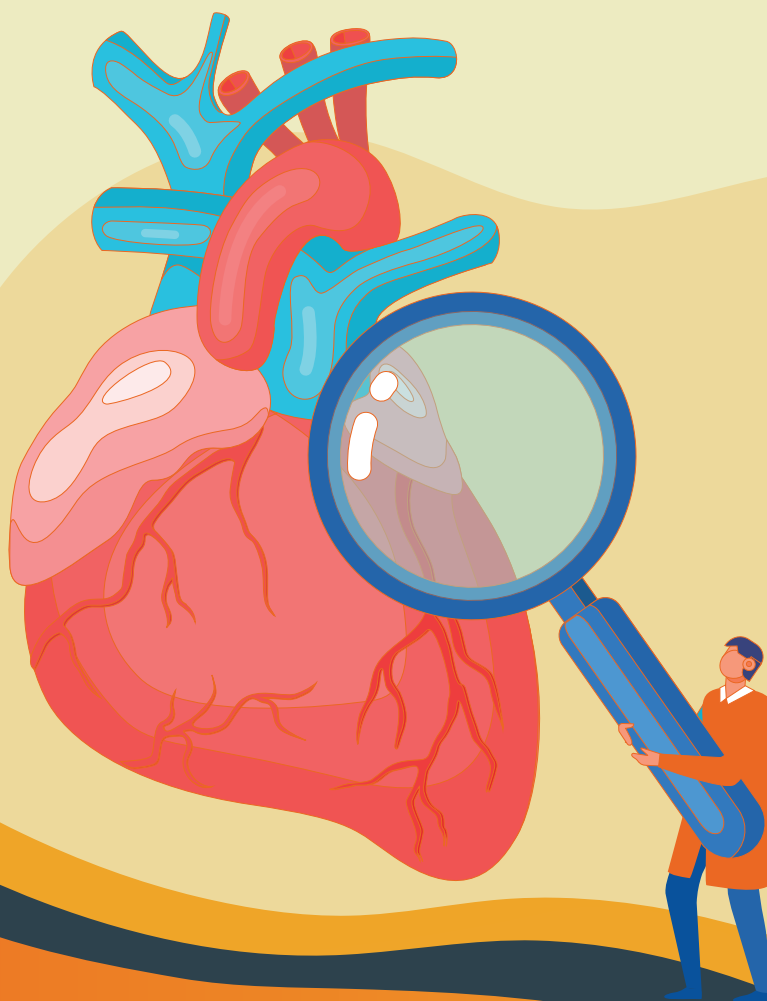




Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.



Entresto®
sacubitril valsartana
sódica hidratada



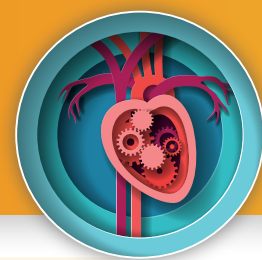
O QUARTETO FANTÁSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. IMPACTO NA PRÁTICA CLÍNICA. POR QUE AINDA PRECISAMOS FALAR SOBRE ISSO?



Dra. Lídia Zytynski Moura, MD, PhD - CRM-PR 14.775, RQE 10.891 (Cardiologia)

Professora do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)
Doutora pela Universidade de São Paulo (USP)

O QUARTETO FANTÁSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. IMPACTO NA PRÁTICA CLÍNICA. POR QUE AINDA PRECISAMOS FALAR SOBRE ISSO?



INTRODUÇÃO

Com uma gama crescente de intervenções médicas e dispositivos terapêuticos, o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) tem ganhado atenção significativa.¹ **Apesar da melhoria dos resultados prognósticos por meio dos avanços no tratamento, a IC continua associada a morbidade e mortalidade significativas.**¹

Os betabloqueadores (BBs) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e inibidores mineralocorticoides foram e ainda são terapias padrão de longa data para esses pacientes.² No entanto, **após aproximadamente 15 anos sem resultados positivos obtidos por estudos realizados para avaliar novas drogas**, em apenas cinco anos a abordagem farmacológica agregou em seus pilares mais duas drogas essenciais, os inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina (ARNIs) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT2).^{3,4}

