

Efeito na Qualidade de Vida de Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida/Preservada em Uso de Sacubitril/Valsartan

Effect on the Quality of Life of Patients with Heart Failure and Reduced/Preserved Ejection Fraction Using Sacubitril/Valsartan

Yuanrui Huang,¹ Xu Wu,² Xingyu Li,³ Zhengzhong Liu,⁴ Yunyi Li⁵ 

Department of Pharmacy, Banan Hospital of Traditional Chinese Medicine,¹ Chongqing – China

Department of Geriatrics, Banan Hospital of Traditional Chinese Medicine,² Chongqing – China

Department of Cardiology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine,³ Chongqing – China

Department of Cardiology, Banan Hospital of Traditional Chinese Medicine,⁴ Chongqing – China

Department of Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine,⁵ Chongqing – China

Resumo

Fundamento: O manejo da insuficiência cardíaca (IC) tem melhorado acentuadamente, mas uma melhora clinicamente significativa na capacidade funcional e na qualidade de vida talvez seja mais importante para os pacientes do que viver mais.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo revisar a melhora na qualidade de vida com sacubitril/valsartan em pacientes com IC e fração de ejeção (FE) reduzida/preservada a partir de ensaios clínicos prospectivos.

Métodos: PubMed, Embase e Cochrane Library foram pesquisados em busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de coorte prospectivos publicados desde o início até julho de 2021. Um total de 6 ensaios clínicos e 16.854 pacientes com IC foram incluídos. O desfecho primário foi a alteração da linha de base na pontuação do resumo clínico do KCCQ. Os desfechos secundários foram pontuações em outros domínios do KCCQ, ocorrência de eventos adversos graves (EAs) e mortalidade geral. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: O tratamento de sacubitril/valsartan mostrou KCCQ-CSS significativamente maior em comparação com o controle (DMP=0,975, IC 95%:0,885, 1,064, $p < 0,001$; $I^2=94,8\%$, $p_{\text{heterogeneidade}} < 0,001$). Uma diminuição significativa na taxa de mortalidade foi observada no grupo sacubitril/valsartan em comparação com o grupo controle (RR=0,895, IC 95%: 0,831, 0,965, $p=0,004$; $I^2=43,6\%$, $p_{\text{heterogeneidade}}=0,150$). No entanto, nenhuma redução significativa na ocorrência de EAs graves foi encontrada entre pacientes com IC tratados com sacubitril/valsartan em comparação com o grupo controle (RR=0,950, IC 95%: 0,879, 1,027, $p < 0,001$; $I^2=68,1\%$, $p_{\text{heterogeneidade}}=0,024$).

Conclusões: Nosso estudo demonstrou que o sacubitril/valsartan pode melhorar significativamente a QVRS em comparação com outros tratamentos de acordo com os resultados do KCCQ-CSS e alguns subdomínios do índice KCCQ durante o acompanhamento em pacientes com IC.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Valsartana; Qualidade de Vida; Metanálise.

Abstract

Background: Heart failure (HF) management has markedly improved, but a clinically meaningful improvement in functional capacity and quality of life is perhaps more important for patients than living longer.

Objective: This study aimed to review the improvement in quality of life with sacubitril/valsartan in patients with HF and reduced/preserved ejection fraction (EF) from prospective clinical trials.

Methods: PubMed, Embase, and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials (RCTs) and prospective cohort studies published from inception to July 2021. A total of 6 clinical trials and 16854 patients with HF were included. The primary outcome was the

Correspondência: Yunyi Li •

Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine – 6 Branch 7 Panxi Road, Jiangbei District Chongqing 400021 – China

E-mail: pharmacistly@sina.com

Artigo recebido em 31/08/2022, revisado em 15/05/2023, aceito em 14/06/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220611>

change from baseline in KCCQ clinical summary score. The secondary outcomes were scores in other domains of KCCQ, the occurrence of serious adverse events (AEs), and overall mortality. *P*-values <0.05 were considered statistically significant.

Results: Treatment of sacubitril/valsartan showed significantly higher KCCQ-CSS compared to the control (WMD=0.975, 95% CI: 0.885, 1.064, *p*<0.001; *I*²=94.8%, *p*_{heterogeneity}<0.001). A significant decrease in the mortality rate was observed in the sacubitril/valsartan group compared to the control group (RR=0.895, 95%CI:0.831, 0.965, *p*=0.004; *I*²=43.6%, *p*_{heterogeneity}=0.150). Nevertheless, no significant reduction in the occurrence of serious AEs was found among HF patients treated with sacubitril/valsartan compared to the control group (RR=0.950, 95%CI: 0.879, 1.027, *p*<0.001; *I*²=68.1%, *p*_{heterogeneity}=0.024).

Conclusions: Our study demonstrated that sacubitril/valsartan might significantly improve the HRQL compared to other treatments according to the results in KCCQ-CSS and some subdomains in the KCCQ index during the follow-up in patients with HF.

