

PARADIGM-HF: Uma Mudança de Paradigma no Tratamento da Insuficiência Cardíaca?

Paradigm-HF: a Paradigm Shift in Heart Failure Treatment?

Luis Cláudio Lemos Correia^{1,2} e Anis Rassi Jr.³

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública¹, Salvador, BA; Hospital São Rafael², Salvador, BA; Anis Rassi Hospital³, Goiânia, GO – Brasil

No primeiro semestre deste ano, foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) um novo fármaco para tratamento de insuficiência cardíaca, o LCZ696, comercialmente denominado de *Entresto*. Essa nova opção de tratamento foi avaliada pelo FDA em regime prioritário (*fast track designation*), o que permitiu uma liberação mais rápida que a habitual. No Brasil, a droga está em fase de avaliação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), à semelhança do que ocorre no Canadá e em países da União Europeia.

A evidência científica que deu sustentação à aprovação do novo fármaco pelo FDA foi obtida fundamentalmente a partir dos resultados do ensaio clínico randomizado PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure*),¹ o qual demonstrou ser o LCZ696 mais eficaz do que o enalapril, em amostra de mais de 8.000 pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.

O entusiasmo pelo novo medicamento se deve ao fato de este ser o primeiro, dentre vários fármacos testados ao longo de mais de 20 anos, a demonstrar incremento de eficácia em relação ao tratamento tradicional com inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA), betabloqueadores e espironolactona. No entanto, na presença de entusiasmo exagerado, devemos avaliar cuidadosamente o quanto esse sentimento é proporcional ao Nível de Evidência.

Em análise sistematizada, podemos afirmar que o estudo PARADIGM-HF possui baixo risco de vieses e de erros aleatórios ao concluir que o LCZ696 é superior ao enalapril na dose 20 mg ao dia. Quanto ao tamanho do benefício, 21 pacientes precisam utilizar LCZ696 ao invés de enalapril, durante 27 meses, para prevenir um evento (óbito de causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca). Esse efeito é qualitativo e quantitativamente relevante.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca / tratamento; Nefrilisina / uso terapêutico; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina / uso terapêutico.

Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Escola Baiana de Medicina - Pós-graduação. Av. Princesa Leopoldina 19/402, Graça. CEP 40150-080, Salvador, BA – Brasil
E-mail: lccorreia@cardiol.br

Artigo recebido em 06/10/15; revisado em 27/10/15; aceito em 28/10/15.

Mas será que o PARADIGM-HF, de fato, representa uma mudança de paradigma no tratamento da insuficiência cardíaca?

O conceito testado

Embora LCZ696 pareça ser nome de uma molécula recém-inventada, não se trata exatamente disto. Na verdade, trata-se de uma mistura da tradicional valsartana 320 mg com o sacubritil. Sacubritil é a nova droga, a qual atua inibindo a ação da nefrilisina. A nefrilisina degrada “boas” moléculas, como o peptídeo natriurético e a bradicinina. Dessa forma, ao inibir a nefrilisina, o sacubritil aumenta a concentração dessas moléculas, que têm ação vasodilatadora e natriurética. Portanto, o ônus da prova está no benefício clínico do sacubritil. Surpreendentemente, esse não foi o conceito testado no estudo PARADIGM-HF.

O que foi feito no estudo PARADIGM-HF? O tratamento padrão do grupo sacubritil foi curiosamente mais adequado do que o tratamento padrão do grupo controle. Enquanto no grupo sacubritil os pacientes desfrutaram de um bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona determinado por dose máxima de valsartana (320 mg ao dia), no grupo controle os pacientes utilizaram metade da dose máxima de enalapril (20 mg ao dia, de forma fixa).

O método correto e usualmente utilizado por ensaios clínicos para testar eficácia de uma nova estratégia terapêutica é randomizar pacientes para novo tratamento vs. placebo, fazendo com que o tratamento padrão se torne semelhante entre os dois grupos, pelo mero efeito da aleatoriedade. Seria o caso de randomizar pacientes para sacubritil vs. placebo, sem intervir no tratamento adjunto. Nesse caso, testaria-se o sacubritil propriamente dito, e não uma associação representada pelo curioso nome de LCZ696. Dessa forma, o tratamento de base recebido pelos pacientes não representaria um fator de confusão.

Justificativas insuficientes

Os autores argumentam, no artigo, que a inibição simultânea da ECA e da nefrilisina deveria ser evitada, pelo risco de angioedema, justificando evitar uma associação de sacubritil com enalapril no protocolo do estudo. As referências utilizadas para gerar tamanho receio são provenientes de estudos com omapatrilato, droga que inibe simultaneamente esses dois sistemas e que foi associada a 0,8% de angioedema, comparada a 0,5% de angioedema no grupo controle.²

Independentemente da fraqueza desse argumento, se a intenção fosse impedir tal associação, haveria uma alternativa

para evitar o fator de confusão do tratamento adjunto heterogêneo entre os grupos: randomizar os pacientes para sacubritil e valsartana vs. placebo e valsartana, na mesma dose. Assim, os grupos receberiam o mesmo tratamento, sendo a única diferença representada pela presença do sacubritil.

Percebe-se que nenhuma das duas alternativas para evitar efeito de confusão foi utilizada no desenho do estudo, tornando impossível saber qual conceito foi realmente testado. A maior eficácia do LCZ696 deveu-se ao advento do sacubritil ou ao maior bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona?

Não apenas drogas adjuntas diferentes que foram utilizadas nos dois grupos. A dose de enalapril foi proporcionalmente menor do que a dose de valsartana. Os autores do trabalho justificam a dose utilizada de enalapril no PARADIGM-HF pela argumentação de que essa é a dose média dos principais trabalhos que validaram a eficácia dessa droga, o SOLVD e o CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*).^{3,4} A dose de 40 mg de enalapril foi proposta no estudo CONSENSUS, embora uma minoria tenha atingido essa dose, sendo a dose média de 17 mg. Os pacientes do estudo PARADIGM-HF tinham classe funcional II/III, sendo o SOLVD mais representativo dessa população. No estudo SOLVD, a dose alvo deixou de ser 40 mg para ser 20 mg, portanto, igual à do PARADIGM-HF.

O argumento de que a dose do enalapril no PARADIGM-HF é semelhante à utilizada nesses estudos tem sido ingenuamente aceito por alguns como justificativa da metodologia.⁵ No entanto, isto não liberta o estudo do potencial efeito de confusão representado pela metodologia empregada. Independentemente da "lógica clínica" na escolha do método do trabalho, o tratamento adjunto ao sacubritil foi significativamente diferente entre os grupos. Há uma grande diferença entre escolha de dose de medicação para tratamento de um paciente individual e protocolo de estudo que deseja demonstrar um conceito de eficácia. Nesse último, deve haver preocupação com viés de confusão.

Ademais, a dose fixa de enalapril de 20 mg ao dia empregada no estudo não é a mesma que dose média de 20 mg ao dia, a qual resulta da individualização de acordo com o paciente, usando doses maiores em alguns e doses menores em outros. A média de 20 mg ao dia provavelmente é mais eficaz do que o fixo de 20 mg ao dia.

Portanto, não se pode afirmar, com segurança, que o sacubritil representa a evolução tão esperada no tratamento da insuficiência cardíaca. O estudo é vulnerável ao efeito de confusão gerado por um método inadequado para testar o conceito de eficácia do princípio ativo da droga.

A fase de *run-in*

Há ainda um segundo problema com o ensaio PARADIGM-HF, que se refere à demonstração de tolerabilidade e segurança do esquema LCZ696. Esse estudo apresenta uma estratégia pouco utilizada em ensaios clínicos de fase III: a fase de *run-in*. Antes de randomizados, os pacientes foram submetidos, de maneira aberta, por 4 a 6 semanas, ao LCZ696 e somente entraram no estudo aqueles que toleraram o medicamento. Assim, o estudo diz respeito apenas a pacientes que são tolerantes (inicialmente) ao LCZ696, o que reduz sua validade externa quanto a desfechos de segurança. Se alguém decidir trocar o antigo inibidor da ECA pelo LCZ696, deve saber que há uma probabilidade maior de intolerância em seu paciente, se comparada àquela observada pelo estudo.

Conclusão

Do nosso ponto de vista, ao invés de analisar a questão sob o prisma de um *fast track*, as agências reguladoras deveriam, sem sobressaltos, questionar a indústria do porquê da escolha de um desenho que não avalia adequadamente a eficácia da nova molécula, utilizando um bloqueio menos efetivo do sistema renina-angiotensina-aldosterona no grupo controle. A comunidade médica tem o dever de acompanhar atentamente se estes questionamentos serão levantados.

E, caso o LCZ696 seja liberado como uma inovação no tratamento da insuficiência cardíaca, caberá a nós, cardiologistas, reagirmos com maturidade científica quanto à decisão de se utilizar ou não esse tratamento em nossos pacientes. Assim, quem sabe, estaremos preservando os inúmeros indivíduos com insuficiência cardíaca de uma conduta pseudocientífica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Rassi Jr. A; Redação do manuscrito: Correia LCL.

Potencial conflito de interesse

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; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Jessup M. Neprilysin inhibition -- a novel therapy for heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):1062-4.