

## AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO USO DE SACUBITRIL NA INCIDÊNCIA DE DEMÊNCIA: REVISÃO SISTEMÁTICA.

### EVALUATION OF THE INFLUENCE OF SACUBITRIL USE ON THE INCIDENCE OF DEMENTIA: SYSTEMATIC REVIEW.

<sup>1</sup>VIOL, Lívia Albuquerque; <sup>2</sup>OBRELI-NETO, Paulo Roque.

<sup>1</sup> Discente do Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

<sup>2</sup> Docente do Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

#### RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, em que as necessidades do corpo não são atendidas adequadamente devido à incapacidade do coração bombear sangue o suficiente, podendo ter diversas causas e apresentações. O sacubitril/valsartana é um medicamento utilizado para o tratamento da IC crônica com fração de ejeção reduzida, com comprovados benefícios nas hospitalizações e mortalidade, que até o presente momento é a única forma de apresentação do sacubitril, sendo comercializado com o nome referência Entresto®. Entretanto a utilização do sacubitril por longos períodos de tempo gerou questionamentos sobre um potencial aumento do risco de demência. Desse modo o presente trabalho teve como objetivo analisar estudos que avaliaram se o uso do sacubitril aumenta a incidência de demência. Para isso foi realizada uma revisão sistemática, sem limites de data de publicação, de artigos publicados na íntegra em língua espanhola, inglesa ou portuguesa do Brasil, nas bases de dados eletrônicas PubMed e SciELO. Foram utilizadas as palavras-chave: “sacubitril”, “dementia” e “Alzheimer”, pesquisadas em diferentes combinações. Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos que avaliaram se o uso do sacubitril/valsartana aumenta o risco de demência em humanos. Um total de 4 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade; tendo acompanhado 60.886 pacientes, com idade média de 68,3 anos, com duração dos estudos superiores a 3 anos. Foi verificado que o uso do sacubitril/valsartana não aumentou a incidência de demência por doença de Alzheimer e demência por outros fatores. Baseado nestes resultados e no posicionamento das agências regulatórias de saúde o tratamento da IC com sacubitril/valsartana é uma alternativa efetiva e segura.

**Palavras-Chave:** Insuficiência Cardíaca; Sacubitril; Demência.

#### ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome in which the body's needs are not adequately met due to the heart's inability to pump enough blood, and it can have various causes and presentations. Sacubitril/valsartan is a medication used for the treatment of chronic HF with reduced ejection fraction, with proven benefits in reducing hospitalizations and mortality. To date, it is the only form of sacubitril available, marketed under the brand name Entresto®. However, the long-term use of sacubitril has raised questions about a potential increased risk of dementia. Therefore, the present study aimed to analyze studies that evaluated whether the use of sacubitril increases the incidence of dementia. A systematic review was conducted without limits on the publication date of articles published in full in Spanish, English, or Brazilian Portuguese, in the electronic databases PubMed and SciELO. The keywords used were: 'sacubitril,' 'dementia,' and 'Alzheimer,' searched in various combinations. The inclusion criteria were: studies that evaluated whether the use of sacubitril/valsartan increases the risk of dementia in humans. A total of 4 articles met the eligibility criteria, involving 60,886 patients, with a mean age of 68.3 years, and study durations exceeding 3 years. It was found that the use of sacubitril/valsartan did not increase the incidence of dementia due to Alzheimer's disease and dementia from other factors. Based on these results and the positions of regulatory health agencies, the treatment of HF with sacubitril/valsartan is an effective and safe alternative.

**Keywords:** Heart Failure; Sacubitril; Dementia.

## INTRODUÇÃO

A principal causa de mortalidade entre adultos e idosos são as doenças cardiovasculares. A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, em que as necessidades do corpo não são atendidas adequadamente devido à incapacidade do coração bombear sangue o suficiente; pode ser causada por distúrbios cardíacos estruturais ou funcionais e apresentar-se de forma aguda ou crônica. A IC pode também reduzir ou manter preservada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Atualmente mais de 26 milhões de pessoas no mundo apresentam diagnóstico de IC. As taxas de hospitalizações e mortalidade desta doença são elevadas, a sobrevivência após 5 anos do diagnóstico pode ser de somente 35%. (SBC, 2018; Ferreira *et al.*, 2019).