A introdução dos inibidores de neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II (ARNIs) nos Estados Unidos em 2014, com a publicação do estudo PARADIGM, representou um marco significativo no tratamento da insuficiência cardíaca (IC).^{5,6} Agora, após 10 anos, a nova diretriz do *American College of Cardiology* acaba de priorizar seu uso em detrimento dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) no tratamento da IC.⁷

Os inibidores do SGLT2, por sua vez, demonstraram promover benefícios significativos quanto à mortalidade cardiovascular e, mais especialmente, à hospitalização por IC em pacientes com IC e fração de ejeção (FE) reduzida, como evidenciado em ensaios como DAPA-HF e *EMPEROR-Reduced*, o que justificou sua indicação para uso.⁸

Essas recentes expansões no número de medicamentos que demonstram benefícios na redução da mortalidade trouxeram o manejo da IC para uma fase inovadora. No entanto, ainda existem diversos desafios a serem superados, como compreender o processo fisiofarmacológico relacionado ao novo tratamento e, principalmente, sua implementação na prática clínica.^{5,7,9}

REVISÃO DA LITERATURA

Impacto das terapêuticas consolidadas

A IC permanece reconhecida como patologia com crescente incidência em todos os parâmetros epidemiológicos. Seu tratamento evoluiu de modo considerável recentemente. Ainda assim, o uso de IECAs, betabloqueadores e inibidores mineralocorticoides foi por muito tempo, estratégico e essencial no tratamento da IC.² Os IECAs mostraram redução na vasoconstrição e a retenção de sódio, enquanto os betabloqueadores controlaram a resposta simpática, reduzindo a frequência cardíaca e melhorando a função cardíaca. Já os inibidores mineralocorticoides reduzem a retenção de líquidos, melhoram a função endotelial e reduzem a mortalidade cardiovascular.² A combinação desses medicamentos reduz a morbidade e a mortalidade, diminui as hospitalizações por descompensação cardíaca e melhora a qualidade de vida dos pacientes, além de ter sido eixo isolado e estratégico por mais de 15 anos.²

Os ARNIs demonstraram eficácia no tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), inicialmente por meio dos resultados do estudo PARADIGM-HF.⁵ Esse estudo, conduzido de 2009 a 2012, envolveu 10.521 pacientes portadores de ICFEr, com classe funcional II-IV e níveis elevados de peptídeos natriuréticos, randomizados para receber enalapril ou sacubitril valsartana sódica hidratada. Observou-se redução significativa no desfecho primário, composto por morte cardiovascular e hospitalização por IC, com diminuição de até 20% dos eventos primários (morte cardíaca súbita e morte por agravamento da IC) com o tratamento com ARNI, em comparação com IECAs.⁵

Posteriormente, o estudo PROVE-HF avaliou o impacto dos ARNIs no remodelamento cardíaco de pacientes com ICFEr. Os resultados indicaram que o tratamento com sacubitril valsartana sódica hidratada teve impacto positivo





na remodelação reversa do ventrículo esquerdo (RRVE) – redução volumétrica e melhora da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) –, na melhora da regurgitação mitral e na redução de eventos de arritmia ventricular.¹⁰

Outro ensaio clínico mais recente investigou a eficácia de sacubitril valsartana (SV) em pacientes com ICFe que não responderam à terapia de ressincronização cardíaca (TRC).¹¹ Uma análise retrospectiva de 175 pacientes submetidos à TRC entre janeiro de 2010 e janeiro de 2019 foi realizada e verificou-se que 54 deles (33%) não responderam à TRC e 22 destes foram tratados com SV. Durante o acompanhamento, os pacientes que receberam SV mostraram menor incidência de mortalidade por todas as causas (5% vs. 36%), menor taxa de reinternação por IC (27% vs. 57%) e menor mortalidade cardíaca (9% vs. 36%), em comparação com os não usuários de SV.¹² Concluiu-se que o tratamento com SV foi associado a uma menor incidência de morte cardíaca, incluindo a necessidade de transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular, em pacientes não responsivos à TRC.¹²