Keywords: Heart Failure; Valsartan; Quality of Life; Meta-Analysis.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

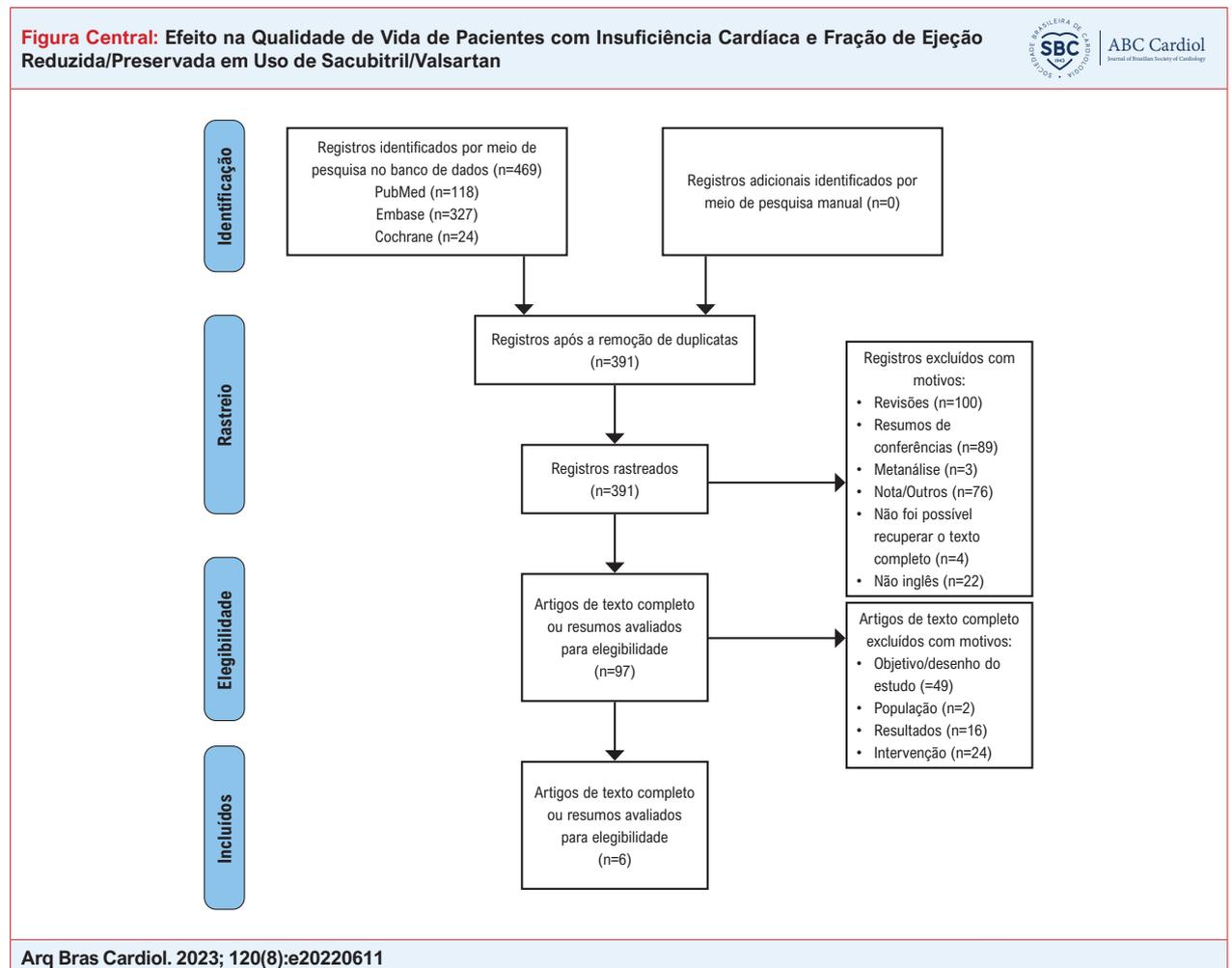


Diagrama de Fluxo do PRISMA 2009.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de mortalidade, morbidade e hospitalizações em todo o mundo.¹ O manejo da IC crônica melhorou acentuadamente nas últimas duas décadas com a introdução de novos procedimentos diagnósticos e terapias farmacológicas. A IC afeta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nos domínios

físico, mental e social.^{2,3} Consequentemente, a QVRS em pacientes com IC é prejudicada, mesmo quando comparada com pacientes com idade e gênero pareados com outras doenças crônicas debilitantes, como doença renal terminal em diálise.^{4,5} Muitos pacientes com IC atualmente valorizam a melhora da QVRS após o tratamento como tão importante quanto o prolongamento da vida, ou até mais.⁶ Recentemente,

