

RENATO DE CARVALHO BARROS

Avaliação comparativa entre sacubitril-valsartana e inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina em doses máximas equivalentes em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: evidências do mundo real

Brasília, 2026



Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas

RENATO DE CARVALHO BARROS

Avaliação comparativa entre sacubitril-valsartana e inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina em doses máximas equivalentes em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: evidências do mundo real

Tese apresentada para obtenção do título de
doutor em Ciências Médicas pelo Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho

Brasília, 2026

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo autor

B277a

de Carvalho Barros, Renato
Avaliação comparativa entre sacubitril-valsartana e
inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de
angiotensina em doses máximas equivalentes em pacientes com
insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida:
evidências do mundo real / Renato de Carvalho Barros;
orientador Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho. Brasília,
2026.
126 p.

Tese (Doutorado em Ciências Médicas) Universidade de
Brasília, 2026.

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Estudos Observacionais. 3.
Sacubitril-Valsartana. 4. Inibidores da Enzima Conversora da
Angiotensina. 5. Bloqueadores do Receptor da Angiotensina.
I. Fernandes de Carvalho, Luiz Sérgio, orient. II. Título.

Avaliação comparativa entre sacubitril-valsartana e inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina em doses máximas equivalentes em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: evidências do mundo real

Tese apresentada para obtenção do título de doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília

BANCA EXAMINADORA

Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho (Presidente)
Universidade de Brasília (UnB)

Antônio Aurélio Fagundes Júnior (Membro interno)
Universidade de Brasília (UnB)

Dilson Palhares Ferreira (Membro externo)
Universidade do Distrito Federal (UnDF)

Alessandra Menezes Campos (Membro externo)
Creighton University

Alexandre Anderson De Sousa Munhoz Soares (Membro suplente)
Universidade de Brasília (UnB)

*Dedico este trabalho às universidades públicas do Brasil, que bravamente
promovem ciência e tornam possíveis avanços sociais.
Ao Sistema Único de Saúde, que corajosamente acolhe seus usuários de forma
universal.
Aos profissionais de saúde, professores e alunos que mantêm viva a discussão
sobre como cuidar e tratar melhor os pacientes.
Aos meus pais, Célio Dimas e Sílvia Antônia, que foram minha base e sempre
acreditaram na educação como meio de transformação de vida.
Ao meu irmão, Thiago Barros, pelo apoio sincero de sempre.
Ao Guillierme, que caminhou comigo durante todo esse processo e nunca
deixou de acreditar que seria possível.
Aos demais familiares e amigos que torcem por mim.
Às forças espirituais que nos sustentam e nos fazem perseverar.
À poesia, pelo sentido que dá ao mundo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho, meu orientador, que esteve ao meu lado desde o início, guiando com generosidade e rigor cada etapa desta jornada.

Aos integrantes do Laboratório de Dados para a Qualidade do Cuidado e Pesquisa de Desfechos (LaDaQCOR), especialmente a Vinícius Fiusa e Andrea Stephanus, pela colaboração essencial na condução das análises estatísticas.

À direção do Hospital Regional de Sobradinho e à Secretaria de Saúde do Distrito Federal, que tornaram possível a realização deste trabalho.

Aos pacientes que, mesmo em momentos de fragilidade, nos ensinam diariamente o verdadeiro sentido do cuidado e reforçam o compromisso coletivo que sustenta o Sistema Único de Saúde.

RESUMO

Introdução: Os inibidores do receptor da angiotensina e da neprilisina (ARNI) representam um avanço relevante no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), sustentados por evidências consistentes de redução de mortalidade e hospitalizações em ensaios clínicos randomizados. Embora o sacubitril-valsartana tenha demonstrado superioridade em ensaios clínicos randomizados em relação aos inibidores da enzima conversora de angiotensina e aos bloqueadores do receptor da angiotensina, persistem incertezas quanto à sua efetividade em condições de mundo real, particularmente quando comparado a terapias convencionais em doses-alvo recomendadas pelas diretrizes clínicas. **Objetivo:** Comparar os desfechos clínicos de pacientes com ICFER tratados com sacubitril-valsartana, enalapril ou losartana em doses-alvo máximas recomendadas pelas diretrizes clínicas, no contexto do SUS do Distrito Federal. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva, baseado na coorte observacional BEAT-HF (Brasília Evaluation and Tracking of Heart Failure), que acompanhou pacientes com insuficiência cardíaca atendidos em seis hospitais públicos do Distrito Federal entre agosto de 2010 e setembro de 2024. Foram incluídos pacientes adultos com fração de ejeção $\leq 40\%$ em uso contínuo de sacubitril-valsartana 97/103 mg duas vezes ao dia, enalapril 20 mg duas vezes ao dia ou losartana 100 mg ao dia. O desfecho primário foi a ocorrência combinada de hospitalização por qualquer causa ou óbito. Os desfechos secundários incluíram hospitalização por insuficiência cardíaca, mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares maiores (3-point MACE) e progressão da classe funcional da New York Heart Association (NYHA). As diferenças basais entre os grupos foram tratadas por meio de escore de propensão com pareamento. A seleção das covariáveis utilizadas no escore foi orientada por regressão LASSO, considerando variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas. O efeito médio do tratamento nos tratados (Average Treatment Effect on the Treated - ATET) foi estimado por regressão logística ponderada. Análises de sensibilidade incluíram pacientes em uso de doses submáximas das

terapias avaliadas. **Resultados:** A análise principal incluiu 254 pacientes com ICFER, com seguimento mediano de 23,9 meses. Após o pareamento por escore de propensão, o uso de sacubitril-valsartana não se associou a redução estatisticamente significativa do desfecho primário de hospitalização ou óbito em comparação ao enalapril ou à losartana (ATET: OR 0,65; IC95% 0,35–1,20; $p=0,165$). Resultados semelhantes foram observados para hospitalização por insuficiência cardíaca (OR 0,79; IC95% 0,37–1,70; $p=0,546$), mortalidade por todas as causas (OR 0,81; IC95% 0,36–1,80; $p=0,602$) e eventos cardiovasculares maiores (3-point MACE: OR 0,82; IC95% 0,37–1,86; $p=0,642$). Em contraste, o sacubitril-valsartana associou-se de forma significativa à melhora da classe funcional NYHA (OR 3,90; IC95% 1,75–8,73; $p=0,001$). Esses achados foram consistentes nas análises de sensibilidade. **Conclusão:** Em uma coorte de mundo real de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida atendidos no SUS do Distrito Federal, o tratamento com sacubitril-valsartana, quando comparado ao enalapril ou à losartana em doses-alvo máximas, não se associou a redução adicional de hospitalizações ou mortalidade. Observou-se, entretanto, melhora significativa do estado funcional. Os resultados sugerem que, na presença de titulação plena das terapias modificadoras de prognóstico, o benefício incremental do sacubitril-valsartana sobre desfechos clínicos duros pode ser mais limitado do que o descrito em ensaios clínicos randomizados.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; Sacubitril-Valsartana; Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; Bloqueadores do Receptor da Angiotensina; Estudos Observacionais

ABSTRACT

Introduction: Angiotensin receptor–neprilysin inhibitors (ARNIs) represent a major advance in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), supported by consistent evidence of reduced mortality and hospitalizations in randomized clinical trials. Although sacubitril–valsartan demonstrated superiority over angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in randomized clinical trials, uncertainties remain regarding its effectiveness under real-world conditions, particularly when compared with conventional therapies administered at guideline-recommended target doses. **Objective:** To compare clinical outcomes in patients with HFrEF treated with sacubitril–valsartan, enalapril, or losartan at guideline-recommended maximum target doses within the Brazilian Unified Health System (SUS) in the Federal District. **Methods:** This retrospective cohort study was based on the BEAT-HF (Brasilia Evaluation and Tracking of Heart Failure) observational cohort, which followed patients with heart failure treated at six public hospitals in the Federal District between August 2010 and September 2024. Adult patients with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ receiving continuous treatment with sacubitril–valsartan 97/103 mg twice daily, enalapril 20 mg twice daily, or losartan 100 mg once daily were included. The primary outcome was the composite of all-cause hospitalization or death. Secondary outcomes included heart failure hospitalization, all-cause mortality, major adverse cardiovascular events (3-point MACE), and New York Heart Association (NYHA) functional class progression. Baseline differences between treatment groups were addressed using propensity score matching. Covariate selection for the propensity score was guided by LASSO regression, considering demographic, clinical, laboratory, and therapeutic variables. The average treatment effect on the treated (ATET) was estimated using weighted logistic regression. Sensitivity analyses included patients receiving submaximal doses of the therapies evaluated. **Results:** The primary analysis included 254 patients with HFrEF, with a median follow-up of 23.9 months. After

propensity score matching, treatment with sacubitril–valsartan was not associated with a statistically significant reduction in the primary composite outcome of hospitalization or death compared with enalapril or losartan (ATET: OR 0.65; 95% CI 0.35–1.20; $p=0.165$). Similar results were observed for heart failure hospitalization (OR 0.79; 95% CI 0.37–1.70; $p=0.546$), all-cause mortality (OR 0.81; 95% CI 0.36–1.80; $p=0.602$), and major adverse cardiovascular events (3-point MACE: OR 0.82; 95% CI 0.37–1.86; $p=0.642$). In contrast, sacubitril–valsartan was significantly associated with improvement in NYHA functional class (OR 3.90; 95% CI 1.75–8.73; $p=0.001$). These findings were consistent across sensitivity analyses. **Conclusion:** In a real-world cohort of patients with heart failure with reduced ejection fraction treated within the Brazilian Unified Health System in the Federal District, treatment with sacubitril–valsartan, when compared with enalapril or losartan at guideline-recommended maximum target doses, was not associated with additional reductions in hospitalizations or mortality. A significant improvement in functional status was observed. These results suggest that, in the presence of full titration of disease-modifying therapies, the incremental benefit of sacubitril–valsartan on hard clinical outcomes may be more limited than that reported in randomized clinical trials.

Keywords: Heart Failure; Heart Failure, Reduced Ejection Fraction; Sacubitril-Valsartan; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Angiotensin Receptor Blockers; Observational Studies

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana.

Tabela 2. Resultados após o pareamento por escore de propensão (PSM) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana.

Tabela 3. Efeito médio do tratamento nos tratados (ATET) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana (doses máximas).

Tabela 4. Pareamento por escore de propensão (PSM) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana (doses máximas).

Tabela 5. Pareamento por escore de propensão (PSM) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana (doses submáximas).

Tabela 6. Regressão logística multivariada para melhoria da classe NYHA (doses máximas).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma STROBE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANP – Peptídeo Natriurético Atrial

ARM – Antagonista do Receptor Mineralocorticoide

ARNI – Inibidor do Receptor da Angiotensina e da Neprilisina

ATET – *Average Treatment Effect on the Treated* (Efeito Médio do Tratamento nos Tratados)

BEAT-HF – *Brasilia Evaluation and Tracking of Heart Failure*

BNP – Peptídeo Natriurético tipo B

BRA – Bloqueador do Receptor de Angiotensina

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DF – Distrito Federal

ESC – *European Society of Cardiology*

GDMT – *Guideline-Directed Medical Therapy*

HF – *Heart Failure*

HR – *Hazard Ratio*

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFER – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IGESDF – Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal

iSGLT2 – Inibidor do Cotransportador Sódio-Glicose tipo 2

LASSO – *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*

MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events* (Eventos Cardiovasculares Maiores)

NT-proBNP – Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético tipo B

NYHA – *New York Heart Association*

OR – *Odds Ratio* (Razão de Chances)

PSM – *Propensity Score Matching* (Pareamento por Escore de Propensão)

SRAA – Sistema Renina–Angiotensina–Aldosterona

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

- 1.1. Insuficiência cardíaca como problema de saúde pública
- 1.2. Avanços terapêuticos e desafios no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
- 1.3. Lacunas do conhecimento e racional científico do estudo
- 1.4. Hipótese central do estudo
- 1.5. Pressupostos analíticos do estudo

2. REFERENCIAL TEÓRICO

- 2.1. Epidemiologia e impacto clínico da insuficiência cardíaca
- 2.2. Fundamentos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca
- 2.3. Bases farmacológicas do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
- 2.4. Inibição da neprilisina e racional farmacológico do sacubitril-valsartana
- 2.5. Evidência clínica do sacubitril-valsartana
- 2.6. Evidência de mundo real e estudos observacionais

3. JUSTIFICATIVA

4. OBJETIVOS

- 4.1. Objetivo geral
- 4.2. Objetivos específicos

5. MÉTODOS

- 5.1. Desenho do estudo
- 5.2. População do estudo
- 5.3. Critérios de elegibilidade
 - 5.3.1. Critérios de inclusão
 - 5.3.2. Critérios de exclusão

- 5.4. Definição das exposições terapêuticas
- 5.5. Fontes de dados
- 5.6. Variáveis do estudo
 - 5.6.1. Variável de exposição
 - 5.6.2. Desfechos clínicos
 - 5.6.3. Covariáveis clínicas e demográficas
 - 5.6.4. Variáveis laboratoriais e terapêuticas
- 5.7. Estratégias de controle de confundimento
- 5.8. Análise estatística
- 5.9. Considerações éticas

6. RESULTADOS

- 6.1. Características da população
- 6.2. Desfechos clínicos após pareamento por escore de propensão
- 6.3. Efeito médio do tratamento nos tratados (ATET)
- 6.4. Avaliação do balanceamento do escore de propensão
- 6.5. Análise multivariada da melhora da classe funcional (NYHA)

7. DISCUSSÃO

- 7.1. Interpretação dos achados principais
- 7.2. Interpretação dos achados funcionais e significado clínico da melhora da classe funcional (NYHA)
- 7.3. Comparação com ensaios clínicos randomizados e evidências de mundo real
- 7.4. Aspectos metodológicos, confusão residual e limites interpretativos

8. CONCLUSÕES

- 8.1. Síntese dos principais achados
- 8.2. Implicações clínicas para a prática assistencial
- 8.3. Implicações para o Sistema Único de Saúde e para as políticas públicas
- 8.4. Considerações finais

REFERÊNCIAS

TABELAS

ANEXOS

A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

B. Versão submetida do artigo científico

1 – INTRODUÇÃO

1.1. Insuficiência cardíaca como problema de saúde pública

A insuficiência cardíaca (IC) permanece como um dos principais desafios contemporâneos da saúde pública, caracterizando-se por elevada morbimortalidade, importante limitação funcional e impacto econômico crescente sobre os sistemas de saúde. Estima-se que mais de 60 milhões de pessoas vivam atualmente com IC em todo o mundo, com tendência de aumento da prevalência impulsionada pelo envelhecimento populacional, maior sobrevivência após eventos cardiovasculares agudos e ampliação do acesso a terapias modificadoras do prognóstico. Apesar de avanços terapêuticos relevantes nas últimas décadas, a carga global da doença permanece elevada e heterogênea, com marcadas diferenças regionais e importante escassez de dados provenientes de países de renda média e baixa, onde os sistemas públicos de saúde frequentemente concentram pacientes mais complexos e com maior carga de comorbidades (1).

A forma com fração de ejeção reduzida (ICFER) concentra parcela expressiva desse ônus, apresentam risco significativamente elevado de hospitalizações recorrentes e mortalidade, mesmo diante de avanços terapêuticos recentes (2). Embora exista um arsenal robusto para manejo da ICFER, persistem lacunas relevantes na implementação de terapias modificadoras de prognóstico, especialmente em contextos de alta vulnerabilidade social e de recursos limitados (2,3).

Nos sistemas de saúde, os desafios associados ao cuidado da IC tornam-se particularmente evidentes no período pós-alta hospitalar. A heterogeneidade das estratégias de transição do cuidado, a ausência de intervenções consistentemente eficazes e a dificuldade de garantir acompanhamento longitudinal estruturado impõem barreiras relevantes tanto à efetividade quanto à

continuidade do cuidado, mesmo em contextos com ampla disponibilidade terapêutica (4).

Estudos observacionais de mundo real permitem avaliar o desempenho comparativo de diferentes terapias em condições mais próximas da prática assistencial. Em sistemas universais de saúde, como o Sistema Único de Saúde (SUS), essas análises tornam-se particularmente relevantes, uma vez que restrições orçamentárias, heterogeneidade na oferta de serviços e desafios na coordenação do cuidado podem amplificar as dificuldades de acesso, continuidade e efetividade das intervenções terapêuticas. Evidências produzidas nesse cenário subsidiam decisões clínicas e políticas públicas, incluindo processos de incorporação tecnológica e análises de custo-efetividade.

1.2. Evolução terapêutica na ICFER e desafios na incorporação de novos tratamentos

O tratamento da ICFER vem se transformando nas últimas décadas, impulsionado por evidências que demonstraram reduções em mortalidade e hospitalizações. O manejo, antes centrado apenas na modulação neuro-hormonal do sistema renina–angiotensina–aldosterona, evoluiu para um modelo terapêutico multifatorial, que integra diferentes vias fisiopatológicas e múltiplas classes de fármacos modificadores de prognóstico. Entre os avanços estão os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e os inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina (ARNI) (2,5).

O estudo PARADIGM-HF marcou um ponto de inflexão ao demonstrar que sacubitril-valsartana reduziu de forma robusta a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por IC, superando o enalapril, até então considerado padrão-ouro na terapia da ICFER (5).

Diretrizes internacionais passaram a recomendar o ARNI como terapia preferencial para pacientes elegíveis, em substituição aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) (2,3).

Entretanto, estudos observacionais têm mostrado resultados heterogêneos ao comparar sacubitril-valsartana com IECA ou BRA, sobretudo quando analisadas populações que já utilizam doses otimizadas de terapias padrão. O benefício incremental observado em ensaios clínicos não se reproduz integralmente na prática assistencial cotidiana, revelando a necessidade de análises contextualizadas (6–8).

Grande parte da evidência disponível sobre os ARNI deriva de ensaios clínicos randomizados conduzidos em ambientes altamente controlados, com critérios de inclusão rigorosos e populações selecionadas, que frequentemente diferem daquelas atendidas na prática clínica cotidiana, particularmente no que se refere à carga de comorbidades e à estabilidade clínica (9). Nesse contexto, a avaliação da reprodutibilidade dos benefícios observados em ensaios clínicos, quando transpostos para cenários assistenciais reais, assume especial relevância em sistemas públicos universais como o SUS.

Estudos observacionais de mundo real permitem estimar o desempenho comparativo, a segurança e a viabilidade de implementação de terapias modernas em contextos assistenciais concretos, complementando a evidência derivada de ensaios clínicos randomizados (6).

1.3. Lacunas de conhecimento

Apesar de o advento dos ARNI ter representado um marco no tratamento da ICFER, persistem lacunas relevantes quanto à generalização, magnitude e

consistência de seus benefícios em diferentes contextos clínicos e assistenciais. O ensaio PARADIGM-HF, frequentemente citado como principal base para a incorporação do sacubitril-valsartana às diretrizes internacionais, demonstrou redução significativa de mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca quando comparado ao enalapril (5). No entanto, críticas persistem quanto à equivalência posológica do comparador, utilizado na dose de enalapril 10 mg duas vezes ao dia, bem como à representatividade clínica dos participantes, selecionados sob critérios rigorosos e acompanhados em ambiente altamente controlado.

Essas limitações metodológicas tornaram-se mais evidentes à medida que estudos subsequentes passaram a avaliar o desempenho do ARNI em cenários clínicos distintos e com comparadores utilizados em doses plenas e equivalentes.

O ensaio PARADISE-MI, conduzido em pacientes no período pós-infarto agudo do miocárdio, comparou sacubitril-valsartana ao ramipril em dose alvo plena e não demonstrou superioridade do ARNI em relação ao desfecho primário composto de morte cardiovascular e insuficiência cardíaca incidente (10).

O estudo LIFE avaliou pacientes com insuficiência cardíaca avançada [New York Heart Association (NYHA) classe IV], população de alto risco frequentemente sub-representada em ensaios clínicos. Nesse cenário, o sacubitril-valsartana também não demonstrou superioridade significativa em desfechos clínicos duros quando comparado à terapia padrão otimizada, levantando questionamentos adicionais sobre sua efetividade em fases mais avançadas da doença (11).

O ensaio HARP-III, conduzido em pacientes com doença renal crônica, grupo frequentemente excluído ou sub-representado nos estudos pivotais de insuficiência cardíaca, comparou sacubitril-valsartana ao irbesartana em doses máximas equivalentes e não demonstrou diferença

significativa em desfechos renais ou cardiovasculares duros, apesar de melhorias intermediárias em biomarcadores e pressão arterial (12).

Esses achados reforçam a hipótese de que o benefício incremental do ARNI pode ser dependente do contexto clínico e do desempenho do comparador, especialmente quando este é utilizado em doses máximas recomendadas.

Além disso, apesar do amplo uso do ARNI, há escassez de estudos nacionais observacionais de grande porte que avaliem o desempenho do sacubitril-valsartana em populações atendidas no SUS, caracterizadas por maior heterogeneidade clínica, limitações estruturais, desigualdades regionais e desafios de adesão e seguimento longitudinal.

1.4. Hipótese central

Considerando as lacunas identificadas, a hipótese central deste estudo é que o efeito do sacubitril-valsartana sobre desfechos clínicos relevantes em pacientes com ICFER pode variar de acordo com o contexto assistencial, o perfil clínico da população e a equivalência posológica das terapias comparadoras.

As evidências que sustentam a incorporação do ARNI às diretrizes clínicas derivam majoritariamente de ensaios clínicos randomizados realizados sob condições controladas, com critérios rigorosos de elegibilidade e esquemas de titulação estruturados (5). Estudos subsequentes, conduzidos em cenários distintos e com comparadores utilizados em doses plenas, ampliaram o debate ao sugerir que os efeitos do ARNI podem não ser homogêneos em todos os grupos clínicos ou situações assistenciais (10–12).

O presente estudo adota como hipótese analítica que a avaliação da efetividade do sacubitril-valsartana em comparação com IECA ou BRA requer análise contextualizada, considerando doses terapêuticas equivalentes, características da população atendida e condições reais de implementação do cuidado. Tal abordagem é particularmente relevante no contexto do SUS, nos quais fatores estruturais, organizacionais e socioeconômicos influenciam diretamente o acesso, a adesão e a continuidade das terapias.

1.5. Pressupostos analíticos do estudo

O presente estudo fundamenta-se em alguns pressupostos analíticos centrais.

A eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados não se traduz automaticamente em efetividade no mundo real, sendo necessária a produção de evidências complementares em contextos assistenciais cotidianos, marcados por maior heterogeneidade clínica e operacional (6).

As comparações terapêuticas válidas exigem a consideração da equivalência posológica entre as intervenções, uma vez que diferenças na dose ou no grau de otimização do tratamento comparador podem influenciar de forma relevante as estimativas de efeito e comprometer a interpretação dos achados (7).

Estudos observacionais, quando conduzidos com rigor metodológico, constituem ferramentas legítimas para a investigação da efetividade comparativa em cenários nos quais ensaios clínicos randomizados apresentam limitações de representatividade. (4,6).

A produção de evidências locais é fundamental para orientar decisões clínicas e políticas em saúde, especialmente no que se refere à incorporação e ao uso racional de tecnologias de maior custo no SUS.

CAPÍTULO 2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Epidemiologia e impacto clínico da insuficiência cardíaca

A IC representa um dos principais desafios contemporâneos da cardiologia clínica, caracterizando-se por elevada prevalência, morbimortalidade significativa e impacto expressivo sobre os sistemas de saúde. Estimativas globais indicam que mais de 60 milhões de indivíduos convivem com o diagnóstico de IC, com tendência de crescimento associada ao envelhecimento populacional, à maior sobrevida após eventos cardiovasculares agudos e à transição epidemiológica observada em países de média e baixa renda (1).