O sacubitril/valsartana é um medicamento utilizado para o tratamento da IC crônica com FEVE reduzida, que até o presente momento é a única forma de apresentação do sacubitril, sendo comercializado com o nome referência Entresto<sup>®</sup>, patenteado pela indústria farmacêutica Novartis. O metabólito ativo do sacubitril (sacubitrilato) inibe a enzima neprilisina, e a valsartana bloqueia o receptor da angiotensina II tipo-1 (AT1). A degradação dos substratos da neprilisina é diminuída ao inibi-la, tendo um aumento principalmente dos peptídeos natriuréticos que promovem também a vasodilatação, natriurese, diurese, inibição da liberação de renina e aldosterona. Adicionalmente a ação da valsartana inibe a liberação de aldosterona, vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Ensaios clínicos controlados randomizados verificaram que o uso de sacubitril/valsartana reduziu a mortalidade e hospitalizações por IC. (Vodovar *et al.*, 2015; UIJL *et al.*, 2016; Owens; Brozena; Jessup, 2017).

Entretanto a utilização do sacubitril por longos períodos de tempo tem gerado questionamentos e preocupações, visto que a neprilisina também participa do processo de degradação dos peptídeos beta-amiloides no cérebro e ao ser inibida poderia, teoricamente, elevar a deposição de placas beta-amiloides, aumentando potencialmente o risco de demência. (Krittanawong; Kitai, 2017; Patel; Gluck, 2017; Galo; Celli; Colombo, 2021).

Desse modo, o presente trabalho teve como objetivo analisar estudos que avaliaram se o uso de sacubitril aumenta a incidência de demência.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática, sem limites de data de publicação, nas bases de dados eletrônicas PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chave: “sacubitril”, “dementia” e “Alzheimer”, pesquisadas em diferentes combinações.

Artigos que atenderam aos seguintes critérios foram incluídos nesta revisão: (1) avaliaram o uso do sacubitril/valsartana e o risco de demência em humanos; (2) apresentaram dados estatísticos do evento; (3) publicados na íntegra; (4) em língua espanhola, inglesa ou portuguesa do Brasil.

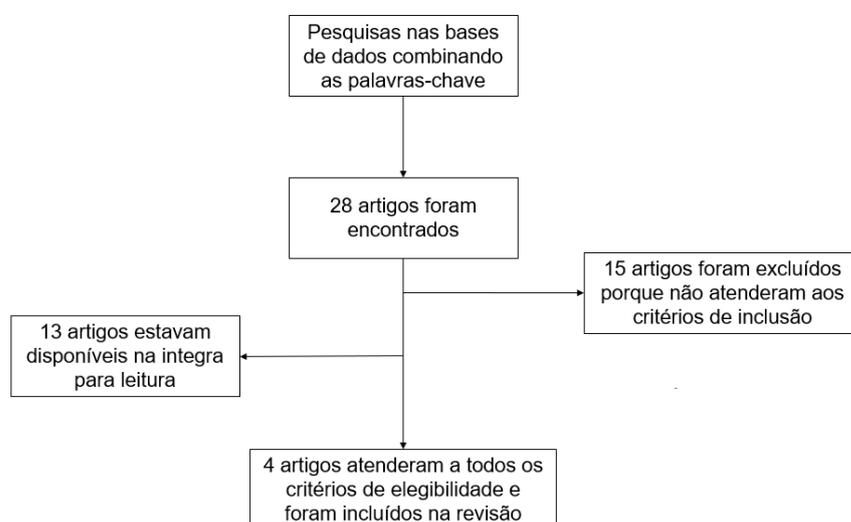
Todos os resumos dos artigos identificados na busca foram analisados observando se preencheram ou não os critérios de inclusão, os estudos elegíveis preliminarmente tiveram os textos completos obtidos e lidos.

Após a triagem, as seguintes informações foram coletadas nos textos dos artigos selecionados: título do artigo, autores, periódico, ano, objetivos, métodos (delineamento, sujeitos do estudo, variáveis, fontes de dados, tamanho do estudo), resultados, conclusões e limitações dos estudos, quando aplicável.

## DESENVOLVIMENTO

Combinando-se os métodos de busca foram encontrados 28 artigos através das palavras-chave empregadas, dos quais 13 estavam disponíveis na íntegra para leitura e depois de todos os critérios de inclusão aplicados, obteve-se um total de 4 artigos para compor esta revisão. A Figura 1 descreve o fluxograma do estudo.