as diretrizes da *European Society of Cardiology* e da *American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America* para o manejo da IC crônica recomendaram o uso do inibidor do receptor de angiotensina-nepilolisina (ARNI) sacubitril/valsartan em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) como recomendação Classe I.^{7,8} A recomendação baseou-se nos achados robustos do maior estudo de Fase III conduzido em pacientes com ICFEr crônica, no qual o sacubitril/valsartan demonstrou ser superior ao enalapril, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), na redução da mortalidade e hospitalizações por IC, e sua melhora significativa na QVRS determinada pelo escore do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) em comparação com o enalapril.⁹ Além disso, um estudo recente mostrou que o sacubitril/valsartan melhora a tolerância ao exercício.¹⁰ Dada a morbidade significativa associada à IC, os pesquisadores agora prestam atenção meticulosa à investigação da carga de sintomas e do efeito dos tratamentos na QVRS. Para pacientes com IC, uma melhora clinicamente significativa na capacidade funcional e na QVRS talvez seja mais importante do que viver mais, com alguns pacientes dispostos a trocar os benefícios de mortalidade ou morbidade de uma terapia por uma melhor QVRS.¹¹ O KCCQ é um questionário autoaplicável e bem validado que quantifica o estado dos pacientes em vários domínios, incluindo limitações físicas, sintomas, autoeficácia, interferência/limitação social e QVRS em pacientes com IC. As pontuações no KCCQ variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando menos sintomas e limitações físicas associadas à IC. O escore resumido geral do KCCQ (KCCQ-OS) captura limitação física, escore total de sintomas, QVRS e escores de limitação social; o escore resumido clínico do KCCQ (KCCQ-CSS) captura a limitação física e os escores totais de sintomas. Embora o sacubitril/valsartan tenha retardado a deterioração da QVRS no PARADIGM-HF, o momento das avaliações basais após a fase inicial e o uso de medidas subjetivas podem ter limitado a detecção de melhorias clinicamente significativas.¹² Consequentemente, dados limitados de ensaios clínicos estão disponíveis para apoiar relatos anedóticos de melhorias clinicamente significativas na ICFEr após o início do sacubitril/valsartan.¹³ Portanto, este estudo teve como objetivo revisar a melhora na qualidade de vida com sacubitril/valsartan em pacientes com insuficiência cardíaca a partir de ensaios clínicos prospectivos.

Métodos

Envolvimento do paciente e do público

O conselho de ética foi consultado e declarou que nenhuma aprovação era necessária, uma vez que nenhum participante foi contatado e nenhum dado foi recuperado dos prontuários médicos.

Busca na literatura

Esta metanálise foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁴ Os ensaios clínicos relevantes foram pesquisados com base no processo PICO.¹⁵ Uma pesquisa sistemática foi realizada no PubMed, Embase e na Cochrane Library para ECRs disponíveis publicados até julho

de 2021, usando o termo MeSH 'Heart Failure' e 'Quality of Life' e palavras-chave relevantes. Para estudos que não foram publicados, mas registraram seu desenho e protocolo em ClinicalTrials.gov, nós os pesquisamos manualmente para garantir se os resultados foram publicados.

Critério de eleição

Os critérios de elegibilidade foram: 1) população: pacientes diagnosticados com IC; 2) intervenções: tratadas com sacubitril/valsartan; 3) controle: placebo ou terapia individualizada combinada; 4) tipo de estudo: quaisquer estudos prospectivos ou ECRs publicados em revistas científicas revisadas por pares; 5) desfecho: QVRS determinada pelo escore do KCCQ; e 6) o idioma era limitado ao inglês. Informações detalhadas sobre nossas estratégias de busca podem ser encontradas nos materiais complementares.

Extração de dados

Características do estudo (ano de publicação, país, tipo de desenho do estudo, tamanho da amostra, idade média e porcentagem masculina), parâmetros de tratamento (o nível da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na inclusão, gravidade da IC de acordo com os critérios da *New York Heart Association*, tratamento no grupo controle, dose de tratamento), e os resultados foram extraídos por 2 autores independentemente (YR Huang e YY Li). Qualquer discrepância foi resolvida por discussão.

Resultados

O desfecho primário foi a mudança da linha de base no KCCQ-CSS. Os desfechos secundários foram pontuações em outros domínios do KCCQ, ocorrência de eventos adversos graves (EAs) e mortalidade geral.

Qualidade da evidência

O nível de evidência de todos os estudos incluídos foi avaliado independentemente por 2 autores (YR Huang e YY Li) usando os critérios RoB-2 ou sistema de pontuação MINORS (*Methodological Index for Non-Randomized Studies*).^{16,17} As discrepâncias na avaliação foram resolvidas por meio de discussão até que um consenso fosse alcançado.

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas no programa STATA SE 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA). Os resultados foram apresentados como diferenças médias ponderadas (DMP) e risco relativo (RR) sempre que apropriado. Os efeitos e respectivos intervalos de confiança de 95% (ICs) foram usados para comparar os resultados. Para estudos que não apresentaram seus resultados como média \pm desvio padrão, os resultados foram estimados com base nos parâmetros relatados (mediana, IQR ou IC95%).¹⁸ A heterogeneidade estatística entre os estudos foi calculada usando o teste Q de Cochran e o índice I². Um I² > 50% e um teste Q p < 0,10 indicaram alta heterogeneidade, e o modelo de efeitos aleatórios foi usado; caso contrário, o modelo de efeitos fixos foi aplicado. Valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente diferentes.