Do ponto de vista clínico, a ICFER permanece como o fenótipo historicamente mais estudado e aquele associado aos piores desfechos. Pacientes com ICFER apresentam maior risco de hospitalizações recorrentes, progressão sintomática e mortalidade, mesmo diante da ampliação do arsenal terapêutico disponível nas últimas décadas (2).

No Brasil, a IC representa importante causa de morbimortalidade e elevada utilização de recursos no âmbito do SUS. Estimativas nacionais indicam prevalência aproximada de 2 milhões de pessoas vivendo com insuficiência cardíaca e incidência anual em torno de 240 mil novos casos, refletindo o impacto da transição demográfica e epidemiológica no país. Análises espaço-temporais da mortalidade por insuficiência cardíaca demonstram marcadas desigualdades

regionais, com maior risco relativo concentrado em municípios das regiões Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, evidenciando a influência de fatores sociais, econômicos e da organização dos serviços de saúde sobre os desfechos da doença (13).

Além do impacto em mortalidade e hospitalizações, a IC impõe carga relevante sobre a qualidade de vida dos pacientes. Limitação funcional, intolerância ao esforço, sintomas congestivos persistentes e declínio progressivo da capacidade laboral e social configuram a IC como condição crônica de alto impacto individual e coletivo. Esses aspectos reforçam a importância de desfechos clínicos que transcendam a sobrevida, incorporando medidas funcionais e sintomáticas na avaliação das estratégias terapêuticas (1).

2.2. Fundamentos fisiopatológicos e mecanismos de remodelamento

A IC é uma síndrome clínica complexa resultante da incapacidade do coração de manter débito cardíaco adequado às demandas metabólicas do organismo ou de fazê-lo apenas à custa de pressões de enchimento elevadas. Sua fisiopatologia envolve um conjunto dinâmico e interdependente de alterações estruturais, hemodinâmicas, neuro-hormonais e celulares, que evoluem ao longo do tempo e sustentam a progressão da doença (1).

No centro desse processo está o remodelamento ventricular, caracterizado por alterações na geometria, massa e função do ventrículo esquerdo em resposta a lesões miocárdicas iniciais, como infarto do miocárdio, sobrecarga pressórica ou volumétrica e cardiomiopatias. Esse remodelamento pode incluir dilatação ventricular, hipertrofia excêntrica ou concêntrica, fibrose intersticial e perda progressiva de miócitos funcionais, culminando em deterioração da função sistólica e/ou diastólica (3).

A ativação persistente de sistemas neuro-hormonais constitui outro eixo central da fisiopatologia da insuficiência cardíaca. A redução do débito cardíaco efetivo desencadeia mecanismos compensatórios mediados pelo sistema nervoso simpático e pelo sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA), que, embora inicialmente adaptativos, tornam-se deletérios quando cronicamente ativados. O aumento sustentado de catecolaminas e angiotensina II promove vasoconstrição, retenção hidrossalina, hipertrofia miocárdica, apoptose celular e progressão do remodelamento adverso (3).

Paralelamente, observa-se disfunção dos sistemas vasodilatadores e natriuréticos endógenos, responsáveis pela modulação do tônus vascular, da natriurese e da homeostase cardiovascular. Peptídeos natriuréticos, como o BNP e o NT-proBNP, exercem efeitos benéficos ao promover vasodilatação, excreção de sódio e inibição do SRAA; contudo, sua ação é frequentemente insuficiente para contrabalançar a ativação neuro-hormonal pró-constritora nos estágios avançados da doença (3).

Esses mecanismos fisiopatológicos se expressam clinicamente por meio de congestão pulmonar e sistêmica, intolerância ao esforço, fadiga, edema periférico e episódios recorrentes de descompensação. A progressão da IC resulta, assim, de um ciclo vicioso no qual alterações estruturais e neuro-hormonais se retroalimentam, contribuindo para piora funcional, maior risco de hospitalizações e aumento da mortalidade (2).

2.3. Bases farmacológicas do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

O tratamento farmacológico da ICFER baseia-se na modulação dos principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela progressão da doença, em especial o remodelamento ventricular adverso e a ativação neuro-hormonal

sustentada. Ao longo das últimas décadas, evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados estabeleceram um conjunto de terapias modificadoras de prognóstico, capazes de reduzir mortalidade e hospitalizações, configurando o que se convencionou denominar terapia farmacológica baseada em diretrizes (ou GDMT, do inglês *Guideline-Directed Medical Therapy*) (2).

Historicamente, a inibição do SRAA constituiu o pilar inicial do tratamento da ICFER. Os IECA demonstraram redução significativa de mortalidade e hospitalizações quando comparados ao placebo, estabelecendo-se como terapia de primeira linha. Em pacientes intolerantes aos IECA, os BRA mostraram benefícios semelhantes, embora com evidência historicamente menos robusta em comparação direta (3).

Os betabloqueadores representam outro componente central da terapêutica da ICFER. Ao antagonizar os efeitos deletérios da ativação simpática crônica, essas drogas promovem redução da frequência cardíaca, melhora da função ventricular, reversão parcial do remodelamento e redução da mortalidade. Ensaios clínicos com carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol demonstraram benefícios consistentes, consolidando os betabloqueadores como terapias indispensáveis no manejo da ICFER estável (2).

Adicionalmente, os antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), como espironolactona e eplerenona, atuam bloqueando os efeitos pró-fibróticos e pró-inflamatórios da aldosterona. Sua incorporação à terapêutica da ICFER demonstrou reduções adicionais em mortalidade e hospitalizações, particularmente em pacientes com sintomas persistentes apesar do uso de IECA/BRA e betabloqueadores (3).

Mais recentemente, os iSGLT2, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus, demonstraram benefícios clínicos relevantes em pacientes com ICFER, independentemente da presença de diabetes. Esses fármacos passaram a integrar o núcleo da terapia modificadora de prognóstico,

ampliando o espectro de mecanismos envolvidos, incluindo efeitos hemodinâmicos, metabólicos e renais (2).

Apesar da consolidação dessas classes farmacológicas, a efetividade do tratamento depende não apenas da prescrição, mas da titulação adequada até doses-alvo, da adesão terapêutica e do acompanhamento longitudinal estruturado. Estudos observacionais têm demonstrado que, na prática clínica, uma parcela significativa dos pacientes permanece em doses subótimas das medicações recomendadas, o que pode comprometer os benefícios esperados e dificultar comparações entre estratégias terapêuticas (7).

2.4. Inibição da neprilisina e racional farmacológico do sacubitril-valsartana

A neprilisina é uma endopeptidase neutra amplamente distribuída no organismo, responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos, incluindo os peptídeos natriuréticos atrial (ANP) e tipo B (BNP), a bradicinina, a adrenomedulina e a substância P. Esses peptídeos exercem efeitos fisiológicos relevantes na regulação do tônus vascular, da natriurese, da diurese e da homeostase cardiovascular, atuando como mecanismos contra regulatórios à ativação neuro-hormonal observada na insuficiência cardíaca (3).

Na IC, embora haja aumento da liberação endógena de peptídeos natriuréticos em resposta à sobrecarga hemodinâmica, sua ação é frequentemente insuficiente para neutralizar os efeitos deletérios da ativação crônica do SRAA. A rápida degradação desses peptídeos pela neprilisina contribui para a limitação de seus efeitos benéficos, favorecendo a progressão do remodelamento ventricular adverso e da congestão sistêmica (3).

A inibição isolada da neprilisina, entretanto, mostrou-se farmacologicamente insuficiente, uma vez que esse bloqueio leva ao aumento

concomitante de peptídeos vasoconstritores, como a angiotensina II, devido à participação da neprilisina em sua degradação. Essa limitação fisiopatológica motivou o desenvolvimento de uma estratégia combinada, capaz de potencializar os sistemas natriuréticos ao mesmo tempo em que bloqueia os efeitos pró-constritores do SRAA (3).

O sacubitril-valsartana, primeiro representante da classe dos inibidores do receptor de angiotensina e da neprilisina (ARNI), associa um pró-fármaco inibidor da neprilisina (sacubitril) a um bloqueador do receptor de angiotensina II tipo 1 (valsartana). Essa combinação permite aumentar a disponibilidade e a ação dos peptídeos natriuréticos, ao mesmo tempo em que bloqueia os efeitos vasoconstritores, pró-inflamatórios e pró-fibróticos mediados pela angiotensina II, promovendo vasodilatação, natriurese, redução da pós-carga e atenuação do remodelamento ventricular (9).

Do ponto de vista farmacodinâmico, a ação integrada do sacubitril-valsartana resulta em redução das pressões de enchimento cardíaco, melhora da função endotelial e modulação favorável do equilíbrio neuro-hormonal. Estudos experimentais e clínicos iniciais demonstraram efeitos positivos sobre marcadores hemodinâmicos, biomarcadores de estresse miocárdico e parâmetros estruturais cardíacos, sustentando seu racional como terapia potencialmente modificadora da história natural da insuficiência cardíaca (14).

2.5. Evidência clínica do sacubitril-valsartana

A evidência clínica do sacubitril-valsartana na ICFER deriva principalmente de ensaios clínicos randomizados que compararam a estratégia de inibição combinada do sistema renina–angiotensina–aldosterona e da neprilisina com terapias padrão baseadas em bloqueadores do SRAA. O estudo PARADIGM-HF constitui o principal ensaio pivotal dessa classe, tendo avaliado pacientes com

ICFER estável e demonstrado redução do desfecho composto de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC com sacubitril-valsartana em comparação ao enalapril (5).

No PARADIGM-HF, os participantes foram submetidos a um período de *run-in* sequencial, em regime *single-blind*, com enalapril e posteriormente com sacubitril-valsartana, antes da randomização. Esse desenho teve como objetivo assegurar tolerabilidade às medicações em doses-alvo, mas implicou a exclusão de indivíduos que não toleraram uma ou ambas as intervenções durante essa fase, com potenciais implicações para a representatividade da população randomizada devido ao viés de seleção (15).

Do ponto de vista posológico, o PARADIGM-HF utilizou enalapril em dose fixa de 10 mg duas vezes ao dia, enquanto o sacubitril-valsartana foi administrado em dose-alvo de 200 mg duas vezes ao dia (equivalente a 97/103 mg duas vezes ao dia na formulação atual). As diretrizes contemporâneas reconhecem como dose-alvo do enalapril na ICFER a faixa de 10 a 20 mg duas vezes ao dia, o que fundamenta a discussão sobre equivalência posológica entre as estratégias comparadas (2).

Nos resultados, o sacubitril-valsartana reduziu o desfecho primário composto em relação ao enalapril (21,8% vs. 26,5%; hazard ratio [HR] 0,80; intervalo de confiança de 95% [0,73–0,87; $p < 0,001$], bem como a mortalidade cardiovascular isoladamente (HR 0,80; IC95% 0,71–0,89; $p < 0,001$) (5).

Ensaio subsequentes avaliaram o sacubitril-valsartana em contextos clínicos distintos e com comparadores utilizados em doses-alvo previamente definidas e consideradas otimizadas de acordo com as recomendações contemporâneas.

No PARADISE-MI, conduzido em pacientes no período pós-infarto agudo do miocárdio com disfunção ventricular esquerda e/ou congestão pulmonar, o sacubitril-valsartana (97/103 mg duas vezes ao dia) foi

comparado ao ramipril em dose-alvo otimizada de 5 mg duas vezes ao dia. O estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa no desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,90; IC95% 0,78–1,04; p=0,17) (10).

No estudo LIFE, que incluiu pacientes com IC avançada (classe funcional NYHA IV), o sacubitril-valsartana (97/103 mg duas vezes ao dia) foi comparado à valsartana isolada em dose-alvo otimizada de 160 mg duas vezes ao dia. O desfecho primário, baseado na variação de NT-proBNP, não diferiu entre os grupos (p=0,45), tampouco houve redução significativa em desfechos clínicos compostos, como morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 1,32; IC95% 0,86–2,03; p=0,20) (11).

Em pacientes com doença renal crônica, o ensaio HARP-III comparou sacubitril-valsartana (97/103 mg duas vezes ao dia) com irbesartana em dose-alvo otimizada de 300 mg uma vez ao dia. Não houve diferença no desfecho renal primário, medido pela taxa de filtração glomerular aos 12 meses (diferença média -0,1 mL/min/1,73 m²; IC95% -1,5 a 1,3), nem em albuminúria, embora o sacubitril-valsartana tenha promovido maior redução da pressão arterial sistólica e de biomarcadores cardíacos (12).

No espectro da IC com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, a evidência clínica do sacubitril-valsartana apresenta resultados distintos daqueles observados na ICFER.

O estudo PARAMOUNT, ensaio de fase II, conduzido em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, comparou sacubitril-valsartana com valsartana e demonstrou redução significativa dos níveis de NT-proBNP em 12 semanas, expressa por uma razão

geométrica de 0,77 (IC95% 0,64–0,92; $p=0,005$), além de melhora de parâmetros estruturais cardíacos, como redução do volume atrial esquerdo aos 36 semanas, sem avaliação de desfechos clínicos duros, dado o caráter exploratório do estudo (14).

O estudo PARAGON-HF avaliou pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção $\geq 45\%$, comparando sacubitril-valsartana (97/103 mg duas vezes ao dia) com valsartana em dose-alvo otimizada (160 mg duas vezes ao dia). O ensaio não demonstrou redução estatisticamente significativa no desfecho primário composto de morte cardiovascular e hospitalizações totais por IC (taxa de eventos 12,8 vs. 14,6 por 100 pacientes-ano; rate ratio 0,87; IC95% 0,75–1,01; $p=0,06$). Não houve diferença significativa em mortalidade cardiovascular isolada (HR 0,95; IC95% 0,79–1,16), embora análises pré-especificadas tenham sugerido heterogeneidade de efeito em subgrupos, como pacientes com fração de ejeção abaixo da mediana do estudo (16).

Esses resultados indicam que, nos fenótipos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou intermediária, o sacubitril-valsartana não demonstrou benefício consistente em desfechos clínicos duros quando comparado a bloqueadores do receptor de angiotensina utilizados em doses otimizadas.

Em conjunto, os ensaios clínicos disponíveis demonstram que os efeitos do sacubitril-valsartana variam conforme o contexto clínico avaliado. Características do desenho dos estudos, como a presença ou ausência de fase de *run-in*, a definição da equivalência posológica entre as intervenções comparadas e o perfil clínico das populações incluídas, influenciam as estimativas de efeito observadas.

2.6. Evidência de mundo real e estudos observacionais

Embora os ensaios clínicos randomizados constituam o padrão de referência para a avaliação de eficácia terapêutica, suas condições de condução frequentemente limitam a extrapolação dos resultados para a prática clínica cotidiana. Critérios de elegibilidade restritivos, fases de *run-in*, esquemas de titulação padronizados e acompanhamento intensivo tendem a selecionar populações mais estáveis e com maior tolerabilidade farmacológica do que aquelas observadas em cenários assistenciais reais, especialmente em sistemas públicos de saúde (4,6,17).

Mais recentemente, uma metanálise conduzida por Rindone e Mellen avaliou exclusivamente ensaios clínicos randomizados em pacientes com ICFER, incorporando estratificação explícita segundo a equivalência posológica entre sacubitril-valsartana e os comparadores baseados em IECA ou BRA. Quando a comparação foi realizada com doses consideradas equivalentes (sacubitril-valsartana 97/103 mg duas vezes ao dia versus enalapril 20 mg duas vezes ao dia, ramipril 5 mg duas vezes ao dia ou valsartana 160 mg duas vezes ao dia), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em mortalidade total (RR 0,90; IC95% 0,76–1,07; $p=0,38$), mortalidade cardiovascular (RR 0,85; IC95% 0,48–1,52; $p=0,13$) ou piora da insuficiência cardíaca (RR 0,86; IC95% 0,55–1,33; $p=0,06$). Em contraste, quando o sacubitril-valsartana foi comparado a IECA ou BRA utilizados em doses sub-equivalentes, observaram-se reduções significativas em mortalidade total (RR 0,85; IC95% 0,78–0,93; $p<0,001$), mortalidade cardiovascular (RR 0,81; IC95% 0,73–0,90; $p\leq 0,001$) e piora da insuficiência cardíaca (RR 0,77; IC95% 0,64–0,92; $p=0,005$) (7)

Esses achados evidenciam que, mesmo em análises de síntese quantitativa, as estimativas de efeito do sacubitril-valsartana permanecem sensíveis a decisões metodológicas relacionadas à seleção dos estudos, à definição do comparador e à equivalência posológica. Na metanálise de Rindone

e Mellen, observou-se heterogeneidade estatística variável entre as análises, com valores moderados a elevados de I^2 em parte das comparações globais, os quais foram substancialmente reduzidos após a estratificação por equivalência de dose, alcançando níveis baixos ou nulos em algumas análises específicas. Esses resultados indicam que a agregação de ensaios heterogêneos não elimina completamente as incertezas observadas nos estudos individuais, especialmente no que se refere à aplicabilidade dos achados.

Estudos observacionais de mundo real assumem papel complementar relevante na avaliação da efetividade terapêutica. Coortes retrospectivas e registros clínicos permitem examinar o desempenho das intervenções farmacológicas em populações mais heterogêneas, com múltiplas comorbidades, diferentes padrões de adesão e variações na titulação das medicações, refletindo de forma mais fidedigna a prática clínica habitual.

3 – JUSTIFICATIVA

A introdução do sacubitril-valsartana, primeiro representante da classe ARNI, constituiu um marco no tratamento da ICFER ao propor um mecanismo farmacológico integrado que combina o bloqueio do SRAA com a potencialização dos peptídeos natriuréticos. A evidência inicial de benefício clínico foi estabelecida principalmente pelo ensaio PARADIGM-HF, que demonstrou redução significativa do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao enalapril (5).

Aspectos metodológicos desse ensaio levantaram questionamentos relevantes quanto à generalização de seus resultados. A presença de uma fase de *run-in* sequencial, com exclusão de pacientes que não toleraram doses-alvo das medicações, e a utilização de enalapril em dose fixa de 10 mg duas vezes ao dia, abaixo da dose máxima recomendada pelas diretrizes contemporâneas,

introduziram incertezas quanto à equivalência posológica e à representatividade da população randomizada (2,15).

Ensaio subsequentes, conduzidos em contextos clínicos distintos e com comparadores utilizados em doses-alvo consideradas otimizadas, não reproduziram de forma consistente os benefícios observados no estudo pivotal. No PARADISE-MI, realizado em pacientes no período pós-infarto agudo do miocárdio, o sacubitril-valsartana não reduziu significativamente o desfecho composto de morte cardiovascular ou eventos de insuficiência cardíaca quando comparado ao ramipril em dose plena (10). No estudo LIFE, que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca avançada, e no HARP-III, que avaliou indivíduos com doença renal crônica, não foram observadas também reduções significativas em desfechos clínicos duros quando o sacubitril-valsartana foi comparado a bloqueadores do sistema renina–angiotensina–aldosterona utilizados em doses-alvo máximas (11,12).

Da mesma forma, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados indicou que a superioridade do sacubitril-valsartana não é sistemática quando comparada a IECA ou BRA utilizados em doses máximas equivalentes, com benefícios mais consistentes observados em desfechos de hospitalização e em cenários nos quais o tratamento comparador foi administrado em doses subequivalentes (7).

A incorporação e o uso de tecnologias de maior custo exigem avaliação criteriosa de efetividade, e não apenas de eficácia, em populações heterogêneas submetidas a práticas assistenciais usuais, com variações na titulação medicamentosa, no acompanhamento longitudinal e no acesso a cuidados especializados. No contexto do SUS, a produção de evidências locais é fundamental para orientar decisões clínicas e políticas baseadas em valor clínico agregado, sustentabilidade orçamentária e equidade de acesso.

Nesse cenário, a coorte BEAT-HF (*Brasília Evaluation and Tracking of Heart Failure*) foi concebida para suprir lacunas relevantes do conhecimento ao

comparar sacubitril-valsartana com enalapril ou losartana utilizados em doses máximas em uma população atendida em serviços públicos de saúde. Ao empregar métodos estatísticos robustos e desfechos clinicamente relevantes, incluindo mortalidade, hospitalização, eventos cardiovasculares maiores e classe funcional, o estudo busca contribuir para uma avaliação mais precisa da efetividade comparativa do ARNI no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida no Brasil. A pertinência científica e sanitária desta investigação reside, portanto, em oferecer subsídios empíricos para o uso racional do sacubitril-valsartana no SUS, alinhando evidência clínica, responsabilidade orçamentária e a realidade do cuidado cardiovascular no setor público.

4 – OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar a efetividade comparativa do sacubitril-valsartana em relação a inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina utilizados em doses máximas, no manejo da ICFER, em uma coorte retrospectiva de pacientes atendidos no sistema público de saúde brasileiro.

4.2. Objetivos específicos

- Comparar a mortalidade por todas as causas entre pacientes com ICFER em uso de sacubitril-valsartana e aqueles em uso de enalapril ou losartana em doses máximas recomendadas.

- Avaliar a ocorrência de hospitalizações por IC nos diferentes grupos terapêuticos ao longo do período de seguimento.
- Comparar a incidência de eventos cardiovasculares maiores entre os grupos, considerando um desfecho composto de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.
- Analisar a evolução da classe funcional da insuficiência cardíaca, segundo a classificação da NYHA, entre os grupos terapêuticos avaliados.
- Estimar a associação entre o uso de sacubitril-valsartana e os desfechos clínicos avaliados, em comparação ao uso de enalapril ou losartana em doses máximas, por meio de modelos multivariados ajustados para variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais potencialmente confundidoras.
- Conduzir análises de sensibilidade incluindo modelos de regressão multivariada e métodos baseados em escore de propensão, com foco na estimação do efeito médio do tratamento nos tratados, com o objetivo de avaliar a robustez das estimativas obtidas.

5 – MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional analítico, do tipo coorte retrospectiva, conduzido a partir de dados clínicos de pacientes com diagnóstico de ICFER acompanhados em serviços do sistema público de saúde brasileiro. O delineamento retrospectivo foi escolhido com o objetivo de avaliar a efetividade comparativa de estratégias terapêuticas em condições assistenciais reais,

refletindo práticas clínicas usuais, padrões de prescrição e acompanhamento longitudinal observados no SUS.

O estudo foi concebido para comparar pacientes em uso de sacubitril-valsartana com aqueles em uso de IECA ou BRA, especificamente enalapril ou losartana, utilizados em doses máximas recomendadas, conforme descrito nos objetivos da pesquisa. A abordagem observacional permite examinar associações entre exposições terapêuticas e desfechos clínicos em uma população heterogênea, não selecionada por critérios experimentais restritivos.

5.2. População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes adultos com diagnóstico de ICFER, definidos por fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou inferior a 40%, acompanhados ambulatorialmente ou em regime de internação nos serviços participantes durante o período definido para coleta de dados.

Foram incluídos pacientes que apresentavam registro documentado do diagnóstico de IC, informações disponíveis sobre a fração de ejeção e uso contínuo de uma das estratégias terapêuticas de interesse durante o período de observação. O acompanhamento dos pacientes teve início a partir da data de elegibilidade para inclusão na coorte, conforme critérios definidos a seguir.

5.3. Critérios de elegibilidade

5.3.1. Critérios de inclusão

Foram elegíveis para inclusão no estudo pacientes que atenderam simultaneamente aos seguintes critérios:

- idade igual ou superior a 18 anos;
- diagnóstico clínico de IC;
- documentação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou inferior a 40%;
- uso de sacubitril-valsartana ou de enalapril ou losartana em doses máximas recomendadas, conforme registro em prontuário;
- disponibilidade de informações clínicas mínimas necessárias para a definição das exposições e desfechos do estudo.

