

## O USO DA SACUBITRIL/VALSARTANA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF SACUBITRIL/VALSARTAN IN HEART FAILURE: A LITERATURE REVIEW

EL USO DE SACUBITRIL/VALSARTÁN EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Anna clara Batista Moreira<sup>1</sup>

Leandro Cardoso da Silva<sup>2</sup>

Bruno Pereira Campos Ramos<sup>3</sup>

Isabella Luques Araujo Teixeira<sup>4</sup>

Gabriel Santos Cardoso<sup>5</sup>

Ramon Fraga de Souza Lima<sup>6</sup>

**RESUMO:** Esse artigo buscou analisar o uso do sacubitril/valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina e da neprilisina (ARNI), que consolidou-se como uma das principais terapias no manejo da insuficiência cardíaca (IC), especialmente na fração de ejeção reduzida (HFrEF). Devido ao seu sinergismo, leva a promoção de vasodilatação, natriurese e remodelamento cardíaco favorável. Estudos clínicos, ensaios multicêntricos e análises de coortes indicam que o ARNI reduz hospitalizações, melhora a função cardíaca e preserva a função renal, com efeitos consistentes em diferentes populações e contextos geográficos. Apesar dos benefícios citados, eventos adversos como hipotensão e prurido nasal foram observados em subgrupos específicos, porém, além desses fatos a tolerabilidade geralmente é aceitável, inclusive em pacientes com IC avançada. Em IC com fração de ejeção preservada (HFpEF), os resultados são heterogêneos, sugerindo necessidade de tratamento médico individualizado. Essa revisão de literatura concluiu que o sacubitril/valsartana representa terapia eficaz e segura para HFrEF, com potencial benefício em HFpEF, quando monitorado adequadamente.

1432

**Palavras-chave:** Uso. Sacubitril. Valsartana. Insuficiência cardíaca.

**ABSTRACT:** This article aimed to analyze the use of sacubitril/valsartan, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), which has become one of the main therapies for managing heart failure (HF), especially in patients with reduced ejection fraction (HFrEF). Due to its synergistic action, it promotes vasodilation, natriuresis, and favorable cardiac remodeling. Clinical studies, multicenter trials, and cohort analyses indicate that ARNI reduces hospitalizations, improves cardiac function, and preserves renal function, with consistent effects across different populations and geographic contexts. Despite these benefits, adverse events such as hypotension and nasal pruritus have been observed in specific subgroups; however, overall tolerability is generally acceptable, even in patients with advanced HF. In heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), results are heterogeneous, suggesting the need for individualized medical management. This literature review concluded that sacubitril/valsartan represents an effective and safe therapy for HFrEF, with potential benefits in HFpEF when properly monitored.

**Keywords:** Use. Sacubitril. Valsartan. Heart failure.

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras.

<sup>6</sup>Docente, do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV); Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde, Universidade de Vassouras (UV).

**RESUMEN:** Este artículo tuvo como objetivo analizar el uso de sacubitrilo/valsartán, un inhibidor del receptor de angiotensina y de la neprilisina (ARNI), que se ha consolidado como una de las principales terapias en el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC), especialmente en pacientes con fracción de eyección reducida (HFrEF). Debido a su acción sinérgica, promueve la vasodilatación, la natriuresis y el remodelado cardíaco favorable. Estudios clínicos, ensayos multicéntricos y análisis de cohortes indican que el ARNI reduce las hospitalizaciones, mejora la función cardíaca y preserva la función renal, con efectos consistentes en diferentes poblaciones y contextos geográficos. A pesar de estos beneficios, se han observado eventos adversos como hipotensión y prurito nasal en subgrupos específicos; sin embargo, la tolerabilidad general es aceptable, incluso en pacientes con IC avanzada. En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), los resultados son heterogéneos, lo que sugiere la necesidad de un manejo médico individualizado. Esta revisión de la literatura concluyó que el sacubitrilo/valsartán representa una terapia eficaz y segura para HFrEF, con beneficios potenciales en HFpEF cuando se monitoriza adecuadamente.

