Neprilysin and Ab clearance: impact of the APP intracellular domain in NEP regulation and implications in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2013;5:98.
34. Eckman EA, Adams SK, Troendle FJ, et al. Regulation of steady-state b-amyloid levels in the brain by neprilysin and endothelin-converting enzyme but not angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2006;41:30471-8.
35. PARAGON-HF *N Engl J Med* 2019; 381:1609-1620
36. Correia e Rassi Jr. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(1):77-79