5.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que:

- apresentavam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou intermediária;
- não possuíam registro confiável da fração de ejeção;
- apresentavam dados incompletos que inviabilizassem a análise dos desfechos principais.

5.4. Definição das exposições terapêuticas

A exposição de interesse foi definida com base no uso documentado de sacubitril-valsartana ou de IECA/BRA, especificamente enalapril ou losartana, utilizados em doses máximas recomendadas de acordo com diretrizes clínicas vigentes.

Os pacientes foram classificados em grupos terapêuticos conforme a medicação em uso predominante durante o período de observação, considerando-se a continuidade do tratamento e a dose registrada em prontuário.

5.5. Fontes de dados

Os dados utilizados neste estudo derivam da coorte BEAT-HF, um banco de dados clínico retrospectivo constituído a partir de registros de pacientes com IC acompanhados em serviços do sistema público de saúde brasileiro. A coorte BEAT-HF foi desenvolvida com o objetivo de avaliar desfechos clínicos e estratégias terapêuticas no manejo da IC em condições assistenciais reais, refletindo práticas assistenciais usuais no Sistema Único de Saúde.

A base de dados utilizada incluiu tanto a coleta prospectiva de informações clínicas quanto a consolidação de dados previamente registrados em prontuários e sistemas assistenciais. Para os objetivos desta tese, as análises foram conduzidas de forma retrospectiva, a partir de dados já disponíveis no banco no momento da definição do protocolo analítico, sem interferência na condução do cuidado ou no acompanhamento dos pacientes.

As informações clínicas foram obtidas a partir da revisão sistemática de prontuários eletrônicos e físicos, complementadas, quando aplicável, por registros administrativos e bases institucionais de acompanhamento assistencial. O banco de dados inclui informações demográficas, clínicas e laboratoriais, bem como

dados relacionados ao tratamento farmacológico, hospitalizações e evolução clínica ao longo do seguimento.

A coleta de dados foi realizada de forma padronizada, utilizando instrumentos previamente definidos, com o objetivo de garantir consistência e comparabilidade das informações registradas. As variáveis foram extraídas conforme registros disponíveis nos sistemas assistenciais, respeitando-se a temporalidade entre exposição, covariáveis e desfechos, de modo a assegurar a adequada definição do período de observação para cada paciente.

5.6. Variáveis do estudo

As variáveis do estudo foram organizadas em categorias conforme sua função analítica, compreendendo variáveis de exposição, desfechos clínicos, covariáveis clínicas e demográficas, e variáveis laboratoriais e terapêuticas de interesse. A definição e a classificação das variáveis seguiram critérios clínicos e operacionais previamente estabelecidos, respeitando-se a temporalidade entre exposição, confundidores e desfechos.

5.6.1. Variável de exposição

A variável de exposição principal foi definida pelo uso da estratégia terapêutica farmacológica para o manejo da ICFER. Os pacientes foram classificados em dois grupos conforme a medicação em uso predominante no período basal do estudo:

- uso de sacubitril-valsartana administrado em doses máximas recomendadas;
- uso de IECA ou BRA, especificamente enalapril ou losartana, administrados em doses máximas recomendadas.

A exposição foi considerada a partir do registro documentado da prescrição e da manutenção da terapia. A definição de doses máximas equivalentes seguiu as recomendações das diretrizes internacionais da ESC (2021) e ACC/AHA/HFSA (2022), considerando como doses-alvo aquelas reconhecidas como modificadoras de prognóstico na ICFER: enalapril 20 mg duas vezes ao dia, losartana 100 mg ao dia e sacubitril-valsartana 97/103 mg duas vezes ao dia.

5.6.2. Desfechos clínicos

Os desfechos clínicos avaliados incluíram:

- mortalidade por todas as causas, definida como óbito ocorrido durante o período de seguimento, independentemente da causa registrada;
- hospitalização por IC, definida como internação hospitalar atribuída à descompensação da IC;
- eventos cardiovasculares maiores, definidos como um desfecho composto de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral;

- classe funcional da IC, avaliada segundo a classificação da NYHA, conforme registro clínico disponível.

Os desfechos foram identificados a partir de registros em prontuário, relatórios de alta hospitalar e demais documentos clínicos disponíveis, respeitando-se o período de seguimento definido para o estudo.

5.6.3. Variáveis clínicas e demográficas

Foram consideradas, nas análises descritivas e analíticas, variáveis clínicas e demográficas disponíveis na base de dados, selecionadas por sua relevância clínica e potencial associação com a exposição terapêutica e com os desfechos de interesse. Entre elas incluíram-se idade, sexo, comorbidades clínicas relevantes (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença arterial coronariana, fibrilação atrial e histórico de infarto agudo do miocárdio), bem como características clínicas da IC, incluindo etiologia presumida, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, classe funcional segundo a NYHA e histórico de hospitalizações prévias por IC.

5.6.4. Variáveis laboratoriais e terapêuticas

Foram incluídas variáveis laboratoriais basais disponíveis nos registros clínicos, consideradas relevantes para a caracterização do perfil clínico e prognóstico dos pacientes, tais como creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada além dos biomarcadores cardiovasculares.

Foram também consideradas informações relativas ao uso concomitante de terapias modificadoras de prognóstico para insuficiência cardíaca, incluindo

uso de iSGLT2, betabloqueadores e ARM, conforme registro em prontuário no período basal.

5.7. Estratégias de controle de confundimento

Considerando o delineamento observacional do estudo e a ausência de randomização na alocação das terapias avaliadas, foram adotadas estratégias analíticas específicas para o controle de confundimento e para a redução de vieses decorrentes de diferenças basais entre os grupos terapêuticos. Essas estratégias tiveram como objetivo aumentar a comparabilidade entre os pacientes em uso de sacubitril-valsartana e aqueles em uso de IECA ou BRA utilizados em doses máximas recomendadas.

Inicialmente, o controle de confundimento foi realizado por meio de modelos de regressão multivariável, nos quais a associação entre a exposição terapêutica e os desfechos clínicos foi estimada após ajuste simultâneo para variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas consideradas potenciais confundidoras com base em plausibilidade clínica e evidência prévia.

Como abordagem complementar para o controle de confundimento, foram empregados métodos baseados em escore de propensão, incluindo estratégias de pareamento por escore de propensão (*propensity score matching*), com o objetivo de balancear os grupos terapêuticos em relação às características basais observadas. O escore de propensão foi estimado a partir de um conjunto selecionado de covariáveis associadas à probabilidade de receber sacubitril-valsartana, buscando reduzir o viés de seleção inerente à prática clínica. As análises baseadas em escore de propensão foram direcionadas à estimação do efeito médio do tratamento nos tratados (*Average Treatment Effect on the Treated - ATET*), em consonância com o objetivo de avaliar a efetividade da terapia entre os pacientes que efetivamente a receberam.

Para a seleção parcimoniosa das covariáveis incluídas nos modelos de escore de propensão, foi utilizada a técnica de regressão penalizada *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO), permitindo identificar variáveis com maior relevância preditiva para a exposição terapêutica e reduzir o risco de superajuste em um contexto de múltiplos potenciais confundidores.

A adequação do balanceamento entre os grupos após a aplicação das estratégias de ajuste foi avaliada por meio da comparação das distribuições das covariáveis consideradas. A combinação de regressão multivariada, métodos baseados em escore de propensão e seleção de variáveis por LASSO foi adotada com o objetivo de aumentar a robustez das estimativas de efeito e minimizar a influência de confundimento residual.

5.8. Análise estatística

As análises estatísticas foram conduzidas com o objetivo de estimar a efetividade comparativa do sacubitril-valsartana em relação a IECA ou BRA utilizados em doses máximas, em pacientes com ICFER.

As características basais da população foram descritas por estatística descritiva, com apresentação de médias e desvios-padrão para variáveis contínuas com distribuição aproximadamente normal, medianas e intervalos interquartílicos para variáveis contínuas com distribuição assimétrica, e frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Shapiro–Wilk, complementado por inspeção gráfica com histogramas, gráficos Q–Q e boxplots. As comparações entre os grupos terapêuticos foram realizadas utilizando o teste *t* de Student ou o teste de Mann–Whitney para variáveis contínuas, conforme a distribuição dos dados, e o teste do qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

Dados faltantes nas variáveis incluídas nas análises foram tratados por meio de imputação múltipla por cadeias de equações (*multiple imputation by chained equations- MICE*). Foram utilizados diferentes modelos de imputação conforme a natureza das variáveis: *predictive mean matching* para variáveis contínuas, regressão logística para variáveis binárias e regressão polinomial para variáveis categóricas politômicas.

Diante da ausência de randomização e da identificação de desequilíbrios basais entre os grupos, foram adotadas estratégias de ajuste para controle de confundimento baseadas no escore de propensão. A seleção das covariáveis incluídas na construção do escore foi orientada por regressão penalizada do tipo *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO), considerando o conjunto de variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas disponíveis, com o objetivo de reduzir colinearidade e sobreajuste.

O escore de propensão estimado foi utilizado para a realização do *propensity score matching* (PSM), visando ao balanceamento das características basais entre os grupos terapêuticos. O balanceamento obtido após o pareamento foi avaliado por meio de métricas padronizadas de diferença entre grupos.

A estimação do efeito do tratamento foi realizada por meio da abordagem do efeito médio do tratamento nos tratados (*Average Treatment Effect on the Treated - ATET*). As associações entre o uso de sacubitril-valsartana e os desfechos clínicos de interesse foram avaliadas por modelos de regressão logística ponderada, incorporando os pesos derivados do escore de propensão, com apresentação das estimativas sob a forma de razões de chances, acompanhadas de intervalos de confiança de 95% e valores de *p*.

Adicionalmente, foram realizadas análises específicas para avaliação da evolução da classe funcional da insuficiência cardíaca, segundo a classificação da NYHA, por meio de modelos de regressão logística multivariada ajustados. Análises complementares de sensibilidade foram conduzidas para avaliar a consistência e a robustez das estimativas obtidas, incluindo diferentes

especificações dos modelos e análises em subgrupos clínicos previamente definidos.

Foi realizado cálculo do poder estatístico a posteriori utilizando o software G*Power (versão 3.1.9.7), tendo sido estimado poder estatístico ($1 - \beta$) de 0,893 para o conjunto de dados analisado.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software RStudio (versão 4.4.2), adotando-se nível de significância estatística de 5%.

5.9. Considerações éticas

Trata-se de um estudo observacional baseado na análise de dados clínicos e administrativos obtidos da prática assistencial de forma retrospectiva e prospectiva. Os dados utilizados foram tratados para preservar a confidencialidade e a privacidade dos participantes, com uso de identificação codificada e restrição de acesso aos pesquisadores autorizados.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (CEP-FEPECS/SES/DF), sob CAAE nº 72838823.5.0000.5553 e Parecer nº 6.420.965, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF), sob CAAE nº 35543020.1.0000.8153 e Parecer nº 4.263.940, antes do início das análises.

Os procedimentos relacionados ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram conduzidos conforme as deliberações e condicionantes estabelecidas pelos respectivos Comitês de Ética, considerando as especificidades do delineamento e as estratégias previstas para mitigação de riscos, especialmente no que se refere à proteção do sigilo das informações em

prontuário e à impossibilidade de identificação individual a partir do banco analítico. Para os participantes incluídos retrospectivamente, foi concedida dispensa do TCLE pelos Comitês de Ética em Pesquisa, em razão da natureza observacional do estudo, do uso de dados secundários previamente coletados e da garantia de anonimização das informações.

Todos os procedimentos adotados respeitaram os princípios da beneficência, não maleficência, justiça e equidade, considerando o potencial benefício científico e sanitário da produção de evidências sobre a efetividade de terapias no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida no contexto do sistema público de saúde brasileiro.

6. RESULTADOS

6.1. Características da população

A população do estudo foi composta por 254 pacientes com diagnóstico de ICFER, acompanhados ambulatorialmente em serviços públicos do Distrito Federal entre agosto de 2010 e setembro de 2024. Na análise principal, 115 pacientes encontravam-se em uso de sacubitril-valsartana (97/103 mg duas vezes ao dia) e 139 pacientes utilizavam enalapril (20 mg duas vezes ao dia) ou losartana (100 mg ao dia), todos em doses máximas recomendadas pelas diretrizes internacionais, conforme apresentado na **Tabela 1**.

A população apresentou predominância do sexo masculino, sem diferença entre os grupos terapêuticos (61,7% no grupo sacubitril-valsartana versus 61,2% no grupo enalapril/losartana; $p = 1,000$). A idade média foi semelhante entre os grupos, sendo de $62,3 \pm 11,2$ anos no grupo sacubitril-valsartana e $64,6 \pm 13,2$

anos no grupo enalapril/losartana ($p = 0,130$). O índice de massa corporal também não diferiu entre os grupos ($28,82 \pm 5,68 \text{ kg/m}^2$ versus $28,62 \pm 6,21 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,827$).

Em relação às comorbidades clínicas, observou-se elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares em ambos os grupos, com distribuição semelhante entre os tratamentos. Hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 67,8% dos pacientes tratados com sacubitril-valsartana e em 77,7% daqueles em uso de enalapril ou losartana ($p = 0,104$). Diabetes mellitus foi identificada em 47,0% e 48,2% dos pacientes, respectivamente ($p = 0,943$). A prevalência de doença renal crônica foi de 25,2% no grupo sacubitril-valsartana e 35,3% no grupo enalapril/losartana ($p = 0,112$), enquanto a fibrilação atrial esteve presente em 12,2% e 13,2% dos pacientes, respectivamente ($p = 0,951$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as demais comorbidades avaliadas, incluindo dislipidemia, tabagismo, hipotireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, apneia obstrutiva do sono, neoplasias prévias ou consumo de álcool (**Tabela 1**).

No que se refere às características da IC, os pacientes em uso de sacubitril-valsartana apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo significativamente menor em comparação aos pacientes tratados com enalapril ou losartana, evidenciando maior gravidade da disfunção ventricular sistólica na linha de base (mediana 29,0% [intervalo interquartil 24,0–35,0] versus 33,0% [27,0–37,0]; $p < 0,001$) (**Tabela 1**). A distribuição das etiologias da IC foi semelhante entre os grupos, sendo a etiologia isquêmica a mais frequente, seguida das etiologias hipertensiva, chagásica, dilatada e valvar, sem diferenças estatisticamente significativas nas comparações basais.

Quanto ao tratamento farmacológico concomitante, observaram-se diferenças relevantes entre os grupos. O uso de iSGLT2 foi significativamente mais frequente no grupo sacubitril-valsartana (72,2%) em comparação ao grupo enalapril/losartana (33,1%; $p < 0,001$). De forma semelhante, o uso de ARM foi

mais prevalente entre os pacientes tratados com sacubitril-valsartana (90,4% versus 77,7%; $p = 0,011$). Em contrapartida, o uso de bloqueadores dos canais de cálcio foi menos frequente nesse grupo (0,9% versus 15,8%; $p < 0,001$), enquanto o uso de amiodarona foi mais comum (20,9% versus 10,8%; $p = 0,041$). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao uso de betabloqueadores, diuréticos, vasodilatadores, ivabradina, digoxina, antidiabéticos, hipolipemiantes ou antitrombóticos (**Tabela 1**).

Entre os parâmetros laboratoriais basais, a natremia foi discretamente mais elevada no grupo tratado com sacubitril-valsartana ($140,4 \pm 3,3$ mEq/L) em comparação ao grupo enalapril/losartana ($139,2 \pm 5,2$ mEq/L), diferença que atingiu significância estatística ($p = 0,037$). Os demais parâmetros laboratoriais, incluindo creatinina, taxa de filtração glomerular, potássio, glicemia, hemoglobina glicada, perfil lipídico, peptídeo natriurético e enzimas hepáticas, apresentaram distribuição semelhante entre os grupos terapêuticos (**Tabela 1**).

6.2. Desfechos clínicos após pareamento por escore de propensão

Após o pareamento por escore de propensão (*propensity score matching*), foram incluídos na análise principal 194 pacientes, sendo 79 em uso de enalapril 20 mg duas vezes ao dia ou losartana 100 mg/dia e 115 em uso de sacubitril-valsartana 97/103 mg duas vezes ao dia (**Tabela 2**).

O desfecho composto de hospitalização ou óbito ocorreu em 39,7% dos pacientes tratados com enalapril ou losartana e em 33,9% daqueles em uso de sacubitril-valsartana, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,500$). De forma semelhante, o desfecho combinado de hospitalização por insuficiência cardíaca ou óbito foi observado em 16,0% e 16,5% dos pacientes, respectivamente ($p = 1,000$).

A ocorrência de pelo menos uma hospitalização durante o seguimento foi comparável entre os grupos (30,8% no grupo IECA/BRA versus 27,8% no grupo sacubitril-valsartana; $p = 0,779$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à frequência de múltiplas hospitalizações, incluindo pelo menos duas (6,4% versus 5,2%; $p = 0,759$), três (2,6% versus 2,6%; $p = 1,000$) ou quatro hospitalizações (1,3% versus 2,6%; $p = 0,649$).

A taxa de hospitalização especificamente por IC foi semelhante entre os grupos (12,0% no grupo IECA/BRA e 12,2% no grupo sacubitril-valsartana; $p = 1,000$). A mortalidade por todas as causas também não diferiu de forma estatisticamente significativa, ocorrendo em 19,2% dos pacientes tratados com enalapril ou losartana e em 14,8% dos tratados com sacubitril-valsartana ($p = 0,536$).

Quando analisadas as causas específicas de óbito, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à mortalidade cardiovascular (12,2% versus 13,2%; $p = 1,000$), óbito por insuficiência cardíaca (8,1% versus 7,9%; $p = 1,000$), infarto agudo do miocárdio fatal (2,7% versus 1,8%; $p = 0,647$), acidente vascular cerebral fatal (0,0% versus 0,9%; $p = 1,000$), outras causas cardiovasculares (1,4% versus 2,6%; $p = 1,000$) ou causas não cardiovasculares (5,4% versus 2,6%; $p = 0,436$). Da mesma forma, não houve diferença significativa nos óbitos por causas infecciosas (2,7% versus 1,8%; $p = 0,647$), incluindo COVID-19 (1,4% versus 0,0%; $p = 0,394$).

O desfecho composto de eventos cardiovasculares maiores em três pontos (3p-MACE), definido como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, ocorreu em 16,2% dos pacientes no grupo IECA/BRA e em 14,9% no grupo sacubitril-valsartana, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,972$). De forma consistente, não foram observadas diferenças quanto à ocorrência isolada de infarto agudo do miocárdio não fatal (2,6% versus 0,9%; $p = 0,567$) ou acidente vascular cerebral não fatal (2,6% versus 0,9%; $p = 0,567$).

Em contraste com os desfechos duros, a evolução da classe funcional segundo a classificação da NYHA diferiu entre os grupos. A proporção de pacientes sem alteração da classe funcional foi maior no grupo tratado com enalapril ou losartana (64,7%) em comparação ao grupo sacubitril-valsartana (48,1%; $p = 0,046$). A melhora da classe funcional foi observada com maior frequência entre os pacientes em uso de sacubitril-valsartana (42,6% versus 22,1%; $p = 0,009$). A progressão para piora da classe funcional não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos (13,2% versus 9,3%; $p = 0,459$).

As análises de sensibilidade realizadas com pacientes em uso de doses submáximas de enalapril, losartana ou sacubitril-valsartana apresentaram resultados consistentes, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os desfechos de hospitalização, mortalidade, eventos cardiovasculares maiores ou evolução da classe funcional (**Tabela 2**).

Diante da ausência de diferenças estatisticamente significativas nos desfechos clínicos duros após o pareamento, análises adicionais foram conduzidas para estimar o efeito médio do tratamento nos pacientes tratados e explorar determinantes da melhora funcional.

6.3. Efeito médio do tratamento nos tratados (ATET)

Na análise baseada na estimação do efeito médio do tratamento nos tratados (ATET), conforme apresentado na **Tabela 3**, o uso de sacubitril-valsartana não se associou de forma estatisticamente significativa à redução dos principais desfechos clínicos duros quando comparado ao uso de enalapril ou losartana em doses máximas. Para o desfecho composto de hospitalização ou óbito, a estimativa pontual indicou razão de chances de 0,65 (IC95% 0,35–1,20; $p = 0,165$) na análise principal, resultado que não se manteve significativo nas análises de sensibilidade (OR 1,22; IC95% 0,70–2,08; $p = 0,455$).

Resultados semelhantes foram observados para o desfecho combinado de hospitalização por insuficiência cardíaca ou óbito (OR 0,79; IC95% 0,37–1,70; $p = 0,546$), bem como para a ocorrência de pelo menos uma hospitalização (OR 0,75; IC95% 0,40–1,42; $p = 0,377$).

A análise de hospitalizações recorrentes também não demonstrou associação estatisticamente significativa com o uso de sacubitril-valsartana, incluindo a ocorrência de pelo menos duas hospitalizações (OR 0,78; IC95% 0,23–2,66; $p = 0,686$). De forma consistente, não foram observadas associações significativas para hospitalização por insuficiência cardíaca isoladamente (OR 0,65; IC95% 0,29–1,49; $p = 0,310$), mortalidade por todas as causas (OR 0,81; IC95% 0,36–1,80; $p = 0,602$), mortalidade cardiovascular (OR 1,06; IC95% 0,43–2,64; $p = 0,902$) ou desfecho composto de eventos cardiovasculares maiores em três pontos (3p-MACE) (OR 0,82; IC95% 0,37–1,86; $p = 0,642$).

Em contraste com os desfechos clínicos duros, a análise do ATET evidenciou associação significativa entre o uso de sacubitril-valsartana e a evolução da classe funcional segundo a classificação da NYHA. Observou-se menor probabilidade de manutenção da classe funcional sem mudança (OR 0,39; IC95% 0,20–0,76; $p = 0,005$) e maior probabilidade de melhora funcional (OR 3,90; IC95% 1,75–8,73; $p = 0,001$) entre os pacientes tratados com sacubitril-valsartana. Não foi identificada associação estatisticamente significativa com piora da classe funcional (OR 0,65; IC95% 0,25–1,71; $p = 0,385$). Esses achados, apresentados na **Tabela 3**, reforçam a consistência dos resultados observados após o pareamento por escore de propensão, indicando que os potenciais benefícios do sacubitril-valsartana nesta coorte se manifestaram predominantemente em desfechos funcionais, sem evidência de efeito causal sobre mortalidade ou hospitalizações.

6.4. Avaliação do balanceamento do escore de propensão

A construção do escore de propensão incluiu as seguintes covariáveis clínicas e terapêuticas: idade, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, histórico de tabagismo, uso de iSGLT2, uso de ARM, uso de bloqueadores dos canais de cálcio e uso de amiodarona. A seleção dessas variáveis foi realizada por meio de regressão penalizada do tipo LASSO, com o objetivo de identificar, de forma parcimoniosa, os preditores mais relevantes da probabilidade de tratamento com sacubitril-valsartana.

A adequação do pareamento foi avaliada por meio da comparação das diferenças padronizadas dessas covariáveis antes e após o pareamento, conforme apresentado nas **Tabelas 4 e 5**.

Na análise com doses máximas, antes do pareamento observou-se desequilíbrio substancial entre os grupos para diversas variáveis. A idade média foi de 64,68 anos no grupo enalapril/losartana e 62,35 anos no grupo sacubitril-valsartana (diferença padronizada = -0,21). A fração de ejeção média foi de 31,77% e 28,81%, respectivamente (diferença padronizada = -0,45). O histórico de tabagismo apresentou média de 0,42 no grupo enalapril/losartana e 0,32 no grupo sacubitril-valsartana (diferença padronizada = -0,20). O uso de inibidores de SGLT2 foi significativamente mais frequente no grupo sacubitril-valsartana (0,72 versus 0,33; diferença padronizada = 0,87). Também foram observadas diferenças relevantes para uso de bloqueadores dos canais de cálcio (0,16 versus 0,01; diferença padronizada = -1,61), antagonistas do receptor mineralocorticoide (0,78 versus 0,90; diferença padronizada = 0,43) e amiodarona (0,11 versus 0,21; diferença padronizada = 0,25).