**Palabras clave:** Uso. Sacubitrilo. Valsartán. Insuficiencia cardíaca.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa, na atualidade, um dos maiores desafios de saúde pública em contexto mundial, sendo responsável por elevada morbimortalidade, alta taxa de hospitalizações recorrentes e considerável impacto nos sistemas de saúde. Tal patologia pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), podendo se manifestar com FE reduzida (ICFER), preservada (ICFEP) ou discretamente reduzida, exigindo abordagens terapêuticas diferenciadas e individualizadas de acordo o perfil clínico do paciente.

1433

Nas últimas décadas, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com medicações como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), como a valsartana, demonstrou benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares. Entretanto, o advento da associação sacubitril/valsartana, um inibidor da neprilisina combinado a um BRA, demonstrou um avanço terapêutico importante, ao oferecer benefícios adicionais em comparação aos tratamentos tradicionais. Diversos ensaios clínicos e estudos observacionais têm buscado avaliar os efeitos do sacubitril/valsartana em diferentes cenários da insuficiência cardíaca. O estudo PARADIGM-HF, por exemplo, estabeleceu sua superioridade em relação ao enalapril em pacientes com ICFER, influenciando diretamente as diretrizes internacionais. Ademais, estudos complementares, como os conduzidos por Bhatt et al. (2021) e Jain et al. (2020), reforçaram a eficácia da medicação em diferentes populações e contextos clínicos, incluindo pacientes indianos e aqueles em uso sinérgico com outras medicações.

Entretanto, sua aplicação em pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEP) tem apresentado controvérsias. Estudos como o PARAGON-HF, PARALLAX e PARALLEL-HF investigaram classe e encontraram resultados variáveis, porém, ainda assim, evidenciaram benefícios em subgrupos específicos, como demonstrado por Chatur et al. (2023), Peikert et al. (2022) e Tsutsui et al. (2025).

Além dos desfechos tradicionais, a literatura recente tem explorado efeitos adicionais da valsartana, como sua influência sobre função renal (Peikert et al.), biomarcadores de remodelamento cardíaco (Robles-Mezcua et al.) e eventos adversos como hipotensão ou prurido nasal (Foà et al., Gan et al.). Estudos em populações específicas, como mulheres (Chimura et al.), japoneses (Tsutsui et al.) e chineses (Chen et al.), também foram realizados afim de maiores elucidações acerca do fármaco.

Tendo em vista esse cenário e diante do crescente volume de evidências clínicas, este artigo tem como objetivo realizar uma criteriosa e crítica revisão da literatura atual sobre o uso da valsartana em associação com sacubitril, no tratamento da insuficiência cardíaca, considerando os diferentes perfis de fração de ejeção, características dos pacientes, eficácia clínica, efeitos adversos e segurança terapêutica.

## MÉTODOS

Esse artigo é um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos para a realização da revisão foi realizada através dos seguintes descritores “use”, “sacubitril/valsartan” e “heart failure”, utilizando operador booleano “and”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade, escolha dos critérios de inclusão e exclusão, averiguação das publicações nas bases de dados; análise de informações encontradas; exploração dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Utilizando esse modelo e desenvolvendo essa abordagem, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão. A pesquisa fez uso de filtros como case reports, clínica trial, controlled clínica trial, newspaper article e randomized controlled trial. Além desses, também foram utilizados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, data de publicação nos últimos 5 anos (2020-2025) e artigos publicados nas línguas inglês, português e espanhol. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão de literatura e meta-análise. Adicionalmente, artigos que se classificavam como duplicados ou os que não se enquadravam no tema foram excluídos do estudo.