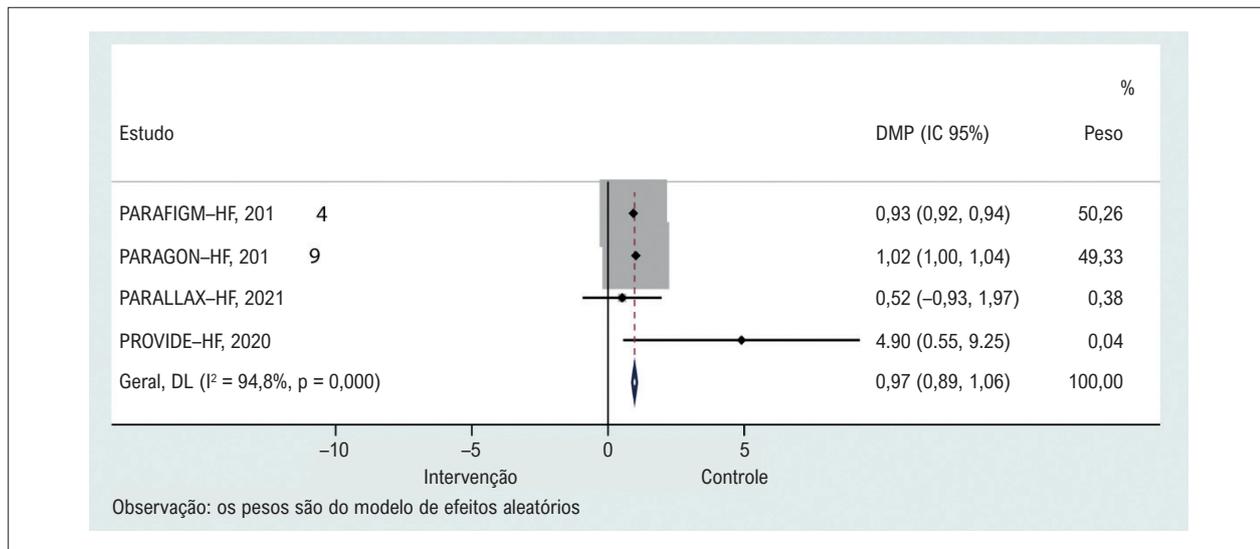


Figura 1 – Comparação dos grupos sacubitril/valsartana e controle no KCCQ-Clinical Summary Score. DMP: diferenças médias ponderadas.

Tabela 2 – Resultados combinados para cada desfecho

	N	DMP (95% CI)	p (Heterogeneidade)	I-quadrado, %	p
KCCQ-CSS	4	0,975 (0,885, 1,064)	<0,001	94,8	<0,001
FEVE <40%	2	2,296 (-1,401, 5,992)	0,073	68,8	0,223
FEVE >40%	2	1,020 (0,999, 1,041)	0,5	0	<0,001
KCCQ-OS	2	2,406 (-0,826, 5,638)	0,094	64,4	0,145
Limitação física	2	0,830 (0,816, 0,844)	0,581	0	<0,001
Sintoma total	2	3,255 (-1,880, 8,389)	0,029	78,9	0,214
Auto-eficácia	2	0,790 (0,777, 0,803)	0,617	0	<0,001
Qualidade de vida	2	1,540 (1,525, 1,555)	0,152	51,2	<0,001
Limitação social	2	1,910 (1,893, 1,927)	0,501	0	<0,001

	N	RR (IC 95%)	p (Heterogeneidade)	I-quadrado, %	p
EA grave	4	0,950 (0,879, 1,027)	0,024	68,1	0,196
Mortalidade total	4	0,895 (0,831, 0,965)	0,15	43,6	0,004

DMP: diferenças médias ponderadas; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RR: risco relativo; EA: evento adverso.

comparação com o grupo controle. No entanto, os resultados podem não ser conclusivos, pois apenas 2 estudos^{12,23} foram incluídos nas análises.

Análises de subgrupo de sacubitril/valsartan no KCCQ-Clinical Summary Score

A mudança da linha de base do KCCQ-CSS não foi maior em pacientes que receberam sacubitril/valsartan em comparação com o grupo controle em pacientes com IC com FEVE <40% [12, 23], mas foi maior quando FEVE >40%^{20,21} (Figura 4 e Tabela 2).

Discussão

A presente metanálise sugeriu que o sacubitril/valsartan melhorou significativamente a QVRS determinada pelo KCCQ-CSS para pacientes com IC e reduziu a taxa de mortalidade geral durante o seguimento. Os desfechos secundários também indicaram um efeito protetor de sacubitril/valsartan em pacientes com IC em relação à incidência de óbito. Em relação ao impacto nas atividades físicas e sociais após o tratamento com sacubitril/valsartan, resultados significativamente melhores do que o grupo