Após o pareamento, observou-se redução consistente das diferenças padronizadas em todas as covariáveis. A idade média passou a 62,41 e 62,35 anos nos grupos comparados (diferença padronizada = -0,01). A fração de ejeção foi de 29,29% e 28,81% (diferença padronizada = -0,07). O histórico de tabagismo apresentou médias de 0,30 e 0,32 (diferença padronizada = 0,06). O uso de

inibidores de SGLT2 tornou-se equilibrado (0,70 versus 0,72; diferença padronizada = 0,05), assim como o uso de bloqueadores dos canais de cálcio (0,01 em ambos os grupos; diferença padronizada < 0,01), antagonistas do receptor mineralocorticoide (0,91 versus 0,90; diferença padronizada = -0,01) e amiodarona (0,20 versus 0,21; diferença padronizada = 0,02).

Na análise de sensibilidade com doses submáximas, padrão semelhante foi observado. Antes do pareamento, a idade média foi de 64,47 anos no grupo enalapril/losartana e 61,69 anos no grupo sacubitril-valsartana (diferença padronizada = -0,21), e a fração de ejeção média foi de 30,05% e 26,49%, respectivamente (diferença padronizada = -0,57). O uso de inibidores de SGLT2 apresentou diferença padronizada de 0,69, e o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide de 0,49.

Após o pareamento, essas diferenças foram reduzidas de forma substancial. A idade média passou a 62,21 e 61,69 anos (diferença padronizada = -0,04), a fração de ejeção a 27,17% e 26,49% (diferença padronizada = -0,11), o uso de inibidores de SGLT2 a 0,69 e 0,72 (diferença padronizada = 0,06) e o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide a 0,92 em ambos os grupos (diferença padronizada < 0,01).

O pareamento por escore de propensão resultou em adequado balanceamento das covariáveis clínicas e terapêuticas avaliadas, com todas as diferenças padronizadas reduzidas para valores próximos de zero após o ajuste. Esses resultados sustentam a comparabilidade entre os grupos tratados e a validade das estimativas de efeito apresentadas nas análises subsequentes.

6.5. Análise multivariada da melhora da classe funcional (NYHA)

Foi realizada análise de regressão logística multivariada para identificar fatores independentemente associados à melhora da classe funcional da IC, definida como redução de pelo menos uma classe segundo a classificação da NYHA, considerando exclusivamente pacientes em uso de doses máximas das terapias avaliadas (**Tabela 6**).

No modelo ajustado, o uso de sacubitril-valsartana mostrou associação independente com melhora da classe funcional, apresentando razão de chances de 2,81 (OR = 2,805; IC95% 1,275–6,172; $p = 0,010$), quando comparado ao uso de enalapril ou losartana.

Entre as demais variáveis clínicas incluídas no modelo, a idade não se associou de forma significativa à melhora funcional (OR = 0,988 por ano; IC95% 0,949–1,028; $p = 0,552$), assim como o sexo masculino (OR = 1,358; IC95% 0,610–3,020; $p = 0,454$). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresentou tendência à associação inversa com melhora da classe funcional, porém sem significância estatística (OR = 0,952; IC95% 0,902–1,005; $p = 0,075$).

A taxa de filtração glomerular estimada não se associou à melhora funcional (OR = 1,004 por mL/min; IC95% 0,981–1,027; $p = 0,723$). O uso de betabloqueadores também não apresentou associação significativa com o desfecho (OR = 0,878; IC95% 0,208–3,718; $p = 0,860$).

Em relação às terapias concomitantes, o uso de ARM associou-se de forma independente à melhora da classe funcional (OR = 4,042; IC95% 1,011–16,163; $p = 0,048$). O uso de tiazídicos também apresentou associação significativa com melhora funcional (OR = 2,415; IC95% 1,169–4,989; $p = 0,017$). O uso de iSGLT2 não alcançou significância estatística (OR = 0,525; IC95% 0,241–1,145; $p = 0,105$), assim como o uso de furosemida (OR = 1,336; IC95% 0,355–5,020; $p = 0,668$).

Esses achados indicam que, após ajuste multivariado para variáveis clínicas relevantes e terapias concomitantes, o uso de sacubitril-valsartana

permaneceu independentemente associado à melhora da classe funcional, reforçando a consistência do efeito observado nas análises descritivas e após o pareamento por escore de propensão.

7. DISCUSSÃO

7.1. Interpretação dos achados principais

Os principais achados desta tese indicam que, em uma coorte real de pacientes com ICFER acompanhados no SUS do Distrito Federal e tratados com doses máximas recomendadas de terapias bloqueadoras do sistema renina-angiotensina, o uso de sacubitril-valsartana não se associou à redução estatisticamente significativa de desfechos clínicos considerados duros, como hospitalização, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular ou eventos cardiovasculares maiores, quando comparado ao uso de enalapril ou losartana.

Após o pareamento por escore de propensão, o desfecho composto de hospitalização ou óbito ocorreu em 33,9% dos pacientes em uso de sacubitril-valsartana e em 39,7% daqueles tratados com enalapril ou losartana, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,500$). Resultados semelhantes foram observados para hospitalização por insuficiência cardíaca ou óbito (16,5% versus 16,0%; $p = 1,000$), mortalidade por todas as causas (14,8% versus 19,2%; $p = 0,536$), mortalidade cardiovascular (13,2% versus 12,2%; $p = 1,000$) e 3p-MACE (14,9% versus 16,2%; $p = 0,972$), conforme apresentado na **Tabela 2**. Esses achados permaneceram consistentes nas análises de sensibilidade envolvendo pacientes em uso de doses submáximas das mesmas terapias.

As estimativas causais obtidas por meio da análise do efeito médio do tratamento nos tratados (ATET) corroboram esses resultados. Para hospitalização ou óbito, a razão de chances associada ao uso de sacubitril-valsartana foi de 0,65 (IC 95%: 0,35–1,20; $p = 0,165$), enquanto para mortalidade por todas as causas foi de 0,81 (IC 95%: 0,36–1,80; $p = 0,602$). De forma semelhante, não foram observadas associações estatisticamente significativas para hospitalização por insuficiência cardíaca (OR 0,65; $p = 0,310$), mortalidade cardiovascular (OR 1,06; $p = 0,902$) ou 3p-MACE (OR 0,82; $p = 0,642$), conforme detalhado na **Tabela 3**.

A ausência de diferença estatisticamente significativa em mortalidade deve ser interpretada à luz do contexto clínico no qual os pacientes foram acompanhados. A coorte foi tratada em ambiente assistencial recente, marcado por intensificação terapêutica progressiva e utilização de novas classes com benefício prognóstico comprovado. Nesse cenário, a estimativa de efeito observada reflete não apenas o impacto isolado de uma intervenção, mas a interação entre estratégias terapêuticas concomitantes.

Em contraste com os desfechos clínicos duros, a evolução funcional apresentou um padrão distinto. Após o pareamento, a melhora da classe funcional segundo a classificação da NYHA foi observada em 42,6% dos pacientes tratados com sacubitril-valsartana, em comparação a 22,1% no grupo tratado com enalapril ou losartana ($p = 0,009$), enquanto a ausência de mudança funcional foi mais frequente no grupo IECA/BRA (64,7% versus 48,1%; $p = 0,046$). Na análise ATET, o uso de sacubitril-valsartana associou-se a aumento expressivo da probabilidade de melhora funcional (OR 3,90; IC 95%: 1,75–8,73; $p = 0,001$), achado consistente e robusto (**Tabela 3**).

Esses resultados dialogam criticamente com a literatura existente. Enquanto o ensaio PARADIGM-HF demonstrou redução significativa do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca com sacubitril-valsartana em comparação ao enalapril, estudos subsequentes em contextos distintos, como PARADISE-MI e LIFE, não evidenciaram superioridade

estatisticamente significativa da droga sobre terapias baseadas no bloqueio clássico do sistema renina–angiotensina quando estas foram utilizadas de forma otimizada (5,10,11). Metanálise recente reforça que o benefício do sacubitril-valsartana sobre desfechos duros não é uniforme, particularmente em cenários de prática clínica real e fora de populações altamente selecionadas. (7).

Diferentemente de ensaios clínicos randomizados, nos quais a exposição terapêutica ocorre em ambiente controlado e sob protocolos rígidos de titulação e monitoramento, a presente análise reflete decisões clínicas tomadas em condições reais, com ajustes simultâneos de múltiplas terapias e heterogeneidade inerente à prática assistencial.

Nesse contexto, os achados desta tese sustentam a interpretação de que, em pacientes tratados com doses máximas de IECA ou BRA e ampla utilização de terapias contemporâneas de base, o sacubitril-valsartana não se traduz necessariamente em redução adicional de hospitalizações ou mortalidade no período analisado. Por outro lado, a associação consistente com melhora da classe funcional, sustentada por diferenças estatisticamente significativas tanto nas análises pareadas quanto causais, aponta para um benefício clínico relevante no domínio sintomático e funcional, aspecto particularmente importante em populações atendidas no sistema público de saúde.

7.2. Interpretação dos achados funcionais e significado clínico da melhora da classe funcional (NYHA)

Um dos principais achados deste estudo foi a associação consistente entre o uso de sacubitril-valsartana e a melhora da classe funcional segundo a classificação da NYHA, mesmo após estratégias robustas de ajuste para confundimento.

Após o pareamento por escore de propensão, a proporção de pacientes que apresentaram melhora da classe funcional foi significativamente maior no grupo tratado com sacubitril-valsartana em comparação aos pacientes em uso de enalapril ou losartana em doses-alvo (42,6% versus 22,1%; $p = 0,009$), enquanto a ausência de mudança funcional foi mais frequente no grupo IECA/BRA (64,7% versus 48,1%; $p = 0,046$). Esses achados sugerem que, no contexto do cuidado ambulatorial em serviços públicos, o sacubitril-valsartana esteve associado a uma trajetória funcional mais favorável, independentemente da ausência de diferenças estatisticamente significativas nos desfechos de mortalidade ou hospitalização.

Essa associação foi reforçada na análise ATET, na qual o uso de sacubitril-valsartana esteve associado a maior chance de melhora da classe funcional (OR 3,90; IC95% 1,75–8,73; $p = 0,001$), bem como a menor probabilidade de permanecer sem alteração funcional (OR 0,39; IC95% 0,20–0,76; $p = 0,005$). Esses resultados indicam que, entre os pacientes efetivamente tratados com sacubitril-valsartana, houve um efeito funcional mensurável, mesmo após ponderação pelo escore de propensão e ajuste para múltiplas covariáveis clínicas e terapêuticas.

Do ponto de vista fisiopatológico, esse achado é plausível e coerente com o mecanismo de ação do sacubitril-valsartana. A inibição da neprilisina, associada ao bloqueio do sistema renina–angiotensina, promove aumento da biodisponibilidade de peptídeos natriuréticos, vasodilatação, redução da pós-carga e melhora da hemodinâmica cardíaca, efeitos que tendem a se refletir de forma mais precoce em sintomas, tolerância ao esforço e estado funcional do que em desfechos de mortalidade (3).

Os resultados observados neste estudo dialogam com achados do ensaio PARADIGM-HF, no qual o sacubitril-valsartana demonstrou redução significativa de NT-proBNP e melhora de parâmetros clínicos e funcionais ao longo do seguimento (5). Da mesma forma, estudos observacionais e metanálises sugerem que os benefícios funcionais e sintomáticos do sacubitril-valsartana podem ser

mais consistentes do que os efeitos sobre desfechos duros em determinados contextos clínicos, especialmente quando a comparação se dá com terapias do sistema renina–angiotensina utilizadas em doses-alvo (7,12).

Por outro lado, a interpretação desse achado funcional deve ser feita com cautela. A classe funcional NYHA é uma medida clínica amplamente utilizada, porém intrinsecamente subjetiva, dependente da avaliação do profissional de saúde e da percepção do paciente. Embora apresente o componente subjetivo inerente, sua aplicação reflete o modo pelo qual a limitação funcional é rotineiramente avaliada no cuidado cotidiano, o que confere relevância prática ao achado observado.

Em estudos observacionais, diferenças na frequência de consultas, na intensificação do seguimento e na atenção clínica dedicada a pacientes em uso de terapias mais recentes podem influenciar a classificação funcional ao longo do tempo. O uso mais frequente de terapias concomitantes contemporâneas, como inibidores de SGLT2 e AMR, entre os pacientes tratados com sacubitril-valsartana, pode ter contribuído parcialmente para a melhora funcional observada, apesar das estratégias de ajuste aplicadas.

7.3. Comparação com ensaios clínicos randomizados e evidências de mundo real

As diretrizes internacionais recomendam o uso do sacubitril-valsartana como terapia preferencial em pacientes com ICFER, recomendação fundamentada principalmente nos resultados do ensaio PARADIGM-HF, que demonstrou redução significativa da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações por IC em comparação ao enalapril (5).

Entretanto, o PARADIGM-HF avaliou uma população altamente selecionada, submetida a um período rigoroso de *run-in* com ambas as terapias em doses-alvo antes da randomização, o que resultou na exclusão de pacientes que não toleraram essas intervenções. Além disso, o comparador foi o enalapril em dose fixa de 10 mg duas vezes ao dia, reconhecida pelas diretrizes como uma das doses-alvo recomendadas, mas não necessariamente representativa do espectro completo de doses utilizadas na prática clínica real. Essas características metodológicas, embora apropriadas para maximizar a validade interna do ensaio, impõem limitações à extrapolação direta de seus resultados para contextos assistenciais heterogêneos, como os observados no sistema público de saúde.

Estudos randomizados subsequentes que avaliaram o sacubitril-valsartana em cenários clínicos distintos não demonstraram superioridade consistente da droga em relação a terapias baseadas no bloqueio clássico do sistema renina-angiotensina quando estas foram utilizadas em doses-alvo. No ensaio PARADISE-MI, conduzido em pacientes no período pós-infarto agudo do miocárdio com disfunção ventricular esquerda, o sacubitril-valsartana não reduziu de forma estatisticamente significativa o desfecho composto de morte cardiovascular ou eventos relacionados à insuficiência cardíaca em comparação ao ramipril (10). De maneira semelhante, o estudo LIFE, que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca avançada (classe funcional NYHA IV), não demonstrou benefício significativo do sacubitril-valsartana sobre a valsartana isolada em relação a desfechos clínicos duros (11).

Outros ensaios, como PIONEER-HF e PARAGLIDE-HF, ampliaram o escopo de avaliação do sacubitril-valsartana para cenários de descompensação aguda da insuficiência cardíaca, demonstrando reduções mais precoces de biomarcadores como o NT-proBNP em comparação a IECA ou BRA. No entanto, esses estudos não foram desenhados nem tiveram poder estatístico para avaliar desfechos clínicos duros, como mortalidade ou hospitalizações, devendo seus resultados ser interpretados principalmente como evidência de benefício hemodinâmico e biológico em curto prazo (18,19).

No campo das evidências observacionais e das metanálises, os resultados também apontam para heterogeneidade dos efeitos do sacubitril-valsartana sobre desfechos clínicos duros. Uma metanálise que comparou o sacubitril-valsartana a IECA ou BRA em doses equivalentes ou próximas às doses-alvo recomendadas pelas diretrizes não demonstrou redução consistente de mortalidade ou hospitalizações, embora tenham identificado benefícios em desfechos funcionais, hemodinâmicos e laboratoriais (7).

Os achados desta tese alinham-se mais estreitamente a esse corpo de evidências que sugere que o benefício do sacubitril-valsartana sobre desfechos clínicos considerados duros não é uniforme em todos os cenários clínicos, particularmente quando a comparação se dá com terapias do sistema renina-angiotensina utilizadas em doses-alvo e em populações amplamente tratadas com terapias contemporâneas de base. Ao mesmo tempo, a associação consistente observada com melhora da classe funcional reforça a noção de que os benefícios do sacubitril-valsartana podem se manifestar de forma mais evidente no domínio sintomático e funcional, especialmente em contextos de cuidado ambulatorial prolongado.

7.4. Aspectos metodológicos, confusão residual e limites interpretativos

7.4.1 Mudanças recentes no manejo terapêutico e impacto na estimativa de efeito

A ampliação do uso do sacubitril-valsartana coincidiu com a incorporação progressiva de outras terapias modificadoras de prognóstico, especialmente os ISGLT2 e a intensificação do uso de ARM. Esse fenômeno caracteriza uma

mudança no manejo da doença, com redução global do risco basal dos pacientes tratados em fases mais recentes.

Em cenários nos quais múltiplas intervenções eficazes são introduzidas de forma relativamente concomitante, a capacidade de detectar benefício incremental isolado de uma única classe farmacológica sobre desfechos duros pode ser reduzida. Diferentemente dos ensaios clínicos randomizados, nos quais a comparação ocorre em ambiente controlado e com maior estabilidade terapêutica, o mundo real envolve ajustes simultâneos e sobreposição de estratégias farmacológicas.

Embora o uso de terapias concomitantes tenha sido incorporado aos modelos multivariados e ao escore de propensão, tais abordagens não capturam integralmente variações na intensidade global do tratamento, no momento exato de introdução das diferentes classes ou na evolução das condutas clínicas ao longo do seguimento. Assim, permanece a possibilidade de confusão residual associada à modificação do padrão assistencial.

Dessa forma, a ausência de superioridade estatística em mortalidade deve ser interpretada no contexto de um ambiente terapêutico já amplamente otimizado, no qual a estimativa de efeito reflete a interação entre múltiplas intervenções eficazes e não exclusivamente o impacto isolado do sacubitril-valsartana.

7.4.2 Limitações metodológicas e poder estatístico

Esta investigação foi conduzida em ambiente assistencial real, refletindo a prática clínica habitual e a heterogeneidade inerente ao cuidado em sistemas públicos de saúde. Essa característica amplia a validade externa dos achados, mas implica limitações próprias de estudos observacionais, nos quais a exposição

não é controlada experimentalmente. Ainda que tenham sido empregados escore de propensão e modelos multivariados para ajuste de diferenças basais, a possibilidade de confundimento residual não pode ser completamente eliminada, uma vez que variáveis não mensuradas podem influenciar simultaneamente a escolha terapêutica e o risco de eventos.

Do ponto de vista quantitativo, o número absoluto de eventos observados, particularmente óbitos, foi relativamente baixo. Essa característica impacta diretamente a precisão das estimativas, resultando em intervalos de confiança amplos nos desfechos de mortalidade. Em tais circunstâncias, a ausência de significância estatística deve ser interpretada como ausência de evidência conclusiva de diferença, e não como demonstração inequívoca de equivalência entre as estratégias comparadas.

A magnitude dos intervalos de confiança indica que o estudo possui precisão limitada para detectar diferenças de menor intensidade. Assim, é razoável admitir que coortes com maior número de eventos ou com tempo de seguimento mais prolongado poderiam produzir estimativas mais estáveis e, eventualmente, revelar efeitos que não se tornaram detectáveis nesta análise.

Esses aspectos não reduzem a relevância dos resultados apresentados, mas situam suas conclusões dentro do escopo apropriado da evidência observacional de mundo real, cuja força reside na representatividade clínica e cuja inferência depende da frequência de eventos observados.

Além das limitações relacionadas ao número de eventos, o ajuste por escore de propensão pressupõe que as variáveis associadas à escolha terapêutica e ao risco de eventos tenham sido adequadamente mensuradas. Embora tenham sido incluídas variáveis clínicas, laboratoriais e terapêuticas relevantes, não foi possível ajustar para dimensões como fragilidade, adesão ao tratamento, características socioeconômicas ou acesso diferencial a serviços especializados, fatores que podem influenciar simultaneamente a exposição e os desfechos e contribuir para confundimento residual.

Por fim, este estudo não foi desenhado para avaliar custo-efetividade ou impacto orçamentário do uso do sacubitril-valsartana no sistema público de saúde. Assim, quaisquer implicações econômicas derivadas dos resultados devem ser interpretadas de forma descritiva e contextual.

7.4.3 Limitações relacionadas à mensuração de desfechos e validade externa

A melhora funcional observada foi mensurada por meio da classificação da NYHA, instrumento amplamente utilizado na prática clínica para estratificação da limitação funcional. Trata-se, entretanto, de medida baseada predominantemente na percepção subjetiva dos sintomas pelo paciente e na interpretação clínica do profissional assistente, o que lhe confere componente inerente de variabilidade. Diferentemente de desfechos objetivos, como mortalidade, a classificação funcional depende de julgamento clínico e pode sofrer influência de fatores contextuais, incluindo dinâmica da consulta e expectativa terapêutica.

Em ambiente de mundo real, no qual não há padronização rígida da aplicação do instrumento, essa característica pode introduzir variação na mensuração ao longo do seguimento. Ainda assim, a classificação da NYHA permanece como uma ferramenta central na prática assistencial cotidiana, refletindo o impacto funcional percebido pelo paciente e orientando decisões terapêuticas. Dessa forma, a subjetividade inerente ao instrumento deve ser reconhecida como limitação metodológica, sem descaracterizar a relevância clínica do achado.

Adicionalmente, os dados analisados derivam de coorte acompanhada em hospitais públicos de uma região metropolitana específica. Embora essa característica fortaleça a validade externa para sistemas assistenciais com

organização semelhante, pode limitar a generalização para contextos com perfis populacionais ou estruturais distintos.

8 – CONCLUSÕES

8.1. Síntese dos principais achados

Esta tese avaliou a efetividade comparativa do sacubitril-valsartana em relação ao enalapril ou à losartana, empregados em doses-alvo recomendadas pelas diretrizes, em uma coorte de mundo real de pacientes com ICFER acompanhados no SUS do Distrito Federal.

Os resultados demonstraram que o uso do sacubitril-valsartana não se associou a reduções estatisticamente significativas em desfechos clínicos considerados duros, incluindo hospitalização, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares maiores, quando comparado ao uso de IECA ou BRA em doses-alvo.

Observou-se associação consistente entre o uso do sacubitril-valsartana e a melhora da classe funcional segundo a classificação da NYHA. Esse achado foi robusto em diferentes abordagens analíticas, incluindo o pareamento por escore de propensão e a análise do efeito médio do tratamento nos tratados, indicando um benefício clínico no domínio funcional e sintomático.

8.2. Implicações clínicas para a prática assistencial

Em cenários nos quais pacientes já se encontram em uso de doses-alvo de terapias bloqueadoras do sistema renina–angiotensina e recebem tratamento concomitante baseado em estratégias farmacológicas contemporâneas, o benefício adicional do sacubitril-valsartana sobre desfechos de mortalidade e hospitalização pode não ser observado de forma consistente no mundo real.

Por outro lado, a associação com melhora da classe funcional sugere que o sacubitril-valsartana pode desempenhar um papel relevante na redução de sintomas e na melhora do estado funcional, aspectos centrais na qualidade de vida e no acompanhamento longitudinal de pacientes com IC, especialmente em contextos ambulatoriais.

A escolha do tratamento deve, portanto, integrar características clínicas individuais, tolerabilidade, estágio da doença e objetivos terapêuticos, evitando abordagens uniformes e reconhecendo a heterogeneidade dos pacientes com IC.

8.3. Implicações para o Sistema Único de Saúde e para as políticas públicas

Em sistemas públicos universais, marcados por restrições orçamentárias e por desigualdades regionais de acesso, decisões terapêuticas também devem considerar dados de efetividade provenientes de contextos assistenciais reais. Do ponto de vista das políticas públicas, os resultados da tese reforçam a importância de estratégias de cuidado centradas na otimização das terapias de base amplamente disponíveis, como IECA, BRA, betabloqueadores, ARM e iSGLT2, bem como na organização de linhas de cuidado estruturadas para a IC. A incorporação de medicamentos de maior custo deve ser acompanhada de critérios clínicos claros, monitoramento de resultados e avaliação contínua de sua efetividade em populações atendidas no sistema público.