O último, mas não menos importante pilar, trata dos inibidores do SGLT2, que em inúmeros ensaios clínicos, como DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, demonstraram promover benefícios na redução das taxas de mortalidade de pacientes com ICFe, o que justifica a indicação de classe I para seu uso.⁸ Ambos os ensaios, DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, utilizaram o desfecho primário de morte cardiovascular ou deterioração da IC, o que resultou em menos eventos, com taxas de risco (HR) de 0,74 e 0,75, respectivamente.⁸

Importância dos 4 pilares e a adesão às diretrizes

Apesar de se conhecer o impacto da morbimortalidade da IC e da existência de recomendações para o seu manejo em diretrizes atuais, registros e análises da vida real frequentemente demonstram que a prática clínica está distante do que é preconizado.^{13,14}

Recentemente, foram divulgadas as novas diretrizes do *American College of Cardiology* (ACC) para o tratamento da insuficiência cardíaca. O novo fluxograma recomenda o uso de sacubitril valsartana sódica hidratada em pacientes com ICFe, inclusive para aqueles sem tratamento prévio. Além disso, a diretriz enfatiza diversas estratégias para melhorar a adesão ao tratamento, destacando claramente os desafios globais na implementação dos fundamentos terapêuticos.⁷

O uso do termo “crônica” associado à IC talvez sugira que a síndrome não requer tratamento imediato, o que leva à avaliação lenta dos riscos e benefícios decorrentes do emprego dos medicamentos disponíveis, bem como à observação do curso natural dos sintomas e sinais,

por vezes adiando o início do tratamento guiado pelas diretrizes atuais. E essa avaliação piora muito quando associada ao termo “estável”, de modo a incrementar a inércia clínica e prolongar tratamentos muitas vezes não otimizados, apesar das evidências que apoiam a titulação e a rápida introdução terapêutica.¹⁵

O impacto da não titulação de dose em estudos randomizados

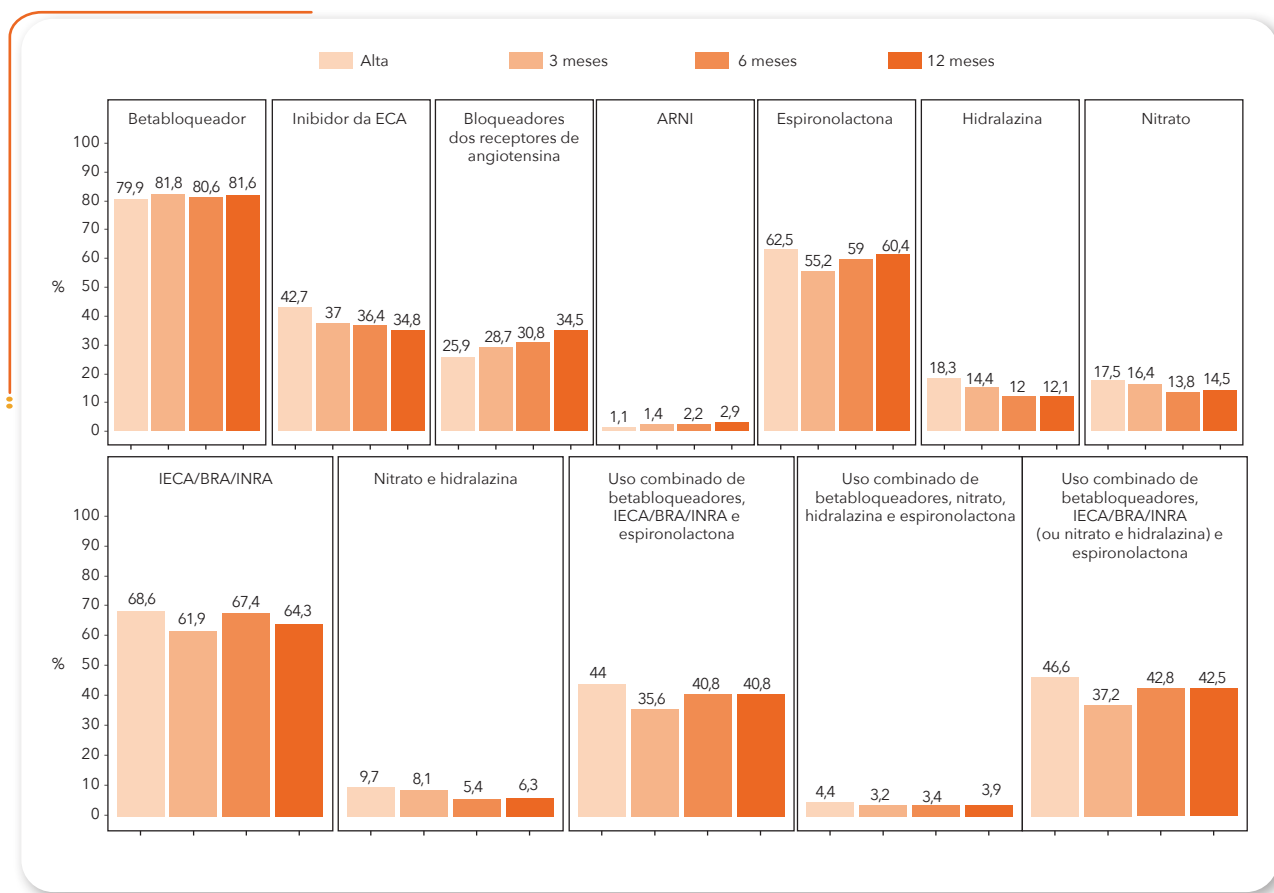
A não introdução das drogas conforme recomendado, a falta de titulação adequada e a redução da dose ao longo do tratamento podem indicar progressão para estágios avançados da doença. No entanto, em situações não justificadas, isso pode expor o paciente a um maior risco de progressão da patologia.⁷ Um pequeno ensaio clínico avaliou dosagens de betabloqueadores, com doses-alvo de 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg de carvedilol, e demonstrou incremento da FEVE relacionado à dose, com menores taxas de hospitalização e mortalidade cardiovascular.¹⁵