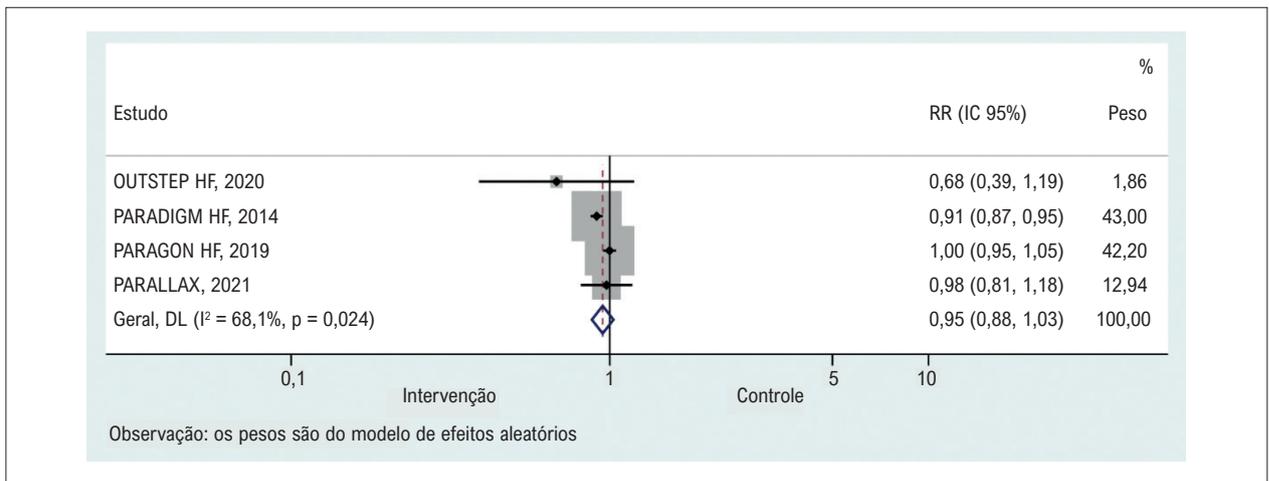


Figura 2 – Comparação dos grupos sacubitril/valsartana e controle quanto à ocorrência de eventos adversos graves. RR: risco relativo.

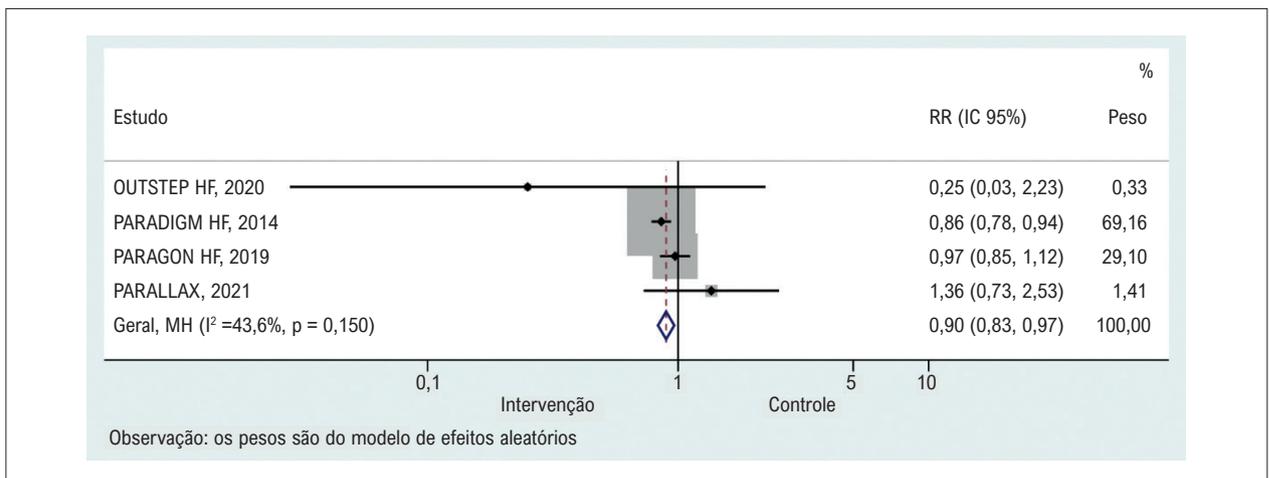


Figura 3 – Comparação dos grupos sacubitril/valsartan e controle na mortalidade geral. RR: risco relativo.

controle foram observados com base nas análises de alguns subconjuntos do KCCQ.

As comparações sobre o impacto da qualidade de vida entre os tratamentos em pacientes com IC foram bastante limitadas. Estudos prospectivos anteriores com tamanho de amostra relativamente pequeno provaram que a QVRS de pacientes com IC sob tratamento de sacubitril/valsartan pode ser significativamente melhorada desde o início de acordo com o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) ou teste de caminhada de 6 minutos. No entanto, os resultados podem não ser conclusivos devido à escassez de tamanho da amostra e escalas não uniformes aplicadas em diferentes estudos.^{24,25} O KCCQ é um índice de pontuação de QVRS específico para IC, autoadministrado, validado para investigar a qualidade de vida de pacientes com IC com FE reduzida ou preservada. Nossos resultados sugeriram que o sacubitril/valsartan pode melhorar a qualidade de vida em uma pontuação de 0,975 (95% CI: 0,885 a 1,064) desde o início no KCCQ-CSS em comparação com outros tratamentos