**Figura 01.** Fluxograma do estudo.



Cannon *et al.* (2017) analisaram, por meio do sistema de notificações da *Food and Drug Administration* (FDA), relatórios de eventos adversos (EAs) relacionados à cognição e à memória do ensaio clínico controlado *Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure* (PARADIGM-HF); e adicionalmente analisaram os resultados relacionados à cognição em outros três ensaios clínicos controlados randomizados de pacientes com ICFeR, que não faziam o uso do sacubitril/valsartana. Não foi verificado aumento do risco de demência relacionado ao uso de sacubitril/valsartana (Quadro 1). Foi identificado que aqueles que apresentaram os EAs cognitivos eram de idades mais avançadas, tendo então maiores chances de complicações dessa natureza devido a própria senilidade. E também o declínio cognitivo na IC pode estar relacionado a anormalidades vasculares, uma vez que estudos demonstraram a correlação do tratamento efetivo da função cardíaca com a resposta favorável na cognição.

O FDA e outras autoridades de saúde, após a aprovação do sacubitril/valsartana para comercialização, solicitaram a realização de um ensaio clínico controlado randomizado que avaliasse os efeitos desse medicamento na função cognitiva comparando-o com a valsartana para elucidar qualquer questionamento referente a sua segurança. O *Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared to Valsartan on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction* (PERSPECTIVE) foi este estudo realizado para atender esta demanda; foram realizados testes seriais de desempenho neuro cognitivos, ressonância magnética cerebral e imagens de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET) a cada 6 meses em cada paciente durante 3 anos verificando que não houve evidências de que a inibição da neprilisina aumenta o risco de comprometimento cognitivo devido ao acúmulo de beta-amiloide no cérebro (Quadro 1). (McMurray *et al.*, 2022).

Chen *et al.* (2023) analisaram os dados do sistema de notificações da FDA, utilizando o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias com termos amplos e restritos relacionados a demência. Também não verificaram associação estatisticamente significativa entre o uso de sacubitril/valsartana e a ocorrência de demência (Quadro 1). A preocupação sobre o efeito da inibição da neprilisina com o comprometimento cognitivo estava associada com a utilização do sacubitril/valsartana

por longos períodos, por esse motivo que os autores investigaram os dados de farmacovigilância notificados em 7 anos, obtidos em ambiente real e a partir dessas informações foi possível demonstrar uma baixa correlação desses eventos adversos com o medicamento.

Grewal *et al.* (2023) utilizaram dados de 41 organizações de saúde de uma rede global de registros eletrônicos, e também não verificaram associação entre o uso de sacubitril/valsartana e aumento da ocorrência de demência (Quadro 1).

A preocupação e os questionamentos sobre o sacubitril aumentar a incidência de demência sempre foi teórica, porque existem mais de 20 mecanismos diferentes para remoção e prevenção do acúmulo das placas beta-amiloides no cérebro, não apenas a neprilisina, mas através dos estudos pode-se garantir a segurança do sacubitril/valsartana. (GREWAL *et al.*, 2023; McMurray *et al.*, 2022).