Uma análise *post hoc* do estudo PARADIGM avaliou o impacto da redução das doses de SV com a manutenção da dose plena, e o que se pôde observar foi o aumento na taxa de eventos cardiovasculares, como morte cardiovascular e hospitalização por IC.¹⁶

Dados de mundo real

Apesar de evidências robustas que apoiam o aumento da dose, os dados do mundo real indicam uma taxa decepcionante de obtenção de dosagens apropriadas de medicamentos.¹⁷ Os dados do estudo CHAMP-HF, conduzido no período de 2015 a 2017, revelaram que apenas 1% da população do estudo atingiu a dosagem recomendada para todos os IECAs/bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs)/ARNIs, betabloqueadores e ARMs.¹⁷

O registro BREATHE, primeiro estudo observacional prospectivo nacional, incluiu pacientes de hospitais públicos e privados de todas as regiões do país. As informações foram coletadas na alta hospitalar decorrente de evento de IC aguda e aos 90, 180 e 365 dias pós-alta.¹⁸ O estudo colheu dados durante dois períodos distintos: de fevereiro de 2011 a dezembro de 2012 e de junho de 2016 a julho de 2018.¹⁸ Dos 3.013 pacientes inscritos em 71 centros brasileiros, 83,8% exibiram sinais claros de congestão pulmonar na admissão hospitalar, e a má adesão aos medicamentos para IC (27,8%) foi a principal causa de descompensação.¹⁸ Entre os pacientes com fração de ejeção reduzida, a utilização concomitante de betabloqueadores, IECAs e espirolactona diminuiu de 44,5% na alta hospitalar para 35,2% em 3 meses, com incidência cumulativa de mortalidade aos 12 meses de 27,7% e taxas de readmissão de 24,3% aos 90 dias e 44,4% aos 12 meses.¹⁸ **(Figura 1)**



BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARNI: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina.