durante um acompanhamento de 3 a 8 meses. Este resultado é basicamente consistente em todos os estudos, exceto no estudo PARALLAX,²¹ que não indicou diferenças no KCCQ-CSS entre sacubitril/valsartan e monoterapia de enalapril/valsartan/placebo em 24 semanas de acompanhamento ($p=0,4791$). Vale a pena notar que PARALLAX é o mais recente estudo randomizado de controle com um grande tamanho de amostra ($N = 2.572$), e os pacientes do grupo de controle receberam tratamento designado de acordo com o tratamento anterior para comorbidades. Nesse caso, os intervalos de confiança para a alteração média da linha de base no KCCQ-CSS na semana 24 ainda eram bastante amplos e comparáveis entre os grupos, o que sugere que o impacto do sacubitril/valsartan na qualidade de vida ainda é controverso em comparação com o tratamento médico individualizado. Por outro lado, PARADIGM-HF e PARAGON-HF iniciaram o sacubitril/valsartan na dose de 200 mg duas vezes/dia, mas tanto o PARALLAX quanto o PROVIDE-HF trataram os pacientes em um nível individualizado com 50/100/200 mg duas vezes ao dia

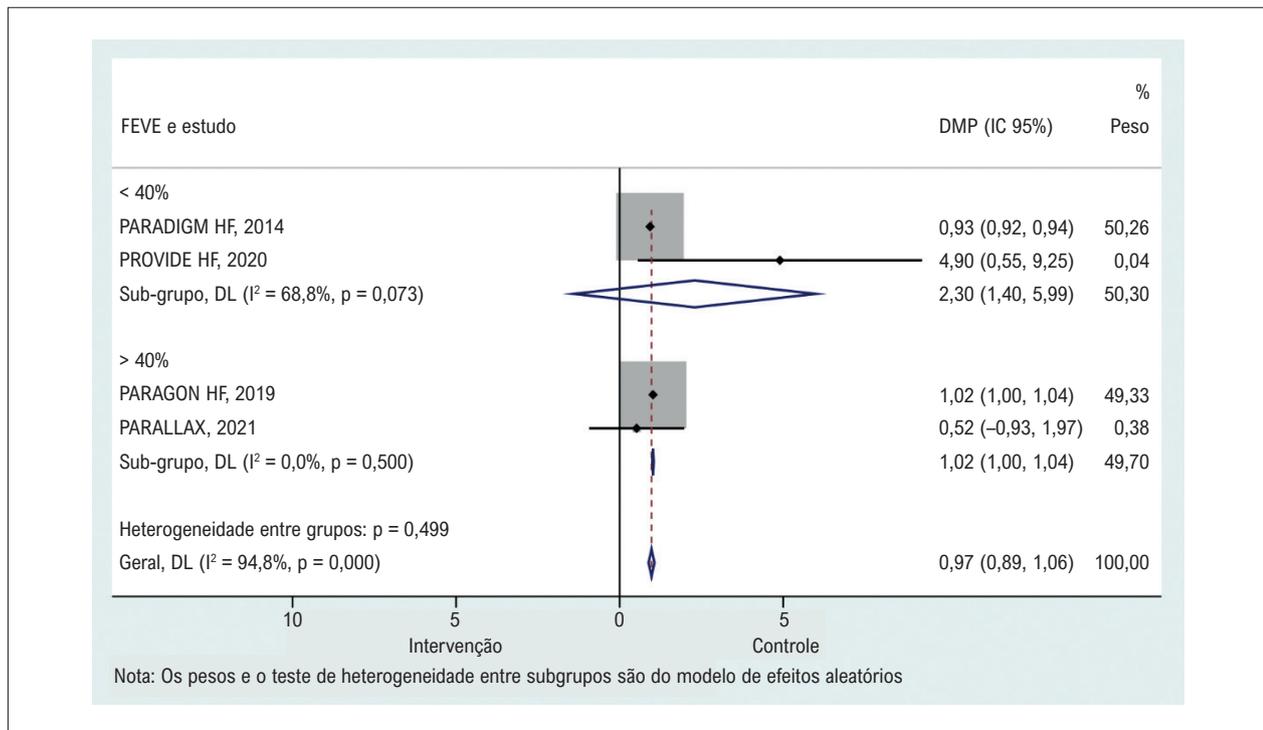


Figura 4 – Forest plot para KCCQ-Clinical Summary Score comparando o grupo sacubitril/valsartan com o grupo controle pelo nível da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na inclusão. DMP: diferenças médias ponderadas; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

com base no tratamento anterior. Portanto, pesquisas que investiguem a dose de sacubitril/valsartan na qualidade de vida durante o acompanhamento são justificadas.