1434

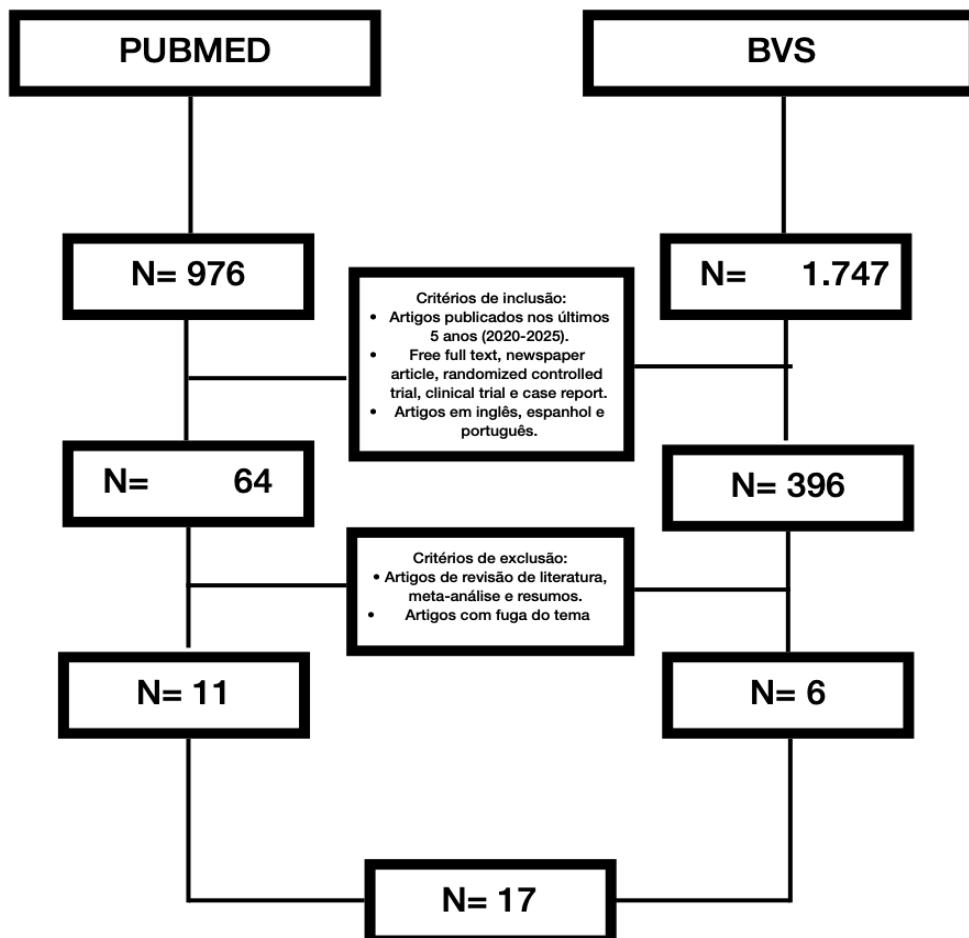
## RESULTADOS

Após a realização da associação dos descritores nas bases selecionadas foram encontrados 2.723 artigos, sendo 976 do PubMed e 1747 do BVS. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 11 artigos da base de dados do PubMed

e 6 do BVS, conforme apresentado na Figura 1, totalizando 17 artigos para a elaboração desta revisão de literatura.

**Figura 1:** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

Modelo Fluxograma: O USO DO FENOBARBITAL EM CRISE CONVULSIVA: UMA REVISÃO DE LITERATURA



**Fonte:** Autores (2025)

**Quadro 1:** Caracterização dos artigos conforme autor e ano de publicação, título do artigo e principais conclusões.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Alsohimi S et al. (2024)	Effect of sacubitril/valsartan on hospital readmissions in heart failure with reduced ejection fraction in Saudi Arabia: A multicenter retrospective cohort study	O uso de sacubitril/valsartan foi associado a taxas significativamente menores de readmissão hospitalar por todas as causas e por insuficiência cardíaca (HF) aos 30 dias (7% vs 25%; RR 0,28), além de manter essa vantagem aos 60 dias, 90 dias e 12 meses
Bhatt AS et al. (2021)	Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial	Demonstrou que pacientes tratados com sacubitril/valsartan apresentaram melhor adesão e otimização da terapia médica ao longo do tempo, em comparação com aqueles que utilizavam enalapril, no contexto do PARADIGM-HF
Chatur S et al. (2023)	Sacubitril/valsartan and loop diuretic requirement in heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial	No estudo PARAGON-HF, o uso de sacubitril/valsartan foi associado à redução na necessidade de diuréticos de alça em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada.
Chen W et al. (2021)	Sacubitril/valsartan improves cardiac function in Chinese patients with heart failure: a real-world study	Em um cenário clínico real na China, o sacubitril/valsartan foi eficaz na melhora da função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca, corroborando evidências prévias dos ensaios clínicos.
Chimura M et al. (2025)	Comprehensive Analysis of the Effects of Sacubitril/Valsartan According to Sex Among Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in PARADIGM-HF	Análise detalhada do PARADIGM-HF stratificada por sexo, avaliando se os efeitos benéficos do sacubitril/valsartan variam entre homens e mulheres com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.
Foà A et al. (2024)	Sacubitril/Valsartan-Related Hypotension in Patients With Heart Failure and Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction	Identificou ocorrência de hipotensão associada ao uso de sacubitril/valsartan em pacientes com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, ressaltando a necessidade de monitoramento clínico cuidadoso.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Gan J et al. (2021)	Who 'nose', is it the angiotensin receptor neprilysin inhibitor?: a case series of persistent nasal pruritus in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan	Relato de casos destacando prurido nasal persistente como um possível efeito adverso de uso de sacubitril/valsartan em pacientes com insuficiência cardíaca.
Jain AR et al. (2020)	Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with enalapril in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF India sub-study	Na subanálise do estudo PARADIGM-HF na Índia, sacubitril/valsartan mostrou ser eficaz e seguro, com superioridade em relação ao enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida.
Lu H et al. (2024)	Effects of Sacubitril/Valsartan on All-Cause Hospitalizations in Heart Failure: Post Hoc Analysis of the PARADIGM-HF and PARAGON-HF Randomized Clinical Trials	Análise pós-hoc combinando PARADIGM-HF e PARAGON-HF mostrou que sacubitril/valsartan reduziu hospitalizações por todas as causas em pacientes com insuficiência cardíaca, reforçando seu benefício abrangente.
Mann DL et al. (2022)	Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial	Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e fração de ejeção reduzida, sacubitril/valsartan mostrou efeitos clínicos significativos, conforme evidenciado em ensaio clínico randomizado.
Mizutani H et al. (2025)	Effects of Sacubitril/Valsartan on Myocardial Tissue in Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction Below 50	Estudo avaliou os efeitos do sacubitril/valsartan no tecido miocárdico de pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda abaixo de 50%, buscando evidências estruturais de remodelamento.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Peikert A et al. (2022)	Effects of sacubitril/valsartan versus valsartan on renal function in patients with and without diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF	Na análise do PARAGON-HF, sacubitril/valsartan apresentou efeitos renais favoráveis, comparado ao valsartan, tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos com fração de ejeção preservada.
Pieske B et al. (2021)	Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial	No ensaio PARALLAX, sacubitril/valsartan reduziu os níveis de NT-proBNP e melhorou a capacidade de exercício submáxima em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada.
Robles-Mezcua A et al. (2025)	Effects of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction: An integrated study of molecular biomarkers and imaging techniques	Estudo integrando biomarcadores moleculares e técnicas de imagem mostrou que o sacubitril/valsartan promove remodelamento cardíaco favorável em pacientes com fração de ejeção reduzida.
Tsutsui H et al. (2025)	Incidence and risk factors of hypotension-related adverse events among Japanese patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan or enalapril: Results from the PARALLEL-HF study	No estudo PARALLEL-HF com pacientes japoneses, avaliou-se a incidência e os fatores de risco para eventos adversos relacionados à hipotensão com sacubitril/valsartan em comparação com enalapril.
Vader JM et al. (2022)	Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In	Na fase de run-in do estudo LIFE, o sacubitril/valsartan demonstrou boa tolerabilidade em pacientes com insuficiência cardíaca avançada.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Zhu T et al. (2025)	Efficacy of Sacubitril/Valsartan Combined With Metoprolol on Cardiac Function, Cardiac Remodeling, and Endothelial Function in Patients With Coronary Heart Disease and Heart Failure	A combinação de sacubitril/valsartan com metoprolol melhorou função cardíaca, remodelamento e função endotelial em pacientes com cardiopatia coronária e insuficiência cardíaca.

Fonte: Autores (2025)

## DISCUSSÃO

O sacubitril/valsartana (ARNI), na última década, se consolidou como uma das terapias mais importantes quando analisamos o manejo da insuficiência cardíaca (IC), especialmente na fração de ejeção reduzida (HFrEF). A combinação de inibição da neprilisina com bloqueio do receptor de angiotensina II atua em sinergismo, promovendo vasodilatação, natriurese e atenuação da remodelação cardíaca. Os 17 estudos incluídos nesta revisão reforçam o desempenho clínico positivo dessa terapia em diferentes cenários, desde pacientes com HFrEF até aqueles com IC avançada e fração de ejeção preservada (HFpEF). No conjunto, as evidências apontam para eficácia consistente em reduzir hospitalizações, melhorar parâmetros funcionais e remodelamento, ainda que limitações em populações específicas e questões de tolerabilidade persistam.