Adaptada de: de Albuquerque DC, et al. J Card Fail. 2023;S1071-9164(23)00310-X.¹⁸

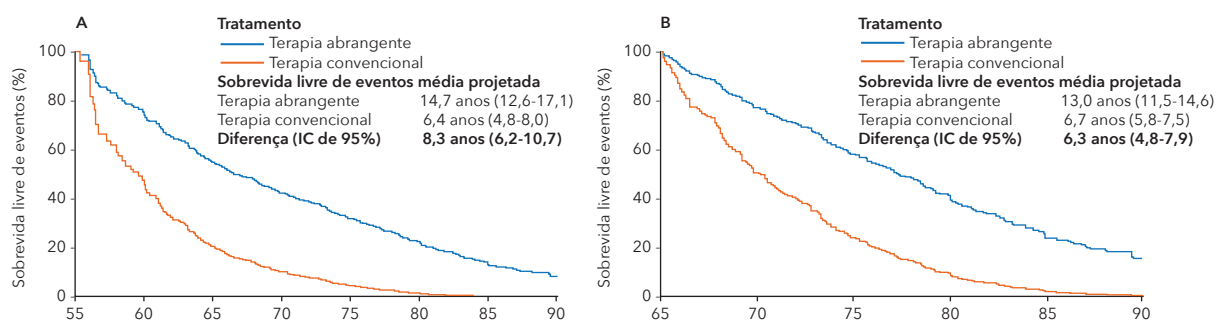
Figura 1. Descrição do uso de medicamentos baseados em evidências na população geral de pacientes com fração de ejeção <40% (fase I e extensão)

Impactos do uso adequado das medicações

O estudo STRONG-HF, de modo pragmático, destacou a importância da rápida e eficaz titulação dos 4 pilares de tratamento para pacientes com IC. Esse ensaio comparou um grupo de cuidados de alta intensidade, o qual foi tratado até a dose-alvo dentro de 2 semanas após a alta hospitalar, com um grupo de cuidados habituais sem meta temporal para adequação do tratamento.¹⁹ O resultado desse estudo demonstrou segurança na rápida titulação de todos os pilares, bem como redução de 34% na readmissão por IC ou em eventos de morte por todas as causas no grupo de cuidados de alta intensidade.¹⁹

Outra análise avaliou os benefícios da combinação de tratamentos para IC. Utilizando-se dados de três ensaios clínicos randomizados prévios - EMPHASIS-HF (n=2.737), PARADIGM-HF (n=8.399) e DAPA-HF (n=4.744) -, avaliou-se o desfecho primário, composto

por morte cardiovascular ou primeira internação hospitalar por IC, e tentou-se estimar os ganhos ao longo da vida na sobrevida livre de eventos e na sobrevida global com terapia abrangente (4 pilares) versus tratamento convencional (IECA/BRA + BB) em pacientes com ICFe crônica.²⁰ A taxa de risco (HR) para os efeitos agregados dos 4 pilares versus terapia tradicional foi de 0,38 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,30-0,47]. As HRs também foram favoráveis apenas para morte cardiovascular (HR: 0,50; IC de 95%: 0,37-0,67), internação hospitalar apenas por IC (HR: 0,32; IC de 95%: 0,24-0,43) e mortalidade por todas as causas (HR: 0,53; IC de 95%: 0,40-0,70). Em resumo, estima-se que o tratamento baseado em terapia farmacológica abrangente (preconizada nas diretrizes) proporcione para um indivíduo de 55 anos de idade o equivalente a 8,3 anos sem morte cardiovascular ou primeira internação hospitalar por IC e a 6,3 anos de sobrevida, em comparação com a terapêutica convencional.²⁰ (Figura 2)



Curvas estimadas de Kaplan-Meier para pacientes com idade a partir de 55 anos (A) e 65 anos (B) para o desfecho primário de sobrevida livre de eventos. A terapia abrangente (simulada) consistiu na administração de INRA, BB, ARM e iSGLT2, enquanto o tratamento convencional (grupo de controle do estudo EMPHASIS-HF⁷) constituiu no emprego de IECA ou BRA juntamente com BB.

ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoides; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2; ARNI: inibidor da neprilisa e do receptor de angiotensina.