Ao produzir evidências geradas no próprio SUS, este trabalho contribui para o debate sobre a adaptação de recomendações internacionais à realidade dos serviços públicos brasileiros, apoiando processos de tomada de decisão mais contextualizados e alinhados às necessidades da população.

Os resultados sugerem que o uso do sacubitril-valsartana no SUS deve ser compreendido como parte de uma abordagem terapêutica individualizada, integrada e progressiva, na qual o benefício funcional potencial seja ponderado à luz da efetividade observada, da disponibilidade de recursos e das prioridades assistenciais do sistema de saúde.

8.4. Considerações finais

Esta tese contribui para o corpo de evidências que busca aproximar os resultados de ensaios clínicos randomizados da realidade dos serviços de saúde, oferecendo subsídios para uma tomada de decisão clínica mais contextualizada e para o planejamento de políticas públicas em saúde cardiovascular. Ao integrar análises clínicas, funcionais e metodológicas, o trabalho reafirma a importância de abordagens individualizadas no cuidado da IC e do uso criterioso de tecnologias terapêuticas de alto custo no âmbito do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023 Jan 18;118(17):3272–87.
2. 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* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2025 Jul 2];145(18). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Apr;12(4):220–9.
5. McMurray JJV, 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 Sep 11;371(11):993–1004.
6. Abdin A, Schulz M, Riemer U, Hadëri B, Wachter R, Laufs U, et al. Sacubitril/Valsartan in Heart Failure: Efficacy and Safety in and Outside Clinical Trials. *ESC Heart Fail*. 2022 Dec 1;9(6):3737–50.
7. Rindone JP, Mellen CK. Sacubitril/valsartan compared to equivalent/sub-equivalent dose angiotensin receptor blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 Aug;80(8):1113–20.

8. Le D, Grams ME, Coresh J, Shin JI. Sacubitril-Valsartan in Patients Requiring Hemodialysis. *JAMA Netw Open*. 2024 Aug 20;7(8):e2429237.
9. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan - Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2020 Oct;8(10):800–10.
10. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1845–55.
11. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Jan 1;7(1):17.
12. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease: A Randomized Double-Blind Trial. *Circulation*. 2018 Oct 9;138(15):1505–14.
13. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza JD, Pereira MLD, et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2025 Aug 21]; Available from: <https://abccardiol.org/article/distribuicao-espacial-de-mortalidade-por-insuficiencia-cardiaca-no-brasil-1996-2017/>
14. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012 Oct;380(9851):1387–95.
15. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2576–84.
16. 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 Oct 24;381(17):1609–20.
17. Desai AS, Solomon S, Claggett B, McMurray JJV, Rouleau J, Swedberg K, et al. Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2016 Jun;9(6):e002735.

18. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539–48.
19. Nouhravesh N, Cyr D, Hernandez AF, Morrow DA, Velazquez EJ, Ward J, et al. In-Hospital or Out-of-Hospital Initiation of Sacubitril/Valsartan Versus Valsartan in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction After A Worsening Heart Failure Event: The PARAGLIDE-HF Trial. *J Am Heart Assoc*. 2025 Mar 4;14(5):e037899.

TABELAS

Tabela 1. Características da população para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana.

Variável	Análises principais			Análises de sensibilidade		
	Enalapril 20mg	Sacubitril-	valor p	Submáximo	Submáximo	valor p
	duas vezes ao dia, ou	Valsartana 97/103 mg		Enalapril ou	Sacubitril-	
	100 mg por dia (n=139)	duas vezes ao dia (n=115)		Losartana (n=297)	Valsartana (n=155)	
Sexo masculino, n(%)	85 (61,2%)	71 (61,7%)	1.000*	183 (61,6%)	95 (61,3%)	1.000*
Idade (anos), M±DP	64,6 ± 13,2	62,3 ± 11,2	0,130‡	61,3 ± 13,3	61,6 ± 13,3	0,816‡
<65 anos, n(%)	65 (46,8%)	68 (59,1%)	0,066*	186 (62,6%)	85 (54,8%)	0,133*
65-85 anos, n(%)	68 (48,9%)	46 (40,0%)	0,195*	101 (34%)	65 (41,9%)	0,119*
≥85 anos, n(%)	6 (4,3%)	1 (0,9%)	0,132†	10 (3,4%)	5 (3,2%)	1.000†
Índice de massa corporal (kg/m ²), M±DP	28,62 ± 6,21	28,82 ± 5,68	0,827‡	26,36 ± 5,64	26,95 ± 5,34	0,382‡
Raça						
Pardo, n(%)	24 (30,4%)	17 (25,4%)	0,627*	24 (19,5%)	28 (30,1%)	0,100*
Branco, n(%)	10 (12,7%)	5 (7,5%)	0,414 †	15 (12,2%)	5 (5,4%)	0,101†
Preto, n(%)	44 (55,7%)	45 (67,2%)	0,213*	82 (66,7%)	59 (63,4%)	0,727*
Outros, n(%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1.000 †	2 (1,6%)	1 (1,1%)	1.000 †
Comorbidades						
IMC ≥30kg/m ² · n (%)	44 (31,9%)	39 (33,9%)	0,835*	66 (22,3%)	34 (21,9%)	1.000*
Hipertensão, n(%)	108 (77,7%)	78 (67,8%)	0,104*	167 (56,2%)	92 (59,4%)	0,591*
Diabetes mellitus, n(%)	67 (48,2%)	54 (47,0%)	0,943*	108 (36,4%)	50 (32,3%)	0,444*
Dislipidemia, n(%)	79 (56,8%)	70 (60,9%)	0,602*	137 (46,4%)	90 (58,4%)	0,021*
Histórico de tabagismo, n(%)	58 (41,7%)	37 (32,2%)	0,151*	111 (37,4%)	59 (38,1%)	0,967*

Hipotireoidismo, n(%)	13 (9,4%)	20 (17,4%)	0,087*	40 (17,3%)	20 (12,9%)	0,303*
Fibrilação atrial, n(%)	18 (13,2%)	14 (12,2%)	0,951*	60 (20,5%)	34 (22,2%)	0,759*
Apneia obstrutiva do sono, n(%)	3 (2,2%)	3 (2,6%)	1.000†	3 (1,3%)	3 (1,9%)	0,688†
Asma, n(%)	7 (5,0%)	5 (4,3%)	1.000†	10 (4,3%)	9 (5,8%)	0,632†
DPOC, n(%)	12 (8,6%)	6 (5,2%)	0,334†	19 (6,4%)	8 (5,2%)	0,680†
Consumo de álcool, n(%)	27 (19,9%)	30 (26,1%)	0,306*	70 (23,9%)	42 (27,5%)	0,479*
Histórico de câncer, n(%)	8 (5,8%)	3 (2,6%)	0,354†	18 (7,8%)	5 (3,2%)	0,079†
Lesão de órgãos alvo						
FEVE (%), Mediana [IQR]	33,0 [27,0 - 37,0]	29,0 [24,0 - 35,0]	<0,001§	31,0 [24,0 - 36,0]	27,0 [22,0 - 31,0]	<0,001§
Etiologia da insuficiência cardíaca						
Isquêmico, n(%)	55 (39,6%)	51 (44,3%)	0,521*	83 (27,9%)	55 (35,7%)	0,112*
Hipertensos, n(%)	47 (33,8%)	34 (29,6%)	0,557*	61 (26,4%)	39 (25,3%)	0,906*
Cardiomiopatia chagásica, n(%)	26 (18,7%)	18 (15,7%)	0,636*	63 (27,3%)	46 (29,9%)	0,661*
Cardiomiopatia dilatada, n(%)	25 (18,0%)	24 (20,9%)	0,674*	42 (18,2%)	24 (15,6%)	0,600*
Valvular, n(%)	5 (3,6%)	4 (3,5%)	1.000†	16 (6,9%)	11 (7,1%)	1.000*
Doença renal crônica, n(%)	49 (35,3%)	29 (25,2%)	0,112*	78 (26,4%)	44 (28,6%)	0,711*
Estágio final, n(%)	1 (0,7%)	1 (0,9%)	1.000 †	5 (1,7%)	1 (0,6%)	0,669†
Doença arterial coronariana, n(%)	51 (36,7%)	48 (41,7%)	0,489*	93 (31,3%)	49 (31,6%)	1.000*
IM prévio, n(%)	43 (31,6%)	45 (39,1%)	0,267*	77 (26,2%)	41 (26,8%)	0,980*
Acidente vascular cerebral prévio, n(%)	19 (13,7%)	11 (9,6%)	0,416*	46 (15,5%)	19 (12,3%)	0,431*
Farmacoterapia						
Betabloqueadores, n(%)	130 (93,5%)	108 (93,9%)	1.000*	282 (94,9%)	146 (94,2%)	0,905*
Inibidores de SGLT2, n(%)	46 (33,1%)	83 (72,2%)	<0,001*	94 (40,7%)	111 (71,6%)	<0,001*
ARMs, n(%)	108 (77,7%)	104 (90,4%)	0,011*	241 (81,1%)	143 (92,3%)	0,003*
Furosemida, n(%)	81 (58,3%)	62 (53,9%)	0,568*	127 (55,0%)	95 (61,3%)	0,261*
Tiazidas, n(%)	17 (12,2%)	7 (6,1%)	0,131	13 (5,6%)	7 (4,5%)	0,815†
Bloqueadores dos canais de cálcio, n(%)	22 (15,8%)	1 (0,9%)	<0,001 †	13 (4,4%)	4 (2,6%)	0,440†
Hidralazina, n(%)	12 (8,6%)	5 (4,3%)	0,212 †	6 (2,6%)	6 (3,9%)	0,555†
Nitrito, n(%)	17 (12,2%)	6 (5,2%)	0,077 †	11 (3,7%)	6 (3,9%)	1.000†
Amiodarona, n(%)	15 (10,8%)	24 (20,9%)	0,041*	52 (17,5%)	45 (29,0%)	0,007*
Ivabradina, n(%)	6 (4,4%)	13 (11,3%)	0,054 †	4 (1,4%)	12 (7,8%)	0,001†
Digoxina, n(%)	8 (5,8%)	7 (6,1%)	1.000 †	32 (10,8%)	19 (12,3%)	0,752*
Aspirina, n(%)	72 (51,8%)	46 (40,0%)	0,080*	93 (31,4%)	47 (30,3%)	0,895*
Antagonistas de P2Y12, n(%)	19 (13,7%)	13 (11,3%)	0,707*	24 (8,1%)	7 (4,5%)	0,174†
Anticoagulantes, n(%)	28 (20,1%)	35 (30,4%)	0,081*	105 (35,5%)	52 (33,8%)	0,798*

Estatinas, n(%)	101 (72,7%)	85 (73,9%)	0,935*	193 (65,0%)	94 (60,6%)	0,420*
Ezetimiba, n(%)	7 (5,1%)	10 (8,7%)	0,318 †	13 (5,7%)	11 (7,2%)	0,719*
Fibratos, n(%)	1 (0,7%)	4 (3,5%)	0,182 †	5 (2,2%)	1 (0,7%)	0,408†
Metformina, n(%)	47 (33,8%)	38 (33,0%)	1,000*	49 (16,5%)	21 (13,5%)	0,493*
Sulfonilureias, n(%)	15 (10,8%)	8 (7,0%)	0,381 †	14 (6,1%)	3 (1,9%)	0,074†
Insulina, n(%)	25 (18,0%)	15 (13,0%)	0,366*	35 (11,8%)	14 (9,0%)	0,456*

Parâmetros de laboratório

Creatinina (mg/dL), Mediana [intervalo interquartil]	1,19 [0,98 - 1,51]	1,19 [0,98 - 1,51]	0,948§	1,13 [0,90 - 1,39]	1,12 [0,92 - 1,46]	0,447§
TFG (mL/min), M±DP	68,3 ± 20,4	71,8 ± 21,0	0,178‡	74,1 ± 22,7	73,1 ± 21,7	0,675‡
Sódio (mEq/L), M±DP	139,2 ± 5,2	140,4 ± 3,3	0,037 ‡	138,4 ± 4,3	139,6 ± 3,6	0,002‡
Potássio (mEq/L), M±DP	4,62 ± 0,54	4,64 ± 0,48	0,847 ‡	4,61 ± 0,60	4,55 ± 0,54	0,232‡
Glicemia (mg/dL), Mediana [intervalo interquartil]	101,0 [89,0 - 118,0]	101,0 [89,5 - 129,5]	0,629§	98,5 [85,0 - 123,7]	95,0 [85,0 - 114,5]	0,256§
Hemoglobina A1c (%), Mediana [IQR]	6.10 [5.62 - 7.15]	6.10 [5.60 - 7.20]	0,925§	6.0 [5.6 - 6.5]	5,90 [5,6 - 6,4]	0,374§
Colesterol total (mg/dL), M±DP	166,7 ± 56,6	164,8 ± 51,8	0,781 ‡	168,5 ± 47,1	171,7 ± 50,0	0,509‡
Colesterol HDL (mg/dL), M±DP	96,0 ± 53,8	100,2 ± 39,4	0,480 ‡	104,3 ± 49,2	102,3 ± 42,2	0,650‡
LDL colesterol (mg/dL), M±DP	43,9 ± 15,1	41,3 ± 12,7	0,141 ‡	45,2 ± 13,2	45,1 ± 15,2	0,985‡
Triglicerídeos (mg/dL), mediana [intervalo interquartil]	133,0 [89,0 - 179,0]	129,0 [87,0 - 182,0]	0,993 §	116,0 [78,0 - 175,0]	119,0 [81,0 - 165,0]	0,897§
BNP (pg/mL), Mediana [IQR]	426,0 [258,0 - 680,0]	334,0 [143,5 - 1.771,5]	1,000 §	242,7 [68,5 - 953,6]	199,0 [105,0 - 1.670,5]	0,579§
AST (U/L), Mdn[IQR]	22,0 [18,0 - 29,0]	23,0 [17,0 - 29,0]	0,915§	25,0 [19,0 - 34,0]	24,0 [19,0 - 30,0]	0,337§
ALT (U/L), Mediana [IQR]	21,0 [16,0 - 29,7]	22,0 [16,0 - 32,5]	0,706§	22,0 [15,0 - 34,0]	22,0 [16,0 - 31,0]	0,942§

*Teste qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade. †Teste exato de Fisher. ‡Teste t de Student independente com ajuste de variância. §Teste de Mann-Whitney. M: média. Mediana: mediana. DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. IAM: infarto agudo do miocárdio. SGLT2: cotransportador sódio-glicose 2. ARM: antagonistas do receptor de mineralocorticoides. TFG: taxa de filtração glomerular. HDL: lipoproteína de alta densidade. LDL: lipoproteína de baixa densidade. BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 2. Resultados após o pareamento por escore de propensão (PSM) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana.

Variável	Análises principais			Análises de sensibilidade		
	Enalapril 20mg duas vezes ao dia, ou Losartana 100 mg por dia (n=79)	Sacubitril- Valsartana 97/103 mg duas vezes ao dia (n=115)	valor p	Submáximo Enalapril ou Losartana (n=132)	Submáximo Sacubitril- Valsartana (n=155)	valor p
Hospitalização ou óbito, n(%)	31 (39,7%)	39 (33,9%)	0,500*	45 (34,9%)	55 (35,9%)	0,951*
Hospitalização por insuficiência cardíaca ou óbito, n(%)	12 (16,0%)	19 (16,5%)	1.000*	24 (18,5%)	26 (17,1%)	0,888*
Pelo menos 1 hospitalização, n(%)	24 (30,8%)	32 (27,8%)	0,779*	38 (29,2%)	41 (26,8%)	0,748*
Pelo menos 2 hospitalizações, n(%)	5 (6,4%)	6 (5,2%)	0,759†	18 (13,8%)	12 (7,8%)	0,150*
Pelo menos 3 hospitalizações, n(%)	2 (2,6%)	3 (2,6%)	1.000†	6 (4,6%)	8 (5,2%)	1.000†
Pelo menos 4 hospitalizações, n(%)	1 (1,3%)	3 (2,6%)	0,649†	1 (0,8%)	3 (2,0%)	0,627†
Hospitalização por insuficiência cardíaca, n(%)	9 (12,0%)	14 (12,2%)	1.000†	19 (14,6%)	18 (11,8%)	0,610*
Mortes por todas as causas, n(%)	15 (19,2%)	17 (14,8%)	0,536*	31 (24%)	29 (19,0%)	0,373*
Morte cardiovascular, n(%)	9 (12,2%)	15 (13,2%)	1.000†	23 (18%)	21 (14,2%)	0,490*
Morte por infarto do miocárdio, n(%)	2 (2,7%)	2 (1,8%)	0,647†	1 (0,8%)	1 (0,7%)	1.000†
Mortes por AVC n(%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1.000†	1 (0,8%)	3 (2,0%)	0,626†
Morte por insuficiência cardíaca, n(%)	6 (8,1%)	9 (7,9%)	1.000†	18 (14,1%)	15 (10,1%)	0,414*
Óbitos por outras causas cardiovasculares, n(%)	1 (1,4%)	3 (2,6%)	1.000†	3 (2,3%)	2 (1,4%)	0,666†
Mortes não cardiovasculares, n(%)	4 (5,4%)	3 (2,6%)	0,436†	9 (7,0%)	4 (2,7%)	0,152†
Mortes por causas infecciosas, n(%)	2 (2,7%)	2 (1,8%)	0,647†	5 (3,9%)	2 (1,4%)	0,256†
Mortes por COVID-19, n(%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0,394†	3 (2,3%)	1 (0,7%)	0,340†
3p-MACE, n(%)	12 (16,2%)	17 (14,9%)	0,972*	28 (21,9%)	23 (15,5%)	0,231*
IM não letal, n(%)	2 (2,6%)	1 (0,9%)	0,567†	3 (2,3%)	3 (2,0%)	1.000†
Acidente vascular cerebral não letal, n(%)	2 (2,6%)	1 (0,9%)	0,567†	6 (4,6%)	4 (2,6%)	0,521†
Progressão de classe NYHA						

Sem alterações, n(%)	44 (64,7%)	52 (48,1%)	0,046*	65 (55,1%)	88 (60,3%)	0,469*
Melhor, n(%)	15 (22,1%)	46 (42,6%)	0,009*	34 (28,8%)	43 (29,5%)	1.000*
Pior, n(%)	9 (13,2%)	10 (9,3%)	0,459†	19 (16,1%)	15 (10,3%)	0,222*

*Teste qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade. †Teste exato de Fisher. IC: insuficiência cardíaca. CV: cardiovascular. IAM: infarto agudo do miocárdio. EAC: evento cardiovascular adverso maior. NYHA: Associação Cardíaca de Nova York.

Tabela 3. Efeito médio do tratamento nos tratados (ATET) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana (doses máximas).

Variável	Análises principais				Análises de sensibilidade			
	β	SE	valor p	OU (IC 95%)	β	SE	valor p	OU (IC 95%)
Hospitalização ou morte	-0,431	0,311	0,165*	0,650 (0,354 - 1,195)	0,202	0,271	0,455*	1,224 (0,702 - 2,081)
Hospitalização por IC ou morte	-0,236	0,391	0,546*	0,790 (0,367 - 1,700)	0,025	0,336	0,941*	1,025 (0,531 - 1,980)
Pelo menos 1 hospitalização	-0,286	0,324	0,377*	0,751 (0,398 - 1,418)	0,001	0,290	0,998*	1,001 (0,567 - 1,765)
Pelo menos 2 hospitalizações	-0,254	0,628	0,686*	0,776 (0,227 - 2,657)	-0,667	0,399	0,094*	0,513 (0,235 - 1,121)
Hospitalização por IC	-0,428	0,421	0,310*	0,652 (0,286 - 1,488)	-0,230	0,367	0,531*	0,795 (0,387 - 1,631)
Morte por todas as causas	-0,214	0,410	0,602*	0,808 (0,362 - 1,802)	-0,049	0,321	0,879*	0,952 (0,508 - 1,786)
morte por CV	0,057	0,465	0,902*	1,059 (0,426 - 2,635)	-0,127	0,351	0,716*	0,880 (0,443 - 1,751)
morte por IC	0,523	0,660	0,428*	1,688 (0,463 - 6,154)	-0,226	0,396	0,568*	0,797 (0,367 - 1,733)
3p-MACE	-0,193	0,415	0,642*	0,824 (0,365 - 1,861)	-0,268	0,328	0,415*	0,765 (0,402 - 1,456)
Progressão de classe NYHA								
Sem alterações	-0,942	0,338	0,005*	0,390 (0,201 - 0,757)	0,153	0,266	0,564*	1,165 (0,692 - 1,962)
Melhor	1,362	0,411	0,001*	3,902 (1,745 - 8,726)	0,212	0,300	0,480*	1,236 (0,687 - 2,223)
Pior	-0,427	0,491	0,385*	0,653 (0,249 - 1,710)	-0,660	0,367	0,072*	0,517 (0,252 - 1,061)

*Regressão logística ponderada e logaritmo das chances (beta). IC: insuficiência cardíaca. CV: cardiovascular. 3p-MACE: evento cardiovascular adverso maior de 3 pontos. NYHA: Associação Cardíaca de Nova York.

Tabela 4. Pareamento por escore de propensão (PSM) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana (doses máximas).

Variável	Antes			Após		
	Enalapril 20mg duas vezes ao dia, ou Losartana 100 mg diariamente (n=139)	Sacubitril-Valsartana 97/103 mg duas vezes diariamente (n=115)	Padrão diferença	Enalapril 20mg duas vezes ao dia, ou Losartana 100 mg diariamente (n=79)	Sacubitril- Valsartana 97/103 mg duas vezes diariamente (n=115)	Padrão diferença
Distância, M	0,34	0,59	1,27	0,58	0,59	0,07
Idade (anos), M	64,68	62,35	-0,21	62,41	62,35	-0,01
FEVE (%), M	31,77	28,81	-0,45	29,29	28,81	-0,07
Histórico de tabagismo, M	0,42	0,32	-0,20	0,30	0,32	0,06
Inibidor de SGLT2, M	0,33	0,72	0,87	0,70	0,72	0,05
CCBs, M	0,16	0,01	-1,61	0,01	0,01	<0,01
ARMs, M	0,78	0,90	0,43	0,91	0,90	-0,01
Amiodarona, M	0,11	0,21	0,25	0,20	0,21	0,02

M: média. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. SGLT2: cotransportador de sódio-glicose 2. BCCs: bloqueadores dos canais de cálcio. ARM: antagonistas dos receptores de mineralocorticoides.

Tabela 5. Pareamento por escore de propensão (PSM) para sacubitril-valsartana em comparação com enalapril ou losartana (doses submáximas).

Variável	Antes			Após		
	Submáximo Enalapril ou Losartana (n=231)	Submáximo Sacubitril- Valsartana (n=155)	Padrão. diferença.	Submáximo Enalapril ou Losartana (n=132)	Submáximo Sacubitril- Valsartana (n=155)	Padrão. diferença.
Distância, M	0,33	0,51	0,93	0,49	0,51	0,10
Idade (anos), M	64,47	61,69	-0,21	62,21	61,69	-0,04
FEVE (%), M	30,05	26,49	-0,57	27,17	26,49	-0,11
Histórico de tabagismo, M	0,40	0,38	-0,04	0,38	0,38	<0,01
Inibidor de SGLT2, M	0,41	0,72	0,69	0,69	0,72	0,06
CCBs, M	0,03	0,03	-0,03	0,02	0,03	0,06
ARMs, M	0,79	0,92	0,49	0,92	0,92	<0,01
Amiodarona, M	0,20	0,29	0,20	0,29	0,29	<0,01

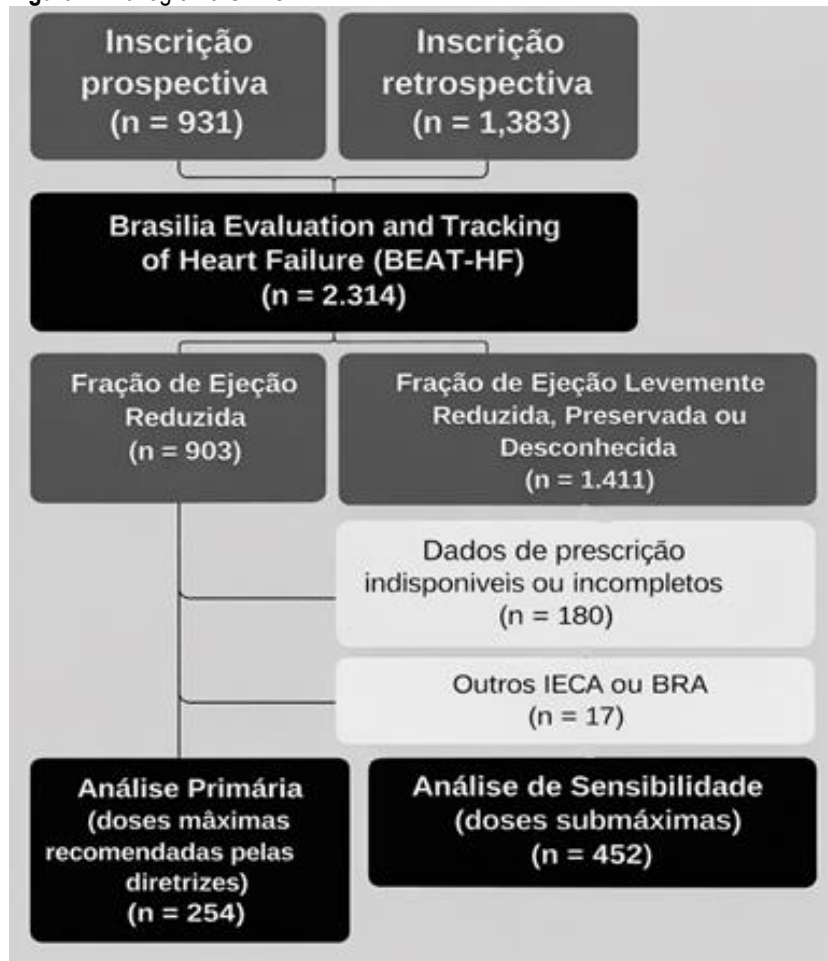
M: média. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. SGLT2: cotransportador de sódio-glicose 2. BCCs: bloqueadores dos canais de cálcio. ARM: antagonistas dos receptores de mineralocorticoides.

Tabela 6. Regressão logística multivariada para melhoria da classe NYHA (doses máximas).

Variável	β	SE	valor p	OU (IC 95%)
Idade (anos)	-0,012	0,020	0,552	0,988 (0,949 - 1,028)
Sexo masculino	0,306	0,408	0,454	1,358 (0,610- 3,020)
FEVE (%)	-0,049	0,028	0,075	0,952 (0,902- 1,005)
TFG (mL/min)	0,004	0,012	0,723	1,004 (0,981 - 1,027)
Sacubitril-valsartana*	1,031	0,402	0,010	2,805 (1,275 - 6,172)
Betabloqueadores	-0,130	0,736	0,860	0,878 (0,208 - 3,718)
inibidor de SGLT2	-0,644	0,398	0,105	0,525 (0,241 - 1,145)
ARMs	1,397	0,707	0,048	4,042 (1,011 - 16,163)
Tiazidas	0,882	0,370	0,017	2,415 (1,169 - 4,989)
Furosemida	0,289	0,676	0,668	1,336 (0,355 - 5,020)

*Todos os pacientes que não estavam em uso de sacubitril-valsartana estavam em uso de enalapril ou losartana. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. TFG: taxa de filtração glomerular. SGLT2: cotransportador de sódio-glicose 2. ARM: antagonistas dos receptores de mineralocorticoides

Figura 1. Fluxograma STROBE



FE: fração de ejeção. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina. BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

ANEXO A. Versão submetida do artigo científico



**Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril or Losartan at
Maximum Doses in Heart Failure with Reduced Ejection
Fraction: Real-World Data**

Journal:	Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Manuscript ID	ABC-2026-0069
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Heart Failure
Type of Study:	Observacional Multicenter Clinical Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.::	Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, sacubitril-valsartan, outcomes, enalapril, losartan

SCHOLARONE™
Manuscripts

Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril or Losartan at Maximum Doses in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Real-World Data

For Review Only

ABSTRACT

Background: Sacubitril-valsartan reduced mortality and hospitalizations in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) compared to enalapril in pivotal clinical trials. However, real-world data evaluating outcomes under fully optimized dosing regimens remain limited.

Objective: To compare the outcomes of HFrEF patients treated with sacubitril-valsartan versus either enalapril or losartan at guideline-recommended maximum dosages.

Methods: We analyzed data from an observational heart failure cohort (n=2,314) including patients receiving care between Aug/2010 and Sep/2024 at six public hospitals in a large metropolitan area. The primary analysis included 254 HFrEF patients receiving the guideline-recommended maximum dosages of the investigated drugs. A sensitivity analysis included 452 patients receiving any sub-maximum dosages. The primary outcome was combined hospitalization or death. Baseline differences were adjusted using propensity score matching.

Results: Among 254 HFrEF patients (mean age 63.6±12.3 years, 61.4% male), 115 received sacubitril-valsartan 97/103mg twice daily, 33 enalapril 20mg twice daily, and 106 losartan 100mg daily. Over the median follow-up of 23.9 months [IQR 11.9 – 41.1], there were 70 primary endpoint events (56 first hospitalizations, 32 deaths). Compared to equivalent dosages of enalapril or losartan, sacubitril-valsartan was not associated with significantly reductions in combined hospitalization or death (OR 0.650, 95%CI 0.354 – 1.195, p=0.165), but it was strongly associated with functional status improvement (OR 3.902, 95%CI 1.745 – 8.726, p=0.001).

Conclusion: This real-world study wasn't able to support significant reductions in hospitalization or mortality for sacubitril-valsartan compared with enalapril or losartan at guideline-recommended maximum dosages, but was associated with improved functional status.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, sacubitril-valsartan, outcomes, enalapril, losartan.

INTRODUCTION

In the past decade, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs) have emerged as a cornerstone treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Sacubitril's formulation with valsartan promote vasodilation and natriuresis while counteracting the cardiotoxic effects of angiotensin II ¹.

Current HF guidelines, recommend ARNIs over angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) for patients with HFrEF ^{2,3}. This recommendation was initially supported by the PARADIGM-HF trial, which demonstrated a significant reduction in mortality and hospitalizations with sacubitril-valsartan compared to enalapril ⁴. Subsequently, a pooled analysis of data from the PIONEER-HF and PARAGLIDE-HF trials provided further evidence supporting the use of ARNIs in acute settings, addressing a key gap left by the run-in period of the PARADIGM-HF trial ⁵⁻⁷. However, a common criticism of these studies lies in the use of a suboptimal dosage of enalapril (10mg twice daily, rather than the titratable maximum of 20mg twice daily, generally recommended by HF guidelines), compared to a full dosage of sacubitril-valsartan (97/103mg twice daily).

To address this controversy and provide a more equitable comparison, the present study aims to compare the clinical outcomes of patients with HFrEF treated with the guideline-recommended maximum dosages of sacubitril-valsartan (97/103mg twice daily) versus either enalapril (20mg twice daily) or losartan (100mg daily). The study design, comparison groups, and primary outcomes are summarized in the Central Illustration. This effort seeks to clarify the true benefits of ARNIs in a real-world clinical setting.

METHODS

Study design, population, and ethics

This study analyzed data from an ongoing observational heart failure cohort of 2,314 patients with heart failure who received care between 01/08/2010 and 30/09/2024 at six public tertiary-care hospitals in a large metropolitan region. Based on the most recent national demographic census and on prior epidemiological studies, the cohort encompassed approximately 8.4% of individuals with heart failure in the study region ^{8,9}.

The cohort enrolled patients 18 years and older who met the Framingham criteria for HF ¹⁰. From 02/01/2021 until 31/01/2024, a total of 931 patients with HF were enrolled prospectively through structured clinical interview during outpatient follow-up, hospital visits for cardiac imaging studies, and hospitalizations. From 01/10/2023 to 30/09/2024, another 1,383 patients with HF registered at the local referral center were enrolled retrospectively through electronic health

record review. Patients had their medical history assessed since the diagnosis of HF, which was considered the participants' baseline, with follow-up data from 01/08/2010 to 30/09/2024. During data extraction and review, we had access to information that could identify individual participants. Data were accessed for research purposes between 01/01/2021 and 01/09/2024, in accordance with the approvals granted by the Institutional Review Boards.

From the 2,314 patients in the cohort, the current study only analyzed those with reduced ejection fractions ($\leq 40\%$) ($n=903$). Moreover, individuals were excluded due to the following reasons: unavailable or incomplete prescription data ($n=180$); use of another type of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB) ($n=17$); and use of sub-maximal dosages of the investigated drugs ($n=452$). The final cohort for the primary analysis encompassed 254 eligible patients, as outlined in the STROBE flowchart (**Figure 1**). A sensitivity analysis, including the 452 patients on any sub-maximum dosages of the investigated drugs, was also performed.

The study methodology was approved by the Institutional Review Boards of the participating institutions (approval numbers: 35543020.1.0000.8153 and 72838823.5.0000.5553). Informed consent was obtained from all participants by physical or digital means, except for retrospectively enrolled participants who either died during follow-up or were deemed unreachable after two telephone contact attempts on different days, for whom a waiver was granted by the IRBs.

Data collection and definitions

The REDCap platform was used for data capture. The following data categories were collected: demographics, comorbidities, pharmacotherapy, laboratory parameters, and clinical outcomes. The primary outcome was combined all-cause hospitalization or death. Secondary outcomes included three-point major adverse cardiovascular events (3p-MACE; defined as combined non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or cardiovascular death), and New York Heart Association (NYHA) class progression (no change, improvement, or worsening).

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted on RStudio version 4.4.2 for Windows. Categorical variables were represented as counts and percentages. Continuity-corrected Pearson's chi-squared test was used to compare categorical variables with ≥ 10 occurrences, and Fisher's exact test for those with < 10 occurrences. Continuous variables with < 50 cases had their normality evaluated by the Shapiro-Wilk test, and those with ≥ 50 cases by graphical inspection (histogram,

Q-Q plot, and box plot). Normal continuous variables were represented as mean and standard deviation and compared using variance-adjusted independent Student T test. Non-normal continuous variables were represented as median and interquartile range (IQR) and compared using the Mann-Whitney test.

To account for baseline differences between treatment groups, inherent to observational studies, we performed propensity score matching (PSM). To evaluate the impact of sacubitril-valsartan on specific outcomes, we estimated the average treatment effect on the treated (ATET). We performed Multivariate imputation to improve statistical compatibility with these strategies (by minimizing the number of cases excluded due to missing covariates).

Multivariate imputation was conducted with the mice package. Continuous and binary variables with up to 20% missing data were imputed, except for: sex, age, outcomes, and the inclusion criteria (left ventricular ejection fraction, sacubitril-valsartan use, enalapril use, and losartan use). Logistic regression was used for the imputation of binary variables, and predictive mean matching for continuous variables. Categorical variables with more than 2 categories were not imputed due to the extreme distribution in most of them (ie, very few asians and indigenous in the race variable). This process reduced the already low percentage of missing cells in imputed variables from 3.53 to 0.42%. Rubin's rules were applied to pool p-values across imputations in subsequent analyses.

Given the large number of variables in our dataset, LASSO regression (least absolute shrinkage and selection operator) was employed to guide covariate selection for PSM. The MatchIt package was used to perform PSM through the genetic method, chosen by its robustness and efficiency. ATET was estimated by weighted logistic regression and was restricted to events with more than 10 occurrences.

RESULTS

From August 2010 and September 2024, 254 patients with HFrEF received care across six public hospitals in the study region. A total of 115 patients (45.3%) were prescribed sacubitril-valsartan 97/103mg twice daily, 33 (13.0%) enalapril 20mg twice daily, and 106 (41.7%) losartan 100mg daily. The median follow-up of this cohort was 23.9 months [IQR 11.9 – 41.1].

Population characteristics

The population was 61.4% male, with a mean age of 63.6 ± 12.3 years. If stratified by treatment, no significant differences were observed for sex, age, body composition, or race (Table

1). Comorbidities were also largely similar between groups. Individuals on sacubitril-valsartan had a lower LVEF (Mdn 29.0% [IQR 23.0 – 35.0] vs 33.0% [IQR 27.0 – 37.0], $p<0.001$).

Regarding HF pharmacotherapy, the sacubitril-valsartan group more often received sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors (72.2 vs. 33.1%, $p<0.001$), and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) (90.4 vs 77.7%, $p=0.011$). These individuals were also less likely to receive calcium channel blockers (CCBs) (0.9 vs 15.8%, $p<0.001$), and more likely to receive amiodarone (20.9 vs. 10.8%, $p=0.041$). No significant differences were observed for other drugs (beta-blockers, diuretics, vasodilators, other antiarrhythmics, antidiabetics, lipid-lowering, and antithrombotics). The only statistically significant difference regarding lab parameters was slightly higher natremia in the sacubitril-valsartan group (mean 140.4 vs. 139.2mEq/L).

Propensity score matching

Based on clinical knowledge and statistically significant differences in the descriptive analysis, the following covariate candidates were fed to LASSO regression: sex, age, body mass index (BMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), glomerular filtration rate (GFR), the classical cardiovascular risk factors (obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking history), the major HF etiologies (ischemic, hypertensive, Chagas cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, valvular), the other HF drugs (beta-blockers, SGLT2 inhibitors and MRAs), antiarrhythmic drugs, diuretic drugs, antidiabetics, lipid-lowering drugs, antithrombotic drugs, and metabolic lab parameters (hemoglobin A1c, lipid profile). The treatment variable was set as sacubitril-valsartan use, and the outcome variable as combined hospitalization or death.

LASSO cross-validation returned a minimum lambda of 0.052, with following coefficients: LVEF, smoking history, SGLT2 inhibitor use, CCB use, and amiodarone use. Participants were matched based on their propensity score for the use of sacubitril-valsartan. The following covariates were used for the calculation of the propensity score: age, LVEF, smoking history, SGLT2 inhibitor use, MRA use, CCB use, and amiodarone use. The mean standardized difference for distance was 1.27 before matching, and 0.07 after matching (**Supplementary table 1**). The mean standardized difference for covariates ranged from -1.61 to 0.87 before matching, and from -0.07 to 0.07 after matching. Before matching, the population had 115 individuals treated with sacubitril-valsartan 97/103mg twice daily and 139 controls (treated with either enalapril 20mg twice daily or losartan 100mg daily) free from missing data on covariates. The matching process led to a loss of 60 controls, but greatly increased comparability between groups.

Outcomes

Over the median follow-up of 23.9 months [IQR 11.9 – 41.1], there were 70 primary endpoint events (56 first hospitalizations and 32 deaths). There was a nominal but not statistically significant reduction in combined hospitalization or death in the sacubitril-valsartan group (33.9 vs. 39.7%, $p=0.500$) (**Table 2**). Similar results were observed for hospitalization (27.8 vs. 30.8%, $p=0.779$), all-cause mortality (14.8 vs. 19.2%, $p=0.536$), and 3p-MACE (14.9 vs 16.2%, $p=0.972$). The notable exception was in NYHA class progression, in which improvement was more frequent in the sacubitril-valsartan group (42.6 vs. 22.1%, $p=0.009$).

ATET analysis confirmed these findings, showing no significant reductions for the primary outcome (OR 0.650, 95%CI 0.354 – 1.195, $p=0.165$), or its components. It also revealed an even stronger association for NYHA class improvement (OR 3.902, 95%CI 1.745 – 8.726, $p=0.001$) (**Table 3**).

Sensitivity analysis

We also examined data from the 452 patients receiving any non-maximal dosages of the investigated drugs. This population was 61.5% male, with a mean age of 61.4 years, and a median follow-up of 19.3 [IQR 8.7 – 33.7] months. A total of 155 patients (34.2%) used sacubitril-valsartan, 201 (44.4%) enalapril, and 96 (21.2%) losartan. Differences in population characteristics stratified by drug were similar to those seen with optimal dosages, with a lower EF and more frequent use of SGLT2 inhibitors, MRAs and amiodarone in the sacubitril-valsartan group. After PSM (**Supplementary table 2**), no differences were observed for the primary or secondary outcomes, which was confirmed by ATET.

DISCUSSION

This study used real-world data from an observational cohort to compare the clinical outcomes of patients with HFrEF prescribed the guideline-recommended maximum dosages of sacubitril-valsartan (97/103mg twice daily) versus either enalapril (20mg twice daily) or losartan (100mg daily). No significant reductions were observed in the primary outcome, combined hospitalization or death (OR 0.650, 95%CI 0.354 – 1.195, $p=0.165$), nor in its components, first hospitalization (OR 0.751, 95%CI 0.398 – 1.418, $p=0.377$) and all-cause mortality (OR 0.808, 95%CI 0.362 – 1.802, $p=0.602$). Our findings weren't able to support reductions in hospitalization or mortality for sacubitril-valsartan compared to enalapril or losartan at guideline-recommended maximum dosages.

Following the PARADIGM-HF trial, subsequent studies comparing sacubitril-valsartan with equivalent dosages of ACE inhibitors or ARBs found no statistically significant differences between groups in patients with either preserved or reduced EF¹¹⁻¹³. In the LIFE trial, among patients with advanced HF_{rEF}, sacubitril-valsartan failed to further reduce NT-proBNP compared to Valsartan (AUC 0.95, 95%CI 0.84 – 1.08, p=0.45)¹¹. Similarly, the PARADISE-MI trial, which enrolled patients with left ventricular dysfunction following myocardial infarction, did not demonstrate superiority of sacubitril-valsartan over Ramipril in preventing cardiovascular death or HF events (HR 0.90, 95%CI 0.78 – 1.04, p=0.17)¹². Furthermore, a recent meta-analysis compared sacubitril-valsartan with ACE inhibitors and ARBs at equivalent dosages and found no significant reductions in all-cause mortality (RR 0.90, 95%CI 0.76 – 1.07, p=0.38, I²=0%)¹³. These studies also support the hypothesis that the favorable outcomes of sacubitril-valsartan in the PARADIGM-HF trial may have been influenced, at least partially, by the use of a suboptimal control regimen.

Sacubitril-valsartan was strongly associated with improvement in NYHA functional class (OR 3.902, 95% CI 1.745–8.726, p = 0.001), even in the absence of statistically significant reductions in hospitalization or mortality. This finding may be related to the enhanced natriuretic and hemodynamic effects of neprilysin inhibition. It is noteworthy that no significant differences were observed in diuretic use between the groups, and that PSM achieved near-perfect balance for SGLT2 inhibitors (72.1% vs. 70.0%) and MRAs (90.4% vs. 91.1%). This hypothesis was further tested through multivariate logistic regression (accounting for age, sex, FE, GFR, HF drugs, and diuretics), which showed similar results (sacubitril-valsartan w/ an OR of 2.805, 95%CI 1.275 – 6.172, p=0.010) (**Supplementary table 3**). This is consistent with other studies showing improvement in NYHA class and quality of life scores, despite no significant reductions in hospitalization or mortality^{4,13}.

A final topic to be addressed is the pharmacoeconomics of sacubitril-valsartan. Considering the guideline-recommend maximum dosages and retail prices found online by the investigators in United States pharmacies, sacubitril-valsartan costs approximately 600 USD per month, whereas Enalapril and Losartan are a lot more affordable, at around 25 and 10 USD per month, respectively. In the study setting, despite the generic drug policy – which allows low-cost production of medications – sacubitril-valsartan remains considerably more expensive, costing approximately 55 USD per month, versus Enalapril and Losartan, available for as little as 2 and 3 USD per month, respectively. No formal pharmacoeconomic analyses were performed in this study; However, given the lack of significant reductions in hard outcomes compared to enalapril

or losartan in our population, our findings raise concerns about the cost-effectiveness of sacubitril-valsartan in resource-limited settings.

The findings of this study underscore the importance of incorporating real-world evidence into the evaluation of therapeutic strategies. In an increasingly complex landscape marked by multiple pharmacological options, understanding how new therapies perform outside the controlled environment of clinical trials is essential. Sacubitril-valsartan should be assessed not only for its efficacy, but also in terms of applicability and cost-effectiveness – particularly in low- and middle-income countries (LMICs) with constrained healthcare resources.

Limitations

The main limitation of our study is its relatively small sample size. The nominal reduction in the primary outcome observed in the sacubitril-valsartan group raises the question of whether this difference would reach statistical significance in a larger cohort. Using GPower 3.1.9.7, the statistical power (1 - β error) for the measured outcomes was excellent (0.893). This supports the argument that our sample size is sufficient to measure outcomes, and that the reduction in hospitalization or death with sacubitril-valsartan is in fact small compared to enalapril or losartan at guideline-recommended maximum dosages.

The observational and partially retrospective design is another limitation. To account for baseline differences between treatment groups, we performed propensity score matching (PSM). Without this adjustment, the higher prevalence of SGLT2 inhibitors (72.2 vs. 33.1%, $p<0.001$) and MRAs (90.4 vs. 77.7%, $p=0.011$) in the sacubitril-valsartan group could have substantially influenced outcomes.

The long follow-up period was overall positive as it allowed for more end-point events to happen. However, the start of the observation period in August 2010 creates a potential bias, as the sacubitril-valsartan group would be more recent, having better access to modern therapies for HF (ie, SGLT2 inhibitors) and other diseases. This problem was partially addressed by PSM. To further isolate the impact of sacubitril-valsartan, we also estimated the average treatment effect on the treated (ATET).

CONCLUSION

In this real-world study of patients with heart failure with reduced ejection fraction, treatment with sacubitril-valsartan was not associated with statistically significant reductions in the combined outcome of hospitalization or death when compared with guideline-recommended maximum dosages of enalapril or losartan. Similarly, no statistically significant differences were

1
2
3 observed for the individual outcomes of hospitalization, all-cause mortality, or major adverse
4 cardiovascular events (3p-MACE).
5

6 Despite the lack of impact on these key clinical events, treatment with sacubitril-valsartan
7 was strongly associated with an improvement in patients' functional status, as assessed by the
8 NYHA classification.
9

10 These findings indicate that, in a real-world setting where background therapies are
11 optimized, the magnitude of benefit of sacubitril-valsartan on mortality and hospitalization may
12 differ from that observed in randomized clinical trials. The results highlight the need for further
13 research to clarify the role of sacubitril-valsartan in specific patient subgroups and to evaluate its
14 cost-effectiveness across different healthcare contexts.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DECLARATIONS**Consent for publication**

Not applicable.

Clinical trial number

Not applicable.

Funding

This research received no external funding.

Competing interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Manuscript details

Title: 145 characters (including spaces)

Abstract: 250 words.

Main text: 2,714 words (text only).

Number of pages: 19.

Number of tables: 3.

Number of figures: 1.