**Quadro 1.** Resultados dos estudos que avaliaram se o uso de sacubitril/valsartana aumenta o risco de demência.

Autor, ano	Delineamento, tamanho da amostra, duração do estudo	Características da amostra	Resultados
Cannon et al. (2017)	Revisão de literatura dos ensaios clínicos controlados: PARADIGM-HF <sup>1</sup> (8.399 pacientes acompanhados por uma mediana de 2,25 anos). Val-HeFT <sup>2</sup> (5.010 pacientes acompanhados por uma média de 23 meses). ATMOSPHERE <sup>3</sup> (7.016 pacientes e a mediana de acompanhamento foi de 36,6 meses). CORONA <sup>4</sup> (5.011 pacientes e a mediana de acompanhamento foi de 32,8 meses)	PARADIGM-HF (Idade média de 64 anos). Val-HeFT (Idade média não relatada). ATMOSPHERE (Idade média de 63 anos). CORONA (Idade média de 73 anos).	A pesquisa restrita identificou 27 EAs: 15 (0,36%) com enalapril e 12 (0,29%) com sacubitril/valsartana [taxa de risco (HR) 0,73, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,33-1,59]. E a pesquisa ampla identificou 201 EAs: 97 (2,30%) com enalapril e 104 (2,48%) sacubitril/valsartana (HR 1,01, IC 95% 0,75-1,37).
McMurray et al. (2022)	Ensaio clínico controlado randomizado; 592 pacientes de 20 países, acompanhados por três anos (2018 a 2020).	Idade média de 72,4 anos.	A diferença na alteração média dos mínimos quadrados na razão do valor de captação padronizado medida por PET foi de 0,0292 (IC: 95%- 0,0593 a 0,0010; p= 0,058), indicando que a deposição beta-amiloide tendeu a ser menor em pacientes tratados com sacubitril/valsartana.
Chen et al. (2023)	Estudo retrospectivo e observacional de farmacovigilância; 29.269 pacientes; Dados analisados de julho de 2015 a dezembro de 2022.	Idade média de 71 anos.	A desproporcionalidade foi calculada e a média geométrica empírica de Bayes para as pesquisas restritas foi de 0,88 e para as amplas de 1,11; a razão de relato proporcional com Qui-quadrado foi de 1,22 (2,40) e 1,31 (109,36) respectivamente, não sendo evidentes elevadas taxas de notificação, sugerindo que não existe nenhum sinal de segurança gerado atribuível ao sacubitril/valsartana.
Grewal et al. (2023)	Estudo de coorte retrospectivo; 22.626 pacientes acompanhados por 3 anos (2015 a 2019).	Idade média de 66,4 anos.	Incidente cognitivo: 10,7% sacubitril/valsartana vs 15,0% IECA/BRA; HR: 0,69; IC 95%: 0,63-0,75; <i>P</i> < 0,001), demência: 3,4% sacubitril/valsartana vs 5,0% IECA/BRA; HR: 0,65; IC 95%: 0,57-0,77; <i>P</i> < 0,001) e doença de Alzheimer: 0,6% sacubitril/valsartana vs 1,3% IECA/BRA; HR: 0,48; IC 95%: 0,35-0,66; <i>P</i> < 0,001).

<sup>1</sup> *Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure.*

<sup>2</sup> *Valsartan Heart Failure Trial.*

<sup>3</sup> *Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patient with HEart Failure Trial.*

<sup>4</sup> *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure.*

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados verificaram que o uso de sacubitril/valsartana, por longos períodos de tempo (mais de 3 anos) não aumenta a incidência de demência. Baseado nestes resultados e no posicionamento das agências regulatórias de saúde o tratamento da IC com sacubitril/valsartana é uma alternativa efetiva e segura.

## REFERÊNCIAS

CANNON, J. A. *et al.* Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. **European journal of heart failure**. v. 19, p.129-137, 2017.

CHEN, C. *et al.* Updated insights on dementia-related risk of sacubitril/valsartan: A real-world pharmacovigilance analysis. **CNS neuroscience & therapeutics**. v. 29, n. 9, p.2548-2554, 2023.

FERREIRA, J. P. *et al.* World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. **Global Heart**. v. 14, n. 3, p.197-214, 2019.

GALO, J.; CELLI, D.; COLOMBO, R. Effect Sacubitril/Valsartan on Neurocognitive Function: Current Status and Future Directions. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. v. 21, p.267-270, 2021.

GREWAL, P. K. *et al.* Sacubitril/Valsartan and Cognitive Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. **JACC: Adv.** v. 2, n. 4, p.1-10, 2023.

KRITTANAWONG, C.; KITAI, T. Pharmacogenomics of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor and its long- term side effects. **Cardiovascular Therapeutics**. v. 35, p.e12272, 2017.

MCMURRAY, J. J.V. *et al.* **PERSPECTIVE:** Sacubitril/Valsartan & Cognitive Function in HFmrEF & HFpEF. Disponível em: <https://www.cfrjournal.com/video-index/esc-22-perspective-sacubitrilvalsartan-cognitive-function-hfmref-hfpfef>. Acesso em: 14 maio 2024.

OWENS, A. T.; BROZENA, S.; JESSUP, M. Neprilysin Inhibitors: Emerging Therapy for Heart Failure. **Annu. Rev. Med.** v. 68, p.41-49, 2017.

PATEL, N.; GLUCK, J. Is Entresto good for the brain? **World J. Cardiol.** v. 9, n. 7, p.594-599, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 111, n. 3, p.436-539, 2018.

UIJL, E. *et al.* From ARB to ARNI in Cardiovascular Control. **Curr. Hypertens. Rep.** v. 18, p.1-10, 2016.

VODOVAR, N. *et al.* Neprilysin cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic Split? **European Heart Journal.** v. 36, p.902-905, 2015.