1439

Quando analisamos a eficácia clínica e o impacto em hospitalizações, diversos estudos destacaram o impacto positivo do sacubitril/valsartana em desfechos clínicos em internações e progressão da IC. Em um estudo de coorte multicêntrica da Arábia Saudita, Alsohimi et al. (2024) foi demonstrado uma redução significativa de readmissões em pacientes com HFrEF tratados com ARNI, confirmando a utilidade do fármaco em cenários de prática clínica real fora dos grandes ensaios laboratoriais. De semelhante forma, a análise pós-hoc dos ensaios PARADIGM-HF e PARAGON-HF realizada por Lu et al. (2024) constatou que o ARNI levou a redução de hospitalização por todas as causas, ampliando a compreensão de seus efeitos para além da HFrEF. Em pacientes com IC avançada, o estudo randomizado de Mann et al. (2022) também mostrou benefício clínico relevante, com melhora da sobrevida dos pacientes avaliados e da tolerância ao esforço físico. Quando comparamos esse medicamento com o enalapril segue como um ponto-chave na avaliação da magnitude dos benefícios do ARNI. No subestudo

indiano do PARADIGM-HF, Jain et al. (2020) houve a demonstração da maior eficácia e segurança do sacubitril/valsartana quando comparada ao inibidor da ECA, resultado atestado pela análise longitudinal de Bhatt et al. (2021), que evidenciou que o ARNI promoveu alterações favoráveis na prescrição de terapias para IC ao longo do tempo. Entretanto, Tsutsui et al. (2025), no estudo japonês PARALLEL-HF, destacou o risco de eventos de hipotensão que estão relacionados ao uso do ARNI quando comparado ao enalapril, tal achado é de relevância maior em populações asiáticas, devendo ser levado em consideração.

Em relação a aplicabilidade do sacubitril/valsartana, os diferentes contextos geográficos e subgrupos clínicos também foi explorada. Chen et al. (2021) demonstraram melhora significativa da função cardíaca nos pacientes chineses com insuficiência cardíaca tratados em com o medicamento citado. Foram descritos resultados semelhantes na Índia (Jain et al., 2020) e na Arábia Saudita (Alsohimi et al., 2024), o que reforça a ideia central da consistência dos efeitos independentemente da origem étnica ou do sistema de saúde do país habitado pelo paciente. Já no Japão, Tsutsui et al. (2025) destacaram fatores de risco regionais para hipotensão, o que reforça o achado citado no parágrafo acima, apontando a necessidade de ajustes de dose ou monitoramento mais cauteloso em populações orientais. Houve a avaliação de um achado significativo por Chimura et al. (2025), que investigaram diferenças de resposta ao ARNI entre sexos no PARADIGM-HF, nesse estudo, os autores identificaram algumas distinções na magnitude dos benefícios entre homens e mulheres, ressaltando a importância de considerar fatores biológicos e hormonais na resposta ao tratamento. Essa análise atesta o valor e importância de um tratamento personalizado e individualizado para tratamento da IC.

Adicionalmente, foi analisada a eficácia da sacubitril/valsartana em IC com fração de ejeção preservada, que ainda demonstra-se controverso apesar do sucesso consolidado em casos de HFrEF. Chatur et al. (2023), no PARAGON-HF, demonstraram que o fármaco esteve relacionado com a redução da necessidade de diuréticos de alça em pacientes com HFpEF, sugerindo possível melhora do status volêmico e balanço hídrico. Em análise complementar, Peikert et al. (2022) observaram que o ARNI teve perfil de preservação da função renal semelhante ou superior ao valsartana isolado, tanto em pacientes diagnosticados com diabetes e aqueles sem diagnósticos, ampliando o entendimento de seus efeitos pleiotrópicos. Todavia, o ensaio PARALLAX, dirigido por Pieske et al. (2021), mostrou queda significativa nos níveis de NT-proBNP, porém não apresentando impacto robusto diante da capacidade funcional medida pelo teste de exercício submáximo. Semelhantemente, Foà et al. (2024) identificaram

maior risco de hipotensão em pacientes com IC e FE preservada ou levemente reduzida, reforçando que o perfil de benefício em HFpEF não é tão consistente quanto em HFrEF e deve ser analisado diante dos riscos de eventos adversos.