Grandes ensaios clínicos e metanálises anteriores entendem bem que sacubitril/valsartan pode reduzir significativamente a taxa de hospitalização e melhorar a capacidade funcional e a remodelação reversa cardíaca em pacientes com IC com fração de ejeção (FE) reduzida ou preservada em seguimento de curto prazo.²⁶⁻²⁹ O sacubitril é um inibidor da neprilisina que pode prevenir a degradação dos peptídeos natriuréticos endógenos ao aumentar as encefalinas endógenas. Além disso, a valsartana é um bloqueador do receptor de angiotensina que inibe os efeitos deletérios mediados pela angiotensina-II, incluindo vasoconstrição, hipertrofia e fibrose. Portanto, o mecanismo do efeito global do tratamento com sacubitril/valsartan é a vasodilatação, natriurese e diurese, bem como a inibição da fibrose e hipertrofia. Na análise de subgrupo do nosso estudo, os resultados indicaram uma melhora significativa no KCCQ-CSS entre os pacientes com IC e FEVE preservada (FEVE > 40%) quando comparamos sacubitril/valsartan e controle, mas nenhuma diferença foi encontrada entre os pacientes com fração de ejeção reduzida (FEVE < 40%). A discrepância pode vir da heterogeneidade de nossos estudos nas características demográficas, já que mais de 70% dos pacientes com IC com FE reduzida eram do sexo masculino, mas apenas 50% dos pacientes com IC com FE preservada eram do sexo masculino. Essa proporção predominantemente menor de mulheres com FE reduzida provavelmente viesou nossos resultados. Nossa

premissa original é que os pacientes sob tratamento com sacubitril/valsartan teriam uma taxa de mortalidade geral predominantemente mais baixa, com ocorrência de EAs menos graves. De fato, nosso estudo confirmou o efeito protetor de sacubitril/valsartan na taxa de mortalidade geral em comparação com outros tratamentos (RR=0,90, IC 95%: 0,83 a 0,97). Entretanto, a comparação para ocorrência de EAs graves não sugeriu diferença entre os grupos (RR=0,95, IC95%: 0,88 a 1,03). Este resultado contradiz o maior ECR (PARADIGM-HF), indicando efeito protetor do sacubitril/valsartan (RR=0,91, IC95%: 0,87 a 0,95). Uma possível explicação para essa contradição é que os pacientes em PARADIGM-HF tiveram FE reduzida e receberam tratamentos em uma dose designada. Além disso, os resultados de um estudo publicado recentemente não relataram diferenças significativas entre sacubitril/valsartan e enalapril na taxa de mortalidade por todas as causas (0/69 vs. 1/70) e EAs graves (5/69 vs. 4/70) na IC pacientes com FE reduzida. Portanto, os resultados protetores de sacubitril/valsartan na morte podem ser superestimados em comparação com outros tratamentos e ainda requerem uma investigação mais aprofundada. Os resultados de um estudo publicado recentemente não relataram diferenças significativas entre sacubitril/valsartan e enalapril na taxa de mortalidade por todas as causas (0/69 vs. 1/70) e EAs graves (5/69 vs. 4/70) em pacientes com IC com FE reduzida. Portanto, os resultados protetores de sacubitril/valsartan na morte podem ser superestimados em comparação com outros tratamentos e ainda requerem uma investigação mais aprofundada.

Os resultados da presente metanálise devem ser considerados à luz das limitações do estudo. De acordo com nossas estratégias de busca, encontramos artigos avaliando a qualidade de vida por meio de várias ferramentas, como *Mini-Mental State Examination* (MMSE) para função cognitiva, *6 Minutes Walking Test* (6MWT) para função física e *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) e *Beck Anxiety Inventory* (BAI) para funções psicológicas (Material Complementar 5). No entanto, apenas o índice KCCQ foi usado nesta metanálise para avaliar a qualidade de vida. Em nossa defesa, apesar de várias ferramentas que podem ser aplicadas para avaliar o estado dos pacientes, o KCCQ é uma métrica de qualidade de vida relacionada à saúde bem validada em pacientes com IC e tem sido amplamente aplicada em artigos internacionais. Além disso, apenas alguns estudos utilizaram as escalas acima para avaliar a QV; é bastante difícil sintetizar seus resultados para um desfecho conclusivo. Em segundo lugar, as médias \pm desvios padrão estimadas podem potencialmente enviesar os resultados, e cada estudo usou diferentes regimes e doses correspondentes em seu grupo de controle, provavelmente contribuindo para a heterogeneidade. Felizmente, a análise de sensibilidade mostrou um resultado robusto mesmo quando os estudos individuais com parâmetros estimados foram omitidos das análises. Em terceiro lugar, alguns estudos têm um tamanho de amostra bastante pequeno e um desvio padrão extremamente grande. Portanto, sua contribuição para os resultados combinados é sutil. Nesse caso, tivemos que usar o modelo de efeito aleatório para equilibrar o peso entre os grupos e moderar os efeitos predominantes de outros estudos. Quarto, apesar de sete estudos terem sido incluídos na metanálise, não mais do que quatro estudos foram analisados juntos para um determinado desfecho. Quinto, apenas artigos escritos em inglês foram incluídos, possivelmente deixando de fora resultados valiosos. Embora a diferença seja estatisticamente significativa e o tamanho da amostra em todas as análises tenha sido suficiente, a significância clínica deve ser interpretada com cautela, uma vez que os pacientes foram agrupados. Estudos adicionais podem ser necessários para determinar o impacto exato de sacubitril/valsartan na qualidade de vida de pacientes com IC.