Adaptada de: Vaduganathan M, et al. Lancet. 2020;396(10244):121-8.²⁰

Figura 2. Sobrevida livre de eventos com terapia abrangente modificadora da doença versus tratamento convencional

CONCLUSÃO

Apesar dos esforços educacionais e das diretrizes nacionais e internacionais para manejo da IC, vários obstáculos significativos impedem o processo de adesão por parte da comunidade médica, como inércia terapêutica, avaliação pouco consistente do risco de IC e, não menos importante, desafios na titulação, o que inclui hipotensão, fadiga, deterioração da função renal e hipercalemia.^{9,21}

Os pacientes com IC do mundo real são frequentemente mais velhos, têm maior carga de comorbidades e apresentam maior fragilidade, em comparação com aqueles inscritos em estudos. No entanto, é essencial o entendimento do impacto da nova terapêutica.¹⁵

Entre os pacientes com ICFer, os efeitos agregados do tratamento previstos da terapia farmacológica modificadora da doença abrangente e precoce são substanciais e apoiam o uso combinado de ARNI, betabloqueador, ARM e iSGLT2 como novo padrão terapêutico.⁷



Referências: 1. Bhosale KH, Nath RK, Pandit N, Agarwal P, Khairnar S, Yadav B, et al. Rate of rehospitalization in 60 days of discharge and its determinants in patients with heart failure with reduced ejection fraction in a tertiary care centre in India. *Int J Heart Fail.* 2020;2:131-44. 2. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de tópicos emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. 3. Howell EH, Cameron SJ. Neprilysin inhibition: A brief review of past pharmacological strategies for heart failure treatment and future directions. *Cardiol J.* 2016;23(6):591-98. 4. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart.* 2021 Mar;8(1):e001585. 5. 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. 6. Eadie AL, Brunt KR, Herder M. Exploring the Food and Drug Administration's review and approval of Entresto (sacubitril/valsartan). *Pharmacol Res Perspect.* 2021 May;9(3):e00794. 7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 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. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. d 8. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. 9. Wagner JA. Top Ten Challenges in Heart Failure Management. *The Journal for Nurse Practitioners.* 2006;2(8):528-32. 10. Januzzi JL, 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):1-11. 11. Russo V, Ammendola E, Gasperetti A, Bottino R, Schiavone M, Masarone D, et al. Add-on therapy with sacubitril/valsartan and clinical outcomes in CRT-D non responder patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;79(4):472-8. 12. Chun KH, Oh J, Yu HT, Lee CJ, Kim TH, Uhm JS, et al. The role of sacubitril/valsartan in the management of cardiac resynchronization therapy non-responders: a retrospective analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4404-7. 13. Siddiqui M, Ripplinger C, Chahal H, Murthy D. Managing patients with heart failure: contemporary real-world experience. *BMC Res Notes.* 2022 Feb 10;15(1):41. 14. Malgouyres J, Clephas PRD, Brunner-La Rocca HP, de Boer RA, Brugs JJ. Guideline-directed medical therapy for HFrEF: sequencing strategies and barriers for life-saving drug therapy. *Heart Fail Rev.* 2023 Sep;28(5):1221-34. 15. Bak M, Choi JO. Optimization of guideline-directed medical treatment for heart failure patients with reduced ejection fraction. *Korean J Intern Med.* 2023;38(5):595-606. 16. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(10):1228-34. 17. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. 18. de Albuquerque DC, de Barros E Silva PGM, Lopes RD, Hoffmann-Filho CR, Nogueira PR, Reis H, et al. In-hospital management and long-term clinical outcomes and adherence in patients with acute decompensated heart failure: primary results of the first Brazilian registry of heart failure (BREATHE). *J Card Fail.* 2023;S1071-9164(23)00310-X. 19. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400:1938-52. 20. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. 21. Komajda M. Implementation of Guidelines in Heart Failure: Problems and Potential Solutions. *Journal of Asian Pacific Society of Cardiology.* 2024;3:e19.

PACIENTE COMUM

Dose inicial de
100 mg duas vezes ao dia¹



PACIENTE COM CUIDADOS ESPECIAIS*

Dose inicial de
50 mg duas vezes ao dia¹



Após 2 a 4 semanas, dobrar a dose para
100 mg duas vezes ao dia¹



Após 2 a 4 semanas, dobrar a dose-alvo para
200 mg duas vezes ao dia¹



(*) Pacientes virgens de tratamento ou em uso de baixa dose de iECA ou BRA ou com pressão arterial sistólica entre 100 e 110 mmHg. Pacientes em uso de iECA, interromper o tratamento 36 horas antes de iniciar Entresto®.

ENTRESTO® sacubitril valsartana sódica hidratada

VIA ORAL

Contraindicações: Em doentes com história de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA; utilização concomitante de inibidores da ECA. Não administrar dentro de 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA. **Interações Medicamentosas:** O uso concomitante de Entresto® com um inibidor da ECA está contraindicado devido ao risco aumentado de angioedema.

Forma farmacêutica e apresentações

Entresto® 50 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

Entresto® 100 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos.

Entresto® 200 mg - embalagens contendo 28 ou 60 comprimidos revestidos.

Indicações: ♦Entresto® é indicado para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica. Os benefícios são mais claramente evidentes em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) abaixo do normal. O julgamento clínico deve ser usado para decidir quem tratar, uma vez que a FEVE é uma medida variável.

Posologia: ♦A dose alvo de Entresto® é 200 mg duas vezes ao dia. ♦A dose inicial recomendada de Entresto® é de 100 mg duas vezes ao dia. ♦Uma dose de início de 50 mg duas vezes ao dia é recomendada para pacientes que atualmente não estão tomando um inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador de receptor da angiotensina II (BRA) e deve ser considerada para pacientes tenham tomado anteriormente baixas doses destes agentes. ♦A dose de Entresto® deve ser dobrada a cada 2-4 semanas até atingir a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia, conforme tolerada pelo paciente. ♦**Pacientes idosos:** a dose deve estar de acordo com a função renal do paciente idoso. ♦**Pacientes pediátricos:** não há estudos, o uso não é recomendado. ♦**Insuficiência renal:** não é necessário ajuste de dose em insuficiência renal leve; é recomendado cautela e dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia em pacientes com insuficiência renal moderada a grave. ♦**Insuficiência hepática:** não é necessário ajuste de dose em insuficiência hepática leve; é recomendado a dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia em pacientes com insuficiência hepática moderada. Em pacientes com insuficiência hepática grave a administração de Entresto® é contraindicada.