No quesito impacto do sacubitril/valsartana sobre remodelamento estrutural e marcadores de função miocárdica, Robles-Mezcua et al. (2025) demonstraram que o ARNI promoveu remodelamento favorável em pacientes com HFrEF, com redução de volumes ventriculares e melhora da contratilidade, sustentado por dados de biomarcadores e técnicas avançadas em exames radiológicos de imagem. Mizutani et al. (2025), complementou nosso estudo com resultados que documentaram melhora histológica e funcional do tecido miocárdico em pacientes com fração de ejeção abaixo de 50%. Nos pacientes avaliados com doença arterial coronariana e IC, Zhu et al. (2025) também atestou melhora da função endotelial e remodelamento estrutural quando o ARNI foi associado ao betabloqueador metoprolol em sinergismo. Mais especificamente em relação aos biomarcadores, o ensaio PARALLAX (Pieske et al., 2021) reforçou a capacidade do sacubitril/valsartana em reduzir significativamente os níveis de NT-proBNP, marcador prognóstico essencial na IC. Dessa maneira, tais evidências levam ao fortalecimento da hipótese de que os efeitos benéficos do ARNI se estendem para além da hemodinâmica do paciente, atuando em mecanismos celulares e moleculares de remodelamento.

1441

Em relação a segurança e tolerabilidade, o sacubitril/valsartana foi avaliada sob diferentes perspectivas. Além do risco de hipotensão relatado em HFpEF e populações asiáticas (Foà et al., 2024; Tsutsui et al., 2025), efeitos adversos incomuns também foram evidenciados, como prurido nasal persistente em série de casos publicada por Gan et al. (2021). Mesmo que incomum e raro, a observação reforça a necessidade de vigilância clínica e acompanhamento contínuo. Em pacientes diagnosticados com IC avançada, Vader et al. (2022) descreveu que o ARNI foi de forma geral bem tolerado no período de run-in do ensaio LIFE, mesmo em indivíduos de alto risco, consolidando a segurança do tratamento em cenários e casos de maior gravidade. Dessa maneira, de forma geral os estudos analisados apontam que, embora a hipotensão seja o efeito adverso mais relevante, a tolerabilidade do ARNI é aceitável e comparável ou superior à de outros medicamentos, como o enalapril por exemplo, em diferentes contextos.

O conjunto da evidências sugere que o uso do ARNI deve ser fortemente considerada em HFrEF e em casos selecionados de HFpEF, com atenção a perfis de risco para hipotensão e

variações regionais. As análises de subgrupos por sexo (Chimura et al., 2025) e geografia (Chen, 2021; Jain, 2020; Alsohimi, 2024; Tsutsui, 2025) reforçam a aplicabilidade global da terapia, todavia, também sinalizam a necessidade de ajustes médicos individualizados. As perspectivas futuras devem destacar a avaliação do papel do sacubitril/valsartana em estratégias combinadas, explorando o uso interativo com betabloqueadores, SGLT2i e antagonistas de mineralocorticoides. Além disso, estudos que incorporem análise de qualidade de vida e estudo de custo-efetividade em diferentes sistemas de saúde podem guiar políticas públicas e práticas clínicas globais e serem de grande eficácia em estudos futuros.

## CONCLUSÃO

Essa revisão de literatura acerca do uso de sacubitril/valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca confirma que a citada terapia consolidou-se como uma mais relevantes para pacientes com tal patologia, especialmente naqueles com fração de ejeção reduzida. Os trabalhos avaliados demonstraram benefícios impactantes na redução de hospitalizações, melhora do remodelamento cardíaco, preservação da função renal e impacto positivo em qualidade de vida dos analisados (Alsohimi et al., 2024; Robles-Mezcua et al., 2025; Lu et al., 2024; Zhu et al., 2025).