REFERENCES

1. Owens AT, Brozena S, Jessup M. Neprilysin Inhibitors: Emerging Therapy for Heart Failure. *Annu Rev Med*. 2017 Jan 14;68(1):41–9.
2. 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* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2025 Jul 2];145(18). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
4. McMurray JJV, 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 Sep 11;371(11):993–1004.
5. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):539–48.
6. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jul;82(1):1–12.
7. Morrow, David V Eric and Desai, Akshay and Devore, Adam and Lepage, Serge and Park, Jeon Gun and Solomon, Scott and Starling, Randall and Ward, Jonathan and Williamson, Kristin and Zieroth, Shelley and Hernandez, Adrian and Mentz, Robert and Braunwald, Eugene. Efficacy And Safety Of Sacubitril/valsartan In Patients Hospitalized With Heart Failure: A Prespecified, Pooled Individual Patient-level Analysis Of PIONEER-HF And PARAGLIDE-HF. *Journal of Cardiac Failure*. 2024 Jan;30:312–3.
8. Tebet SN, Pereira CA, Stenner C, Cotovio CRP. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. 2022;

9. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza JD, Pereira MLD, et al. Spatial Distribution of Mortality for Heart Failure in Brazil, 1996 – 2017. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 Nov 17 [cited 2025 Aug 21]; Available from: <https://abccardiol.org/article/distribuicao-espacial-de-mortalidade-por-insuficiencia-cardiaca-no-brasil-1996-2017/>
10. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441–6.
11. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 Jan 1;7(1):17.
12. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Køber L, Maggioni AP, et al. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021 Nov 11;385(20):1845–55.
13. Rindone JP, Mellen CK. Sacubitril/valsartan compared to equivalent/sub-equivalent dose angiotensin receptor blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024 Aug;80(8):1113–20.

Table 1. Population characteristics for sacubitril-valsartan compared to either enalapril or losartan.

Variable	Main analyses			Sensitivity analyses		
	Enalapril 20mg twice daily, or Losartan 100mg daily (n=139)	Sacubitril-valsartan 97/103mg twice daily (n=115)	p-value	Sub-maximum Enalapril or Losartan (n=297)	Sub-maximum Sacubitril-valsartan (n=155)	p-value
Male sex, n(%)	85 (61.2%)	71 (61.7%)	1.000*	183 (61.6%)	95 (61.3%)	1.000*
Age (years), M±SD	64.6 ± 13.2	62.3 ± 11.2	0.130‡	61.3 ± 13.3	61.6 ± 13.3	0.816‡
<65 years, n(%)	65 (46.8%)	68 (59.1%)	0.066*	186 (62.6%)	85 (54.8%)	0.133*
65-85 years, n(%)	68 (48.9%)	46 (40.0%)	0.195*	101 (34%)	65 (41.9%)	0.119*
≥85 years, n(%)	6 (4.3%)	1 (0.9%)	0.132†	10 (3.4%)	5 (3.2%)	1.000†
Body-mass index (kg/m ²), M±SD	28.62 ± 6.21	28.82 ± 5.68	0.827‡	26.36 ± 5.64	26.95 ± 5.34	0.382‡
Race						
Mixed, n(%)	24 (30.4%)	17 (25.4%)	0.627*	24 (19.5%)	28 (30.1%)	0.100*
White, n(%)	10 (12.7%)	5 (7.5%)	0.414†	15 (12.2%)	5 (5.4%)	0.101†
Black, n(%)	44 (55.7%)	45 (67.2%)	0.213*	82 (66.7%)	59 (63.4%)	0.727*
Others, n(%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1.000†	2 (1.6%)	1 (1.1%)	1.000†
Comorbidities						
BMI ≥30kg/m ² , n(%)	44 (31.9%)	39 (33.9%)	0.835*	66 (22.3%)	34 (21.9%)	1.000*
Hypertension, n(%)	108 (77.7%)	78 (67.8%)	0.104*	167 (56.2%)	92 (59.4%)	0.591*
Diabetes mellitus, n(%)	67 (48.2%)	54 (47.0%)	0.943*	108 (36.4%)	50 (32.3%)	0.444*
Dyslipidemia, n(%)	79 (56.8%)	70 (60.9%)	0.602*	137 (46.4%)	90 (58.4%)	0.021*
Smoking history, n(%)	58 (41.7%)	37 (32.2%)	0.151*	111 (37.4%)	59 (38.1%)	0.967*
Hypothyroidism, n(%)	13 (9.4%)	20 (17.4%)	0.087*	40 (17.3%)	20 (12.9%)	0.303*
Atrial fibrillation, n(%)	18 (13.2%)	14 (12.2%)	0.951*	60 (20.5%)	34 (22.2%)	0.759*
Obstructive sleep apnea, n(%)	3 (2.2%)	3 (2.6%)	1.000†	3 (1.3%)	3 (1.9%)	0.688†
Asthma, n(%)	7 (5.0%)	5 (4.3%)	1.000†	10 (4.3%)	9 (5.8%)	0.632†
COPD, n(%)	12 (8.6%)	6 (5.2%)	0.334†	19 (6.4%)	8 (5.2%)	0.680†
Alcohol use, n(%)	27 (19.9%)	30 (26.1%)	0.306*	70 (23.9%)	42 (27.5%)	0.479*
Cancer history, n(%)	8 (5.8%)	3 (2.6%)	0.354†	18 (7.8%)	5 (3.2%)	0.079†
End-organ damage						
LVEF (%), Mdn[IQR]	33.0 [27.0 - 37.0]	29.0 [24.0 - 35.0]	<0.001§	31.0 [24.0 - 36.0]	27.0 [22.0 - 31.0]	<0.001§
Heart failure etiology						
Ischemic, n(%)	55 (39.6%)	51 (44.3%)	0.521*	83 (27.9%)	55 (35.7%)	0.112*
Hypertensive, n(%)	47 (33.8%)	34 (29.6%)	0.557*	61 (26.4%)	39 (25.3%)	0.906*
Chagas cardiomyopathy, n(%)	26 (18.7%)	18 (15.7%)	0.636*	63 (27.3%)	46 (29.9%)	0.661*
Dilated cardiomyopathy, n(%)	25 (18.0%)	24 (20.9%)	0.674*	42 (18.2%)	24 (15.6%)	0.600*
Valvular, n(%)	5 (3.6%)	4 (3.5%)	1.000†	16 (6.9%)	11 (7.1%)	1.000*
Chronic kidney disease, n(%)	49 (35.3%)	29 (25.2%)	0.112*	78 (26.4%)	44 (28.6%)	0.711*
End-stage, n(%)	1 (0.7%)	1 (0.9%)	1.000†	5 (1.7%)	1 (0.6%)	0.669†
Coronary arterial disease, n(%)	51 (36.7%)	48 (41.7%)	0.489*	93 (31.3%)	49 (31.6%)	1.000*

Prior MI, n(%)	43 (31.6%)	45 (39.1%)	0.267*	77 (26.2%)	41 (26.8%)	0.980*
Prior Stroke, n(%)	19 (13.7%)	11 (9.6%)	0.416*	46 (15.5%)	19 (12.3%)	0.431*
Pharmacotherapy						
Beta-blockers, n(%)	130 (93.5%)	108 (93.9%)	1.000*	282 (94.9%)	146 (94.2%)	0.905*
SGLT2 inhibitors, n(%)	46 (33.1%)	83 (72.2%)	<0.001*	94 (40.7%)	111 (71.6%)	<0.001*
MRAs, n(%)	108 (77.7%)	104 (90.4%)	0.011*	241 (81.1%)	143 (92.3%)	0.003*
Furosemide, n(%)	81 (58.3%)	62 (53.9%)	0.568*	127 (55.0%)	95 (61.3%)	0.261*
Thiazides, n(%)	17 (12.2%)	7 (6.1%)	0.131	13 (5.6%)	7 (4.5%)	0.815†
Calcium channel blockers, n(%)	22 (15.8%)	1 (0.9%)	<0.001†	13 (4.4%)	4 (2.6%)	0.440†
Hydralazine, n(%)	12 (8.6%)	5 (4.3%)	0.212†	6 (2.6%)	6 (3.9%)	0.555†
Nitrite, n(%)	17 (12.2%)	6 (5.2%)	0.077†	11 (3.7%)	6 (3.9%)	1.000†
Amiodarone, n(%)	15 (10.8%)	24 (20.9%)	0.041*	52 (17.5%)	45 (29.0%)	0.007*
Ivabradine, n(%)	6 (4.4%)	13 (11.3%)	0.054†	4 (1.4%)	12 (7.8%)	0.001†
Digoxin, n(%)	8 (5.8%)	7 (6.1%)	1.000†	32 (10.8%)	19 (12.3%)	0.752*
Aspirin, n(%)	72 (51.8%)	46 (40.0%)	0.080*	93 (31.4%)	47 (30.3%)	0.895*
P2Y12 antagonists, n(%)	19 (13.7%)	13 (11.3%)	0.707*	24 (8.1%)	7 (4.5%)	0.174†
Anticoagulants, n(%)	28 (20.1%)	35 (30.4%)	0.081*	105 (35.5%)	52 (33.8%)	0.798*
Statins, n(%)	101 (72.7%)	85 (73.9%)	0.935*	193 (65.0%)	94 (60.6%)	0.420*
Ezetimibe, n(%)	7 (5.1%)	10 (8.7%)	0.318†	13 (5.7%)	11 (7.2%)	0.719*
Fibrates, n(%)	1 (0.7%)	4 (3.5%)	0.182†	5 (2.2%)	1 (0.7%)	0.408†
Metformin, n(%)	47 (33.8%)	38 (33.0%)	1.000*	49 (16.5%)	21 (13.5%)	0.493*
Sulfonylureas, n(%)	15 (10.8%)	8 (7.0%)	0.381†	14 (6.1%)	3 (1.9%)	0.074†
Insulin, n(%)	25 (18.0%)	15 (13.0%)	0.366*	35 (11.8%)	14 (9.0%)	0.456*
Lab parameters						
Creatinine (mg/dL), Mdn[IQR]	1.19 [0.98 - 1.51]	1.19 [0.98 - 1.51]	0.948§	1.13 [0.90 - 1.39]	1.12 [0.92 - 1.46]	0.447§
GFR (mL/min), M±SD	68.3 ± 20.4	71.8 ± 21.0	0.178‡	74.1 ± 22.7	73.1 ± 21.7	0.675‡
Sodium (mEq/L), M±SD	139.2 ± 5.2	140.4 ± 3.3	0.037‡	138.4 ± 4.3	139.6 ± 3.6	0.002‡
Potassium (mEq/L), M±SD	4.62 ± 0.54	4.64 ± 0.48	0.847‡	4.61 ± 0.60	4.55 ± 0.54	0.232‡
Blood glucose (mg/dL), Mdn[IQR]	101.0 [89.0 - 118.0]	101.0 [89.5 - 129.5]	0.629§	98.5 [85.0 - 123.7]	95.0 [85.0 - 114.5]	0.256§
Hemoglobin A1c (%), Mdn[IQR]	6.10 [5.62 - 7.15]	6.10 [5.60 - 7.20]	0.925§	6.0 [5.6 - 6.5]	5.90 [5.6 - 6.4]	0.374§
Total cholesterol (mg/dL), M±SD	166.7 ± 56.6	164.8 ± 51.8	0.781‡	168.5 ± 47.1	171.7 ± 50.0	0.509‡
HDL cholesterol (mg/dL), M±SD	96.0 ± 53.8	100.2 ± 39.4	0.480‡	104.3 ± 49.2	102.3 ± 42.2	0.650‡
LDL cholesterol (mg/dL), M±SD	43.9 ± 15.1	41.3 ± 12.7	0.141‡	45.2 ± 13.2	45.1 ± 15.2	0.985‡
Triglycerides (mg/dL), Mdn[IQR]	133.0 [89.0 - 179.0]	129.0 [87.0 - 182.0]	0.993§	116.0 [78.0 - 175.0]	119.0 [81.0 - 165.0]	0.897§
BNP (pg/mL), Mdn[IQR]	426.0 [258.0 - 680.0]	334.0 [143.5 - 1,771.5]	1.000§	242.7 [68.5 - 953.6]	199.0 [105.0 - 1,670.5]	0.579§
AST (U/L), Mdn[IQR]	22.0 [18.0 - 29.0]	23.0 [17.0 - 29.0]	0.915§	25.0 [19.0 - 34.0]	24.0 [19.0 - 30.0]	0.337§
ALT (U/L), Mdn[IQR]	21.0 [16.0 - 29.7]	22.0 [16.0 - 32.5]	0.706§	22.0 [15.0 - 34.0]	22.0 [16.0 - 31.0]	0.942§

*Continuity-corrected Pearson's chi-squared test. †Fisher's exact test. ‡Variance-adjusted independent Student T test. §Mann-Whitney test. M: mean. Mdn: median. COPD: chronic pulmonary obstructive disease. LVEF: left ventricular ejection fraction. MI: myocardial infarction. SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2. MRAs: mineralocorticoid receptor antagonists. GFR: glomerular filtration rate. HDL: high-density lipoprotein. LDL: low-density lipoprotein. BNP: B-type natriuretic peptide.

Table 2. Outcomes after propensity score matching (PSM) for sacubitril-valsartan compared to either enalapril or losartan.

Variable	Main analyses			Sensitivity analyses		
	Enalapril 20mg twice daily, or Losartan 100mg daily (n=79)	Sacubitril- Valsartan 97/103mg twice daily (n=115)	p-value	Sub-maximum Enalapril or Losartan (n=132)	Sub-maximum Sacubitril- Valsartan (n=155)	p-value
Hospitalization or death, n(%)	31 (39.7%)	39 (33.9%)	0.500*	45 (34.9%)	55 (35.9%)	0.951*
HF hospitalization or death, n(%)	12 (16.0%)	19 (16.5%)	1.000*	24 (18.5%)	26 (17.1%)	0.888*
At least 1 hospitalization, n(%)	24 (30.8%)	32 (27.8%)	0.779*	38 (29.2%)	41 (26.8%)	0.748*
At least 2 hospitalizations, n(%)	5 (6.4%)	6 (5.2%)	0.759†	18 (13.8%)	12 (7.8%)	0.150*
At least 3 hospitalizations, n(%)	2 (2.6%)	3 (2.6%)	1.000†	6 (4.6%)	8 (5.2%)	1.000†
At least 4 hospitalizations, n(%)	1 (1.3%)	3 (2.6%)	0.649†	1 (0.8%)	3 (2.0%)	0.627†
HF hospitalization, n(%)	9 (12.0%)	14 (12.2%)	1.000†	19 (14.6%)	18 (11.8%)	0.610*
All-cause death, n(%)	15 (19.2%)	17 (14.8%)	0.536*	31 (24%)	29 (19.0%)	0.373*
CV death, n(%)	9 (12.2%)	15 (13.2%)	1.000†	23 (18%)	21 (14.2%)	0.490*
MI death, n(%)	2 (2.7%)	2 (1.8%)	0.647†	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1.000†
Stroke death, n(%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.000†	1 (0.8%)	3 (2.0%)	0.626†
HF death, n(%)	6 (8.1%)	9 (7.9%)	1.000†	18 (14.1%)	15 (10.1%)	0.414*
Other CV cause death, n(%)	1 (1.4%)	3 (2.6%)	1.000†	3 (2.3%)	2 (1.4%)	0.666†
Non-CV death, n(%)	4 (5.4%)	3 (2.6%)	0.436†	9 (7.0%)	4 (2.7%)	0.152†
Infectious cause death, n(%)	2 (2.7%)	2 (1.8%)	0.647†	5 (3.9%)	2 (1.4%)	0.256†
COVID-19 death, n(%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0.394†	3 (2.3%)	1 (0.7%)	0.340†
3p-MACE, n(%)	12 (16.2%)	17 (14.9%)	0.972*	28 (21.9%)	23 (15.5%)	0.231*
Non-lethal MI, n(%)	2 (2.6%)	1 (0.9%)	0.567†	3 (2.3%)	3 (2.0%)	1.000†
Non-lethal stroke, n(%)	2 (2.6%)	1 (0.9%)	0.567†	6 (4.6%)	4 (2.6%)	0.521†
NYHA class progression						
No change, n(%)	44 (64.7%)	52 (48.1%)	0.046*	65 (55.1%)	88 (60.3%)	0.469*
Better, n(%)	15 (22.1%)	46 (42.6%)	0.009*	34 (28.8%)	43 (29.5%)	1.000*
Worst, n(%)	9 (13.2%)	10 (9.3%)	0.459†	19 (16.1%)	15 (10.3%)	0.222*

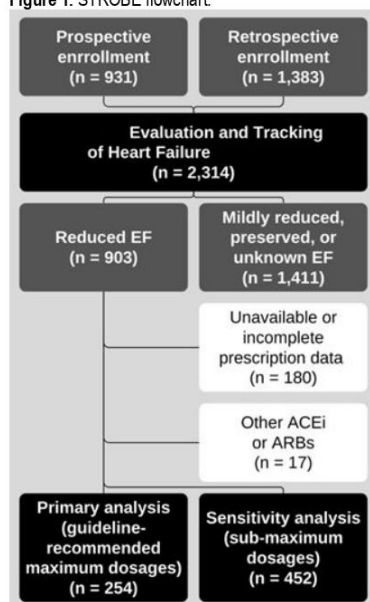
*Continuity-corrected Pearson's chi-squared test. †Fisher's exact test. HF: heart failure. CV: cardiovascular. MI: myocardial infarction. MACE: major adverse cardiovascular event. NYHA: New York Heart Association.

Table 3. Average treatment effect on the treated (ATET) for sacubitril-valsartan compared to either enalapril or losartan (maximum dosages).

Variable	Main analyses				Sensitivity analyses			
	β	SE	p-value	OR (95%CI)	β	SE	p-value	OR (95%CI)
Hospitalization or death	-0.431	0.311	0.165*	0.650 (0.354 - 1.195)	0.202	0.271	0.455*	1.224 (0.702 - 2.081)
HF hospitalization or death	-0.236	0.391	0.546*	0.790 (0.367 - 1.700)	0.025	0.336	0.941*	1.025 (0.531 - 1.980)
At least 1 hospitalization	-0.286	0.324	0.377*	0.751 (0.398 - 1.418)	0.001	0.290	0.998*	1.001 (0.567 - 1.765)
At least 2 hospitalizations	-0.254	0.628	0.686*	0.776 (0.227 - 2.657)	-0.667	0.399	0.094*	0.513 (0.235 - 1.121)
HF hospitalization	-0.428	0.421	0.310*	0.652 (0.286 - 1.488)	-0.230	0.367	0.531*	0.795 (0.387 - 1.631)
All-cause death	-0.214	0.410	0.602*	0.808 (0.362 - 1.802)	-0.049	0.321	0.879*	0.952 (0.508 - 1.786)
CV death	0.057	0.465	0.902*	1.059 (0.426 - 2.635)	-0.127	0.351	0.716*	0.880 (0.443 - 1.751)
HF death	0.523	0.660	0.428*	1.688 (0.463 - 6.154)	-0.226	0.396	0.568*	0.797 (0.367 - 1.733)
3p-MACE	-0.193	0.415	0.642*	0.824 (0.365 - 1.861)	-0.268	0.328	0.415*	0.765 (0.402 - 1.456)
NYHA class progression								
No change	-0.942	0.338	0.005*	0.390 (0.201 - 0.757)	0.153	0.266	0.564*	1.165 (0.692 - 1.962)
Better	1.362	0.411	0.001*	3.902 (1.745 - 8.726)	0.212	0.300	0.480*	1.236 (0.687 - 2.223)
Worst	-0.427	0.491	0.385*	0.653 (0.249 - 1.710)	-0.660	0.367	0.072*	0.517 (0.252 - 1.061)

*Weighted logistic regression and log odds (beta). HF: heart failure. CV: cardiovascular. 3p-MACE: 3-point major adverse cardiovascular event. NYHA: New York Heart Association.

Figure 1. STROBE flowchart.



EF: ejection fraction. ACEi: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. ARB: Angiotensin II Receptor Blocker.



Figura central

361x361mm (72 x 72 DPI)

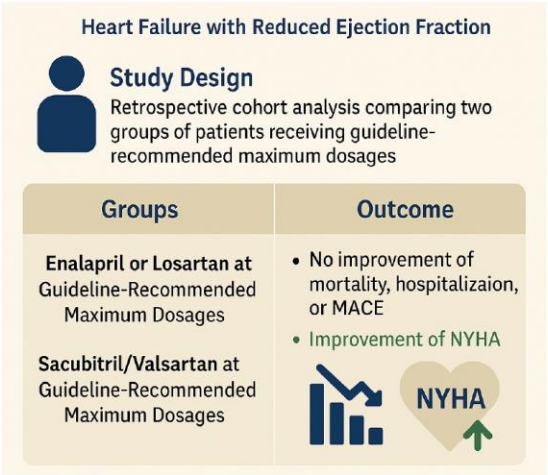


Figura central - english version
553x480mm (47 x 47 DPI)

Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril or Losartan at Maximum Doses in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Real-World Data

SUPPLEMENTAL DATA

For Review Only

<https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>

Supplementary table 1. Propensity score matching (PSM) for sacubitril-valsartan compared to either enalapril or losartan (maximum dosages).

Variable	Before matching			After matching		
	Enalapril 20mg twice daily, or Losartan 100mg daily (n=139)	Sacubitril- Valsartan 97/103mg twice daily (n=115)	Std. diff.	Enalapril 20mg twice daily, or Losartan 100mg daily (n=79)	Sacubitril- Valsartan 97/103mg twice daily (n=115)	Std. diff.
Distance, M	0.34	0.59	1.27	0.58	0.59	0.07
Age (years), M	64.68	62.35	-0.21	62.41	62.35	-0.01
LVEF (%), M	31.77	28.81	-0.45	29.29	28.81	-0.07
Smoking history, M	0.42	0.32	-0.20	0.30	0.32	0.06
SGLT2 inhibitor, M	0.33	0.72	0.87	0.70	0.72	0.05
CCBs, M	0.16	0.01	-1.61	0.01	0.01	<0.01
MRAs, M	0.78	0.90	0.43	0.91	0.90	-0.01
Amiodarone, M	0.11	0.21	0.25	0.20	0.21	0.02

M: mean. LVEF: left ventricle ejection fraction. SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2. CCBs: calcium channel blockers. MRAs: mineralocorticoid receptor antagonists.

Supplementary table 2. Propensity score matching (PSM) for sacubitril-valsartan compared to either enalapril or losartan (sub-maximum doses).

Variable	Before matching			After matching		
	Sub-maximum Enalapril or Losartan (n=231)	Sub-maximum Sacubitril- Valsartan (n=155)	Std. diff.	Sub-maximum Enalapril or Losartan (n=132)	Sub-maximum Sacubitril- Valsartan (n=155)	Std. diff.
Distance, M	0.33	0.51	0.93	0.49	0.51	0.10
Age (years), M	64.47	61.69	-0.21	62.21	61.69	-0.04
LVEF (%), M	30.05	26.49	-0.57	27.17	26.49	-0.11
Smoking history, M	0.40	0.38	-0.04	0.38	0.38	<0.01
SGLT2 inhibitor, M	0.41	0.72	0.69	0.69	0.72	0.06
CCBs, M	0.03	0.03	-0.03	0.02	0.03	0.06
MRAs, M	0.79	0.92	0.49	0.92	0.92	<0.01
Amiodarone, M	0.20	0.29	0.20	0.29	0.29	<0.01

M: mean. LVEF: left ventricle ejection fraction. SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2. CCBs: calcium channel blockers. MRAs: mineralocorticoid receptor antagonists.

Supplementary table 3. Multivariate logistic regression for NYHA class improvement (maximum dosages).