Contraindicações: ♦Hipersensibilidade ao princípio ativo, a sacubitril, a valsartana ou a qualquer um dos excipientes. ♦Uso concomitante com inibidores da ECA. Entresto® não deve ser administrado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com inibidor da ECA. ♦História conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA. ♦Angioedema hereditário ou idiopático. ♦Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2. ♦Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase. ♦**Gravidez.** **Precauções e advertências:** ♦**Bloqueio duplo do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):** Entresto® não deve ser administrado com um inibidor da ECA devido ao risco de angioedema. Entresto® não deve ser iniciado em até 36 horas após tomar a última dose da terapia com inibidor da ECA. Se o tratamento com Entresto® for interrompido, a terapia com inibidor da ECA não deve ser iniciada em até 36 horas após a última dose de Entresto®. ♦Entresto® não deve ser administrado com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2. ♦Entresto® não deve ser coadministrado com um BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II de Entresto®. ♦O uso concomitante com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (TFGe <60mL/min/1,73 m²). ♦**Hipotensão:** se ocorrer hipotensão, deve ser considerado o ajuste de dose de diuréticos, de medicamentos anti-hipertensivos concomitantes e tratamento de outras causas de hipotensão (como hipovolemia). Se a hipotensão persistir apesar de tais medidas, a dose de Entresto® deve ser reduzida ou o medicamento deve ser temporariamente descontinuado. Normalmente não é necessária a descontinuação permanente da terapia. A depleção de sódio e/ou volume devem ser corrigidos antes do início do tratamento com Entresto®. ♦**Insuficiência da função renal:** a redução da dose deve ser considerada em pacientes que desenvolvem diminuição clinicamente significativa da função renal. Deve-se ter cuidado ao administrar Entresto® em pacientes com insuficiência renal grave. ♦**Hipercalemia:** medicamentos que são conhecidos por aumentar os níveis de potássio (como diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio) devem ser usados com cautela. Se ocorrer hipercalemia clinicamente significativa, medidas como a redução do potássio da dieta ou ajuste da dose de medicações concomitantes devem ser consideradas. O monitoramento de potássio sérico é recomendado especialmente em pacientes com fatores de risco como insuficiência renal grave, diabetes mellitus, hipoadosteronismo ou que estejam recebendo uma dieta rica em potássio e em pacientes idosos. ♦**Angioedema:** se ocorrer angioedema, Entresto® deve ser descontinuado imediatamente e devem ser fornecidos terapia e monitoramento adequados até que ocorra a resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas. Entresto® não deve ser administrado novamente. Pacientes com uma história anterior de angioedema não foram estudados. Como eles podem estar em risco mais alto de angioedema, recomenda-se cautela se Entresto® for usado nestes pacientes. Entresto® não deve ser usado em pacientes com uma história conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com inibidor da ECA ou BRA, ou em pacientes com história prévia de angioedema hereditário. Pacientes negros podem ter maior suscetibilidade para desenvolver angioedema. ♦**Pacientes com estenose da artéria renal:** é necessário cuidado no uso em pacientes com estenose da artéria renal e é recomendado monitoramento da função renal. ♦**Gravidez:** Entresto® não deve ser utilizado durante a gravidez. Pacientes devem ser orientados a procurar seu médico e descontinuar o uso de Entresto® assim que a gravidez for detectada. ♦Mulheres com potencial para engravidar: mulheres com potencial para engravidar devem ser avisadas sobre as consequências da exposição ao Entresto® durante a gravidez e recomenda-se a utilização de contracepção durante o tratamento com Entresto® e por 1 semana após sua última dose. ♦**Amamentação:** não se sabe se Entresto® é excretado no leite humano. Por causa do risco potencial para reações adversas ao medicamento em recém-nascidos/bebês lactentes, Entresto® não é recomendado durante a amamentação.

Reações adversas: **Muito comuns (>10%):** hipercalemia, hipotensão, insuficiência renal. **Comuns (1-10%):** anemia, hipoglicemia, gastrite, tosse, tonturas, falência renal, diarreia, hipocalcemia, fadiga, cefaleia, síncope, náusea, astenia, hipotensão ortostática, vertigem. Incomuns (0,1-1%): angioedema, tontura postural. Desconhecida: hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, prurido e anafilaxia).

Interações medicamentosas: ♦**Uso concomitante contraindicado:** alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2, uso com inibidores da ECA. Entresto® só deve ser iniciado 36 horas após tomar a última dose de terapia com inibidor da ECA. A terapia com inibidor da ECA só deve ser iniciada 36 horas após a última dose de Entresto®. ♦**Uso concomitante não recomendado:** BRA, uso concomitante com alisquireno deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal (TFGe < 60mL/min/1,73m²). ♦**Cautela quando usado concomitantemente:** com estatinas, sildenafil, lítio, furosemida, diuréticos poupadores de potássio, incluindo antagonista mineralocorticoide (como espironolactona, triantereno, amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, anti-inflamatório não esteroide (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (inibidores da COX-2), inibidores da OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (como rifampicina, ciclosporina) ou MPR2 (como ritonavir).

USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.0068.1141

Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação. A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Entresto® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

BSS 19.05.21 / 2017-PSB/GLC-0871-s

Esta mini bula foi atualizada em 21/05/2024

Referência bibliográfica: 1. Bula Entresto® (sacubitril valsartana sódica hidratada). Novartis Biociências S/A. Publicada pela ANVISA em: 21/5/2024.



BR-30400 63811295 HF LÂMINA 4 FANTÁS VS 5 VIAS 7,0 0124 BR
Material destinado a profissionais de saúde habilitados a dispensar e/ou prescrever medicamentos. 2024 - © - Direitos reservados - Novartis Biociências S/A. Proibida a reprodução total ou parcial sem autorização do titular. Material produzido em agosto/2024.



Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br
SIC - Serviço de informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com