1442

Entretanto, deve-se atentar ao fator da segurança do fármaco, uma vez que efeitos adversos como hipotensão e intolerância foram relatados em determinados subgrupos e populações específicas (Foà et al., 2024; Tsutsui et al., 2025; Gan et al., 2021). Apesar disso, a tolerabilidade geral mostrou-se satisfatória, mesmo naqueles pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca avançada (Mann et al., 2022; Vader et al., 2022).

Quando analisado os pacientes de IC com fração de ejeção preservada, os achados permanecem apresentando pouca consistência, com alguns estudos apontando benefícios nos parâmetros volêmicos e renais (Chatur et al., 2023; Peikert et al., 2022), enquanto outros não demonstraram impacto significativo sobre a capacidade funcional cardíaca (Pieske et al., 2021).

Em conclusão, o conjunto das evidências demonstra que o sacubitril/valsartana deve ser considerado como terapia de escolha em HFrEF e necessita ser avaliado de forma criteriosa em casos de HFpEF, devendo ser ponderado características individuais, sexo, perfil clínico e contexto geográfico (Chimura et al., 2025; Chen et al., 2021; Tsutsui et al., 2025). O avanço dos estudos e conhecimento nessa área dependerá de novos estudos capazes de direcionar a seleção dos pacientes que terão maior benefício diante do tratamento, bem como de análises de custo-

efetividade afim de ampliar o acesso a essa terapia em diferentes sistemas de saúde em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS

1. ALSOHIMI S, et al. (2024) – Effect of sacubitril/valsartan on hospital readmissions in heart failure with reduced ejection fraction in Saudi Arabia: A multicenter retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*; 103(30): e38960.
2. BHATT AS, et al. (2021) – Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*; 23(9): 1518–1524.
3. CHATUR S, et al. (2023) – Sacubitril/valsartan and loop diuretic requirement in heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Eur J Heart Fail*; 25(1): 87–94.
4. CHEN W, et al. (2021) – Sacubitril/valsartan improves cardiac function in Chinese patients with heart failure: a real-world study. *ESC Heart Fail*; 8(5): 3783–3790.
5. CHIMURA M, et al. (2025) – Comprehensive Analysis of the Effects of Sacubitril/Valsartan According to Sex Among Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc*; 14(9): e038249.
6. FOÀ A, et al. (2024) – Sacubitril/Valsartan-Related Hypotension in Patients With Heart Failure and Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*; 83(18): 1731–1739. 1443
7. GAN J, et al. (2021) – Who 'nose', is it the angiotensin receptor neprilysin inhibitor?: a case series of persistent nasal pruritus in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Case Rep*; 5(12): ytab506.
8. JAIN AR, et al. (2020) – Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with enalapril in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF India sub-study. *Indian Heart J*; 72(6): 535–540.
9. LU H, et al. (2024) – Effects of Sacubitril/Valsartan on All-Cause Hospitalizations in Heart Failure: Post Hoc Analysis of the PARADIGM-HF and PARAGON-HF Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol*; 9(11): 1047–1052.
10. MANN DL, et al. (2022) – Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*; 7(1): 17–25.
11. MIZUTANI H, et al. (2025) – Effects of Sacubitril/Valsartan on Myocardial Tissue in Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction Below 50. *Circ J*; 89(7): 901–911.
12. PEIKERT A, et al. (2022) – Effects of sacubitril/valsartan versus valsartan on renal function in patients with and without diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail*; 24(5): 794–803.

13. PIESKE B, et al. (2021) – Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 326(19): 1919–1929.
14. ROBLES-Mezcua A, et al. (2025) – Effects of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction: An integrated study of molecular biomarkers and imaging techniques. *Biomed Pharmacother*; 183: 117874.
15. TSUTSUI H, et al. (2025) – Incidence and risk factors of hypotension-related adverse events among Japanese patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan or enalapril: Results from the PARALLEL-HF study. *J Cardiol*; 85(3): 241–247.
16. VADER JM, et al. (2022) – Tolerability of Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure: Analysis of the LIFE Trial Run-In. *JACC Heart Fail*; 10(7): 449–456.
17. ZHU T, et al. (2025) – Efficacy of Sacubitril/Valsartan Combined With Metoprolol on Cardiac Function, Cardiac Remodeling, and Endothelial Function in Patients With Coronary Heart Disease and Heart Failure. *Br J Hosp Med (Lond)*; 86(4): 1–16.