Variable	β	SE	p-value	OR (95%CI)
Age (years)	-0.012	0.020	0.552	0.988 (0.949 - 1.028)
Male sex	0.306	0.408	0.454	1.358 (0.610 - 3.020)
LVEF (%)	-0.049	0.028	0.075	0.952 (0.902 - 1.005)
GFR (mL/min)	0.004	0.012	0.723	1.004 (0.981 - 1.027)
Sacubitril-valsartan*	1.031	0.402	0.010	2.805 (1.275 - 6.172)
Beta-blockers	-0.130	0.736	0.860	0.878 (0.208 - 3.718)
SGLT2 inhibitor	-0.644	0.398	0.105	0.525 (0.241 - 1.145)
MRAs	1.397	0.707	0.048	4.042 (1.011 - 16.163)
Thiazides	0.882	0.370	0.017	2.415 (1.169 - 4.989)
Furosemide	0.289	0.676	0.668	1.336 (0.355 - 5.020)

*All patients not on sacubitril-valsartan were on either enalapril or losartan. LVEF: left ventricular ejection fraction. GFR: glomerular filtration rate. SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2. MRAs: mineralocorticoid receptor antagonists.

ANEXO B. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - FEPECS/SES/DF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Repercussão de Características Clínicas, Epidemiológicas e Terapêuticas sobre o Desfecho Clínico de Pacientes com Insuficiência Cardíaca em Acompanhamento Ambulatorial no Sistema Único de Saúde do Distrito Federal: Um Estudo de Coortes Histórico

Pesquisador: Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72838823.5.0000.5553

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.420.965

Apresentação do Projeto:

Trata-se de 2ª versão de projeto de pesquisa para atendimento de pendências emitidas no último parecer consubstanciado do CEP-FEPECS nº 6.271.573. a) Tipo de estudo
Estudo de coortes histórico.

b) População-alvo e amostragem

A população-alvo desse estudo são pacientes com IC em acompanhamento ambulatorial no SUS do DF. c) Coleta de dados e do TCLE

A coleta de dados será precedida do encaminhamento do projeto ao CEP-FEPECS, visando a aprovação prévia à coleta de dados, de forma a obedecer ao disposto na Resolução do CNS-MS nº 466 de 2012.

A coleta de também estará sujeita a concordância, por parte participante, a fazer parte do estudo, o que se traduz em coleta de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O TCLE a ser utilizado neste estudo foi anexado ao final

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

desse

documento. Para aqueles participantes

considerados inalcançáveis (como descrito no próximo parágrafo), e para aqueles que morreram, será solicitada a dispensa de TCLE.

A coleta de TCLE ocorrerá de 2 formas. Formulários de TCLE ficaram disponíveis durante os atendimentos de rotina no ambulatório de cardiologia da Policlínica do Guará, sendo apresentados aos pacientes pelos médicos assistentes. Para aqueles pacientes não-alcançados dessa forma, serão realizadas 3 tentativas de contato telefônico e via WhatsApp®, para o número de telefone registrado em prontuário, com 1 semana de intervalo entre as tentativas. Caso o contato telefônico falhe, esse paciente será considerado inalcançável, sendo solicitado dispensa de TCLE para o mesmo.

A lista de pacientes do ambulatório de cardiologia da Policlínica do Guará, a ser fornecida pelo serviço após a aprovação do projeto pelo CEPFEPECS, será codificada, de forma que os participantes serão representados apenas por números de identificação. Assim, sem a lista de correspondência nome do participante-número de identificação (de posse exclusiva dos pesquisados, e mantida em disco de armazenamento externo), não é possível a identificação do participante a partir de seus dados.

A coleta de dados será realizada por meio da análise dos prontuários dos participantes, disponíveis na plataforma Intersystems Trakcare®. A coleta será realizada em domicílio pelos pesquisadores, com a utilização de contas no Intersystems Trakcare® devidamente solicitadas para esse fim. Os dados coletados alimentarão a plataforma informatizada de coleta Google Forms®. Uma transcrição do instrumento de coleta a ser utilizado foi anexada ao final deste documento. As variáveis escolhidas para coleta foram:

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

- Data de nascimento, sexo, raça, estado civil e naturalidade;
 - Medidas antropométricas (peso, altura, e circunferência abdominal);
 - Etiologia da IC;
 - Comorbidades, e outros fatores de risco (hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade, doença renal crônica, doença arterial coronariana, síndrome coronariana aguda prévia, doença cerebrovascular, apneia do sono, fibrilação atrial, doença de Chagas, hipotireoidismo e hipertireoidismo, depressão, ansiedade, câncer, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, e etilismo);
 - Intervenções terapêuticas prévias (angioplastia, cirurgia de revascularização cirúrgica, dispositivos implantáveis, troca valvar, e transplante cardíaco);
 - Uso de medicação (fármacos em uso, e posologia);
 - Exames laboratoriais (glicemia, hemoglobina glicada, lipidograma, enzimas hepáticas, função tireoidiana, creatinina, eletrólitos, metabolismo do ferro, peptídeo natriurético cerebral, e sorologia para doença de Chagas);
 - Informações para análises de desfecho (data de início do acompanhamento, data em que foi visto pela última vez com vida, se foi a óbito depois do início do acompanhamento, causa do óbito, se foi hospitalizado depois do início do acompanhamento, causa da hospitalização, FE no início do acompanhamento, ultima FE, classificação funcional NYHA no início do acompanhamento, e última classificação funcional NYHA).
- A “data em que foi visto pela última vez com vida” será a data do último registro em prontuário (passagem, consulta, evolução, exame, etc.). Para aqueles pacientes que morreram durante o acompanhamento, será sua data de óbito

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar os pacientes com IC em acompanhamento ambulatorial no SUS do DF quando à preditores de mal desfecho clínico.

Objetivo Secundário:

Levantar hipóteses, e construir um banco de dados, a serem investigadas em estudos futuros pelos pesquisadores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com a Resolução do CNS-MS no466 de 2012, toda pesquisa realizada com seres humanos possui riscos. Entretanto, estudos observacionais com coleta de dados por meio de análise de prontuário apresentam menor risco, sobretudo quando comparados a estudo experimentais.

Cita-se a possível quebra de sigilo das informações contidas nos prontuários como o risco mais proeminente. Com isso em mente, uma série de medidas serão tomadas pelos pesquisadores para manter o anonimato dos participantes de suas informações, sendo estas descritas as seguir.

- A alimentação do banco de dados ocorrerá de forma codificada. Os participantes serão especificados, no banco de dados, apenas por um número de identificação. A lista de correspondência (nome do participante - número de identificação) será mantida em disco rígido físico de acesso exclusivo pelos pesquisadores, sendo apagada ao final do estudo.
- Os dados colhidos pela plataforma Redcap® serão mantidos no servidor local da secretaria de saúde do Distrito Federal (SES-DF) até o final da coleta. Ao final da coleta, uma cópia e um backup do banco de dados serão transferidos para disco rígido físico.
- O acesso ao banco de dados será restrito aos seguintes: investigador principal deste estudo; estatístico deste estudo; e líder do grupo de pesquisa Estudos em Cardiologia e Fatores de Risco Cardiovascular, da Escola Superior de Ciências da Saúde, registrado no Diretório de Grupos de

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Pesquisa no Brasil do CNPq.

•Tendo em vista estudos futuros envolvendo outras análises e/ou análises de subgrupos com o banco de dados gerado neste estudo, uma cópia e um backup do banco de dados serão mantidos por um período de 20 anos, a partir da data de aprovação desse estudo pelo CEP-FEPCS. Os 20 anos foram escolhidos pela obrigatoriedade de, por pelo menos esse período, os serviços de saúde manterem armazenados os prontuários de seus pacientes. Não há custos financeiros aos participantes, em nenhum momento da pesquisa.

Por fim, diante da percepção de qualquer tipo de risco aos participantes da pesquisa, que não esteja relatado neste projeto, os pesquisadores comprometem-se com a pausa de sua realização e notificação ao CEP-FEPCS.

Benefícios:

Os possíveis benefícios aos participantes da pesquisa traduzem-se em melhor compreensão das características clínicas, epidemiológicas e relativas ao tratamento medicamentoso de paciente com IC crônica, podendo acarretar em melhoria no seu cuidado.

Além disso, sua realização em um cenário do SUS torna estes resultados ainda mais relevantes. Serão úteis, não só para serviço no qual os dados foram colhidos, mas também do ponto de vista da gestão pública em saúde no Brasil. Poderão ser evidências relevantes para melhorias no manejo dos recursos e na organização das redes de atenção e dos serviços que recebem pacientes com IC no país.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- 1.Ponderação entre os riscos e benefícios da pesquisa: ajustado e adequado
- 2.Relevância social: projeto de mérito e grande relevância
- 3.Processo de recrutamento: ajustado na atual versão
- 4.Critérios para inclusão e exclusão de participantes na pesquisa: ajustados na atual versão do projeto
- 5.Processo de obtenção do TCLE: ajustado

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

6. Justificativa de Dispensa do TCLE: NSA

7. Procedimentos efetivos para garantia do sigilo e confidencialidade: descritos de forma adequada

8. Proteção de participantes de pesquisa em situação de vulnerabilidade: NSA

9. Orçamento para realização da pesquisa: apresentados

10. Cronograma de Execução da pesquisa: apresentados

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Carta de encaminhamento do Projeto: Apresentada

2. Declaração de Compromisso do Pesquisador responsável: apresentado

3. Folha de Rosto: Apresentada

4. Termo de Anuência ou Coparticipação: Apresentado

5. Projeto Brochura: apresentado

6. Curriculum Lattes de todos os envolvidos na pesquisa: apresentados

7. TCLE (ou Termo de Assentimento) ou Dispensa dos mesmos: apresentado TCLE

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Os ajustes foram realizados em conformidade com o que foi expresso na
"Carta_de_Resposta_as_Pendências".

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Continuação do Parecer: 6.420.965

*** A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e de que os dados obtidos na mesma deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

Página 06 de

Cabe, ainda, ao pesquisador:

- a) desenvolver o projeto conforme delineado;
- b) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- c) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- d) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- e) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- f) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

*** Reiteramos os cuidados referentes a Pandemia (COVID-19), para que sejam obedecidas as orientações legais vigentes quanto a proteção do pesquisador e dos participantes de pesquisas).

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2164100.pdf	27/09/2023 13:05:39		Aceito

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

Outros	V4_Transcricao_Formulario_de_Coleta_de_Dados.pdf	27/09/2023 13:03:31	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	V4_Transcricao_Coleta_de_TCLE_Virtual.pdf	27/09/2023 12:58:42	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	V4_Carta_de_Resposta_as_Pendencias_2_Assinada.pdf	27/09/2023 12:56:42	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	V4_Dispenza_TCLE_Combinado.pdf	27/09/2023 11:43:41	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	V4_TCLE.pdf	27/09/2023 11:40:41	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	V4_Projeto_Brochura_Anexos.pdf	27/09/2023 11:40:26	Adriana de Jesus Benevides de	Aceito

Página 07 de

Investigador	V4_Projeto_Brochura_Anexos.pdf	27/09/2023 11:40:26	Almeida Guimarães	Aceito
Outros	V3_Carta_de_Resposta_as_Pendencias_1_Assinado.pdf	02/08/2023 21:02:58	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	Curriculo_do_Coorientador_Tiago.pdf	21/07/2023 21:23:38	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	Curriculo_do_Pesquisador_Camilly.pdf	21/07/2023 21:23:20	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	Curriculo_do_Pesquisador_Beatriz.pdf	21/07/2023 21:23:08	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	Curriculo_do_Pesquisador_Gabriel.pdf	21/07/2023 21:22:56	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Continuação do Parecer: 6.420.965

Outros	Curriculo_do_Pesquisador_Levi.pdf	21/07/2023 21:22:47	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	Curriculo_do_Pesquisador_Vinicius.pdf	21/07/2023 21:21:59	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	Curriculo_do_Orientador_Adriana.pdf	21/07/2023 21:21:36	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	V3_Termo_de_Compromisso_do_Pesquisador_Assinado.pdf	21/07/2023 21:15:03	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Outros	V3_Carta_de_Encaminhamento_Assinado.pdf	16/07/2023 01:33:53	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Declaração de concordância	V3_Termo_de_Anuencia_da_Instituicao_Assinado.pdf	16/07/2023 01:31:37	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	V3_Folha_de_Rosto_Assinado.pdf	16/07/2023 01:28:11	Adriana de Jesus Benevides de Almeida Guimarães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Página 08 de

BRASILIA, 10 de Outubro de 2023

Endereço:	SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP		
Bairro:	ASA NORTE	CEP:	70.710-907
UF:	DF	Município:	BRASILIA
Telefone:	(61)2017-1145	E-mail:	cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

Página 09 de

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Continuação do Parecer: 6.420.965

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Predição do risco de morte, internações hospitalares e doença renal dialítica com Algoritmos de aprendizado de máquina em pacientes com doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca: Estudo MaLACAD HF - BHS 5 e Estudo Mach-PRiDE HF BHS 6

Pesquisador: Luiz Sérgio Fernandes de
Carvalho **Área Temática:**

Versão: 3

CAAE: 35543020.1.0000.8153

Instituição Proponente: INSTITUTO HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL - IHBDF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.263.940

Apresentação do Projeto:

As internações por condições sensíveis à atenção primária (PCSC) geram um desperdício anual de R\$ 20 bilhões para o sistema de saúde brasileiro. As PCSC são tipicamente causas evitáveis de hospitalização (como hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, pneumonia etc.), que podem ser prevenidas por avaliações imediatas ou regulares por médicos da atenção primária. Para eliminar esses custos, as estratégias de gestão da saúde da população se tornaram internacionalmente populares, promovendo a estratificação de riscos e a promoção intensiva da saúde em indivíduos de alto risco. Para que essa estratégia aconteça, é crucial que se possa prever riscos com precisão. O grande desafio na previsão de eventos clínicos é que os métodos tradicionais têm baixa precisão. Além disso, em países de baixa e média renda (LMICs) como o Brasil, uma infraestrutura de dados harmonizada não está disponível e as informações individuais dos pacientes, incluindo resultados clínicos, são escassas. A insuficiência cardíaca (IC) e as síndromes coronarianas agudas (SCA) impõem um grande ônus econômico às LMICs. Prever os indivíduos com alto risco de morte, hospitalizações e doença renal em estágio terminal (DRT) especificamente nesses grupos de pacientes é um grande passo para realizar ações preventivas intensivas. As ferramentas

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Continuação do Parecer: 6.420.965

disponíveis não foram projetadas para prever resultados mais fáceis, mas caros, como o desenvolvimento de ESRD. A DRT é definida arbitrariamente como a

Página 01 de

necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) por mais de 90 dias consecutivos. A principal etiologia da lesão renal aguda (LRA) na IC aguda é a síndrome cardiorrenal. Esse cenário é a marca registrada da interferência cardio-renal. Outras etiologias comuns da LRA em indivíduos com IC são desidratação, sepse, induzidas por medicamentos (bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, gliflozinas), cirurgia cardíaca e LRA induzida por contraste. Um episódio de LRA aumenta o risco de DRT. Paralelamente, o ACS aumenta criticamente o risco de IC, IRA e DRT. Uma multidão de insultos agudos, como necrose miocárdica, hipoperfusão sistêmica, congestão venosa, inflamação, radiocontraste no laboratório de cateterismo, etc., contribuem para danificar e prejudicar as funções cardíacas e renais. Portanto, dessa maneira, essas entidades estão todas interconectadas. Propomos construir e testar novos modelos preditivos que usam técnicas de aprendizado de máquina (ML) como estratégias-chave. Fornecer uma ferramenta on-line para prever riscos clínicos de morte, hospitalizações e DRT em indivíduos com IC internados em hospitais brasileiros.

Estudo de coorte retrospectivo e prospectivo, observacional, não controlado.

Examinaremos um conjunto de: (i) dois bancos de dados retrospectivos brasileiros de pacientes com IC (2.100 indivíduos); (ii) duas bases de dados brasileiras retrospectivas de pacientes com DAC (2.900 indivíduos); (iii) bases de dados prospectivas de 2 hospitais brasileiros (4.000 indivíduos). Resumidamente, usando conjuntos de dados retrospectivos, treinaremos os modelos independentemente, separando as amostras de treinamento e validação. Em seguida, testaremos a consistência das previsões no banco de dados em potencial. Antes de treinar os modelos, a equipe de pesquisa procurará cada indivíduo por telefonemas, atestados de óbito e registros eletrônicos de saúde (EHRs). Nos dados retrospectivos e prospectivos, a seleção dos pacientes seguirá os mesmos padrões. Os critérios de inclusão são: (i) IC independente da fração de ejeção reduzida ou preservada ou

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

da síndrome coronariana aguda admitida em um hospital; (ii) dados de 6 MaLACAD HF – BHS 5 and Mach-PRiDE HF – BHS 6 studies acompanhamento disponíveis ou acessíveis; (iii) idade > 18 anos; e critérios de exclusão: (i) pacientes em diálise por mais de 90 dias antes da inclusão do estudo; (ii) receptores de transplante renal; Focaremos nos seguintes dados: (i) dados clínicos de um registro de pacientes que receberam alta após uma hospitalização, (ii) Informações de custos de internações e procedimentos do Sistema Único de Saúde (SIH / SUS) e do Sistema de Gerenciamento de Procedimentos, Medicamentos e Tabelas OPM do SUS (SIGTAP). Os hospitais selecionados foram: Hospital de Clínicas da Unicamp

(Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil) e Hospital de Base do Distrito Federal (Brasília, DF, Brasil). Os dados dos hospitais incluem: informações sociodemográficas (idade, sexo, etnia, condições de vida, renda

Página 02 de

familiar, histórico médico da família), informações clínicas (data do atendimento, internação, dados laboratoriais, imagem), códigos de diagnóstico primário e secundário, códigos de procedimento, detalhes sobre medicamentos / tratamento usados durante o período de hospitalização, resultados evolutivos a longo prazo e intra-hospitalares. O período de alocação de dados é de janeiro de 2016 a janeiro de 2019. Para fins de comparação de tempo, o conjunto de dados será dividido em dois períodos: um período de ~ 2 anos (janeiro de 2016 a janeiro de 2018), que será usado para a previsão de custos individuais para o período subsequente de ~ 1 ano (fevereiro de 2018 a janeiro de 2019). Todo paciente é acompanhado por no mínimo 1 ano após a alta hospitalar.

Objetivo da Pesquisa:

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

Continuação do Parecer: 6.420.965

Objetivo Primário: Comparar um novo modelo preditivo de risco usando ML com algoritmos clínicos padrão para morte, hospitalização e desenvolvimento de DRT após a alta em pacientes hospitalizados por IC ou SCA. **Objetivo Secundário:** (i) Identificar pacientes com maior risco de custo durante o acompanhamento.(ii)

Identificar as principais causas de não recuperação da função renal após LRA em hospitalizações por IC e SCA.(iii) Identificar os custos que podem ser corrigidos no atendimento ambulatorial.(iv) Gerar uma ferramenta de previsão de risco on-line para morte, hospitalizações e desenvolvimento de DRT em indivíduos com IC e SCA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Vazamento de dados e identificação dos sujeitos da pesquisa. Para mitigar tais riscos, os dados serão criptografados desde a origem para garantir o anonimato e a desidentificação do participante. Além disso, o centro de pesquisa conta com toda a infraestrutura e recursos humanos para garantir a segurança dos dados e minimizar o risco de vazamentos ou perda. **Benefícios:** As análises propostas contribuirão para um diagnóstico mais preciso da saúde da população, permitindo identificar os indivíduos de maior risco à saúde e aqueles com maior chance de implicar em aumento de custos nos próximos anos. Essas estimativas são o principal elo para o fornecimento de informações úteis que podem impedir a carga de doenças, as perdas de produtividade e reduzir o custo dos cuidados. Este projeto também ajudará a estabelecer estratégias de governança em torno do uso de dados e resultados analíticos, além de operacionalizar análises e incorporar lições do mundo real. Por fim, um resultado importante a ser esperado é o lançamento de uma plataforma online pública disponível para avaliação de risco de

Página 03 de

morte, hospitalizações e DRT em indivíduos com IC ou SCA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

Termos de apresentação obrigatória: folha de rosto com todas as assinaturas, termo anuência / coparticipação institucional com todas as assinaturas, termo de compromisso e confidencialidade com as assinaturas do (s) pesquisador (es), projeto de informações básicas, projeto brochura, cronograma com etapas de execução do estudo, orçamento, currículo lattes de todos os pesquisadores envolvidos, TCLE no modelo proposto pelo CEP/IGESDF.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências levantadas por esse CEP foram atendidas pelos pesquisadores:

- 1) Detalhar riscos e forma de minimizá-los - ATENDIDA;
- 2) Alterar o nome de "Instituto Hospital de Base do Distrito Federal" para "Hospital de Base" nos documentos apresentados - ATENDIDA;
- 3) Adequar linguagem do TCLE para os participantes, esclarecendo os termos técnicos como "diálise" -

ATENDIDA;

- 4) Alinhar as informações do PB e da brochura. Brochura não tem critérios de inclusão e exclusão, nem riscos e benefícios - ATENDIDA;
- 5) Afirma que "os bancos de dados prospectivos serão construídos com o acordo do lado institucional

(hospitais) e do lado do paciente, mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pacientes assinarão um acordo de consentimento informado e este estudo baseado em registro será avaliado por cada Comitê de Ética institucional". Não deixou claro se o mesmo irá ocorrer para o banco de dados retrospectivos e se for acreditado que o início da coleta não poderia ser em setembro pela

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br

falta de tempo - ATENDIDA;

6) Incluir lista com os centros participantes e pesquisadores responsáveis - retirar do desenho do PB página2 os centros que não irão participar da pesquisa - ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (CEP/IGESDF), de acordo com as atribuições definidas pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) na resolução do 466/2012 e na norma operacional 001/2013, em reunião realizada no dia 03/09/2019, deliberou pela “APROVAÇÃO” do presente protocolo de pesquisa.

O pesquisador deve seguir o disposto no item recomendações e demais aspectos éticos vigentes, emitindo relatórios parciais semestrais e final sucinto quando da conclusão do projeto, por meio de notificação, via Plataforma Brasil. Além disso, deve seguir o protocolo como apresentado e aprovado.

Qualquer alteração que seja feita, inclusive se houver necessidade de interrupção da pesquisa, também deve ser imediatamente comunicada ao CEP/IGESDF, via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1499897.pdf	24/08/2020 18:05:50		Aceito
Outros	CV_Andrei_Sposito.pdf	24/08/2020 18:04:37	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Outros	Lattes_Luiz_Sergio_Carvalho.pdf	24/08/2020 18:03:36	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	2_Modelo_Estruturado_de_Projeto_de_Pesquisa_V3.pdf	24/08/2020 17:57:18	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

Investigador				
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4230873.pdf	24/08/2020 17:55:54	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Outros	CV_Ana_Claudia_Nogueira.pdf	24/08/2020 17:55:27	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Outros	11_Dispenza_de_TCLE_v2.pdf	24/08/2020	Luiz Sérgio	Aceito

Página 05 de

Outros	11_Dispenza_de_TCLE_v2.pdf	17:54:45	Fernandes de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	8_TCLE_responsavel_V2.pdf	24/08/2020 17:54:01	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	6_TCLE_V3.pdf	24/08/2020 17:53:47	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_CEP.pdf	16/08/2020 10:26:27	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Cronograma	9_Cronograma_V2.pdf	16/08/2020 10:01:35	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Declaração de concordância	Termo_de_coparticipacao.pdf	01/07/2020 11:13:08	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_Termo_de_compromisso_e_confidencialidade.pdf	01/07/2020 11:12:20	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Declaração de Instituição e	Termo_de_Anuencia.pdf	01/07/2020 11:11:09	Luiz Sérgio Fernandes de	Aceito

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE - FEPECS/SES/DF



Continuação do Parecer: 6.420.965

Infraestrutura			Carvalho	
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/07/2020 11:10:52	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_conselho_cientifi co.pdf	01/07/2020 11:08:12	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito
Orçamento	10_Orcamento.pdf	01/07/2020 11:07:08	Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Página 06 de

BRASILIA, 08 de Setembro de 2020

Assinado por:
Juliana Frossard Ribeiro Mendes
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br