Referências

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
3. Lesman-Leegte I, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Moser D, Sanderman R, Jaarsma T. Depressive Symptoms and Outcomes in Patients with Heart Failure: Data from the COACH study. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1202-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp155.
4. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, et al. Health Related Quality of Life in Patients with Congestive Heart Failure: Comparison with Other Chronic Diseases and Relation to Functional Variables. *Heart*. 2002;87(3):235-41. doi: 10.1136/heart.87.3.235.
5. Jaarsma T, Johansson P, Agren S, Strömberg A. Quality of Life and Symptoms of Depression in Advanced Heart Failure Patients and Their Partners. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4(4):233-7. doi: 10.1097/SPC.0b013e328340744d.
6. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for Quality of Life or Survival Expressed by Patients with Heart Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(9):1016-24. doi: 10.1016/s1053-2498(01)00298-4.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and

Conclusões

Nosso estudo demonstrou que o sacubitril/valsartan pode melhorar significativamente a QVRS em comparação com outros tratamentos de acordo com os resultados do KCCQ-CSS e alguns subdomínios do índice KCCQ durante o acompanhamento em pacientes com IC. A taxa de mortalidade foi significativamente reduzida quando comparados os pacientes tratados com sacubitril/valsartan e o regime de controle. Considerando que um ECR bem desenhado com um tamanho de amostra suficiente para investigar o efeito de sacubitril/valsartan na qualidade de vida ainda é garantido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Huang Y; Obtenção de dados: Wu X, Li X, Liu Z, Li Y; Análise e interpretação dos dados: Huang Y, Wu X; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Li Y.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehfj.592.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2016;134(13):e282-93. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.
 9. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
 10. Vitale G, Romano G, Di Franco A, Caccamo G, Nugara C, Ajello L, et al. Early Effects of Sacubitril/Valsartan on Exercise Tolerance in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2019;8(2):262. doi: 10.3390/jcm8020262.
 11. Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF, Denofrio D, Loh E. Preferences for Treatment Outcomes in Patients with Heart Failure: Symptoms versus Survival. *J Card Fail.* 2000;6(3):225-32. doi: 10.1054/jcaf.2000.9503.
 12. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8):e003430. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
 13. Bell TD, Mazer AJ, Miller PE, Strich JR, Sachdev V, Wright ME, et al. Use of Sacubitril/Valsartan in Acute Decompensated Heart Failure: A Case Report. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):184-8. doi: 10.1002/ehf2.12219.
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
 15. Aslam S, Emmanuel P. Formulating a Researchable Question: A Critical Step for Facilitating Good Clinical Research. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2010;31(1):47-50. doi: 10.4103/0253-7184.69003.
 16. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: A New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142.
 17. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological Index for Non-Randomized Studies (Minors): Development and Validation of a New Instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-6. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.
 18. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the Mean and Variance from the Median, Range, and the Size of a Sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13.
 19. Edelmann F, Jaarsma T, Comin-Colet J, Schorr J, Ecohard L, Hussain RI, et al. Rationale and Study Design of OUTSTEP-HF: A Randomised Controlled Study to Assess the Effect of Sacubitril/Valsartan and Enalapril on Physical Activity Measured by Accelerometry in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1724-33. doi: 10.1002/ehfj.1919.
 20. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
 21. Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, Szecsködy P, Shi V, Ibram G, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition versus Individualized RAAS Blockade: Design and Rationale of the PARALLAX Trial. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):856-64. doi: 10.1002/ehf2.12694.
 22. Haddad H, Bergeron S, Ignaszewski A, Searles G, Rochdi D, Dhage P, et al. Canadian Real-World Experience of Using Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insight from the PARASAIL Study. *CJC Open.* 2020;2(5):344-53. doi: 10.1016/j.cjco.2020.04.007.
 23. Mentz RJ, Xu H, O'Brien EC, Thomas L, Alexy T, Gupta B, et al. PROVIDE-HF Primary Results: Patient-Reported Outcomes in Vestigation Following Initiation of Drug therapy with Entresto (Sacubitril/Valsartan) in Heart Failure. *Am Heart J.* 2020;230:35-43. doi: 10.1016/j.ahj.2020.09.012.
 24. Joseph SM, Novak E, Arnold SV, Jones PG, Khattak H, Platts AE, et al. Comparable Performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Patients with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1139-46. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000359.
 25. Ganesanathan S, Shah N, Shah P, Elsayed H, Phillips J, Parkes A, et al. Real-World Treatment Switching to Sacubitril/Valsartan in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Cohort Study. *Open Heart.* 2020;7(2):e001305. doi: 10.1136/openhrt-2020-001305.
 26. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, Briasouli A, Takagi H, Briasoulis A. Meta-Analysis Evaluating the Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2020;125(8):1187-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.009.
 27. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012272. doi: 10.1161/JAHA.119.012272.
 28. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic Blood Pressure, Cardiovascular Outcomes and Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1132-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
 29. Dereli S, Kılınçel O, Çerik İB, Kaya A. Impact of Sacubitril/Valsartan Treatment on Depression and Anxiety in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Acta Cardiol.* 2020;75(8):774-82. doi: 10.1080/00015385.2020.1730577.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons