

Sacubitril/valsartana no tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em crianças e adolescentes

Sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in children and adolescents

Sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en niños y adolescentes

Vítor Avelar Silvestre¹, Ana Flávia Amaral Duriguetto¹, Anna Cláudia Lazo¹, Daniela Virgínia Rios Dias de Medeiros¹, Lara Silva Souza¹, Linda Amanda Almeida Lino Campos¹, Pamela Andrea Alves Durães¹, Roberta Dumont Paiva Lopes¹, Vanessa Leite Andrade¹, Luzicléia Janice de Andrade Reis^{2,3,4,5,6}.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica dos principais tratamentos farmacológicos na área pediátrica, focando na classe dos Inibidores de Neprililina e receptores de angiotensina, de modo a ampliar o conhecimento científico sobre o tema. **Revisão Bibliográfica:** O uso do Sacubitril/Valsartana na Insuficiência Cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida é considerado um grande avanço no tratamento de adultos por reduzir hospitalização, mortalidade geral e cardiovascular e morte súbita em comparação com a terapia padrão. Em contrapartida, seu uso na classe pediátrica ainda é restrito devido à existência de poucos estudos randomizados a respeito, sendo a indicação até o presente momento individualizada e multidisciplinar, compartilhada com os familiares. **Considerações finais:** Espera-se que com a determinação atual do *Food and Drug Administration (FDA)*, essa medicação possa ser mais utilizada em crianças e adolescentes, trazendo redução de morbimortalidade e melhora da qualidade de vida nessa população.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca sistólica, Saúde da criança, Valsartana, Fator natriurético atrial

ABSTRACT

Objective: To carry out a literature review of the main pharmacological treatments in the pediatric area, focusing on the class of Neprilil Inhibitors and angiotensin receptors, in order to expand scientific knowledge on the subject. **Bibliographic review:** The use of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure (HF) with reduced ejection fraction is considered a major advance in the treatment of adults as it reduces hospitalization, general and cardiovascular mortality and sudden death compared to standard therapy. On the other hand, its use in the pediatric class is still restricted due to the existence of few randomized studies on the subject, and the indication so far is individualized and multidisciplinary, shared with family members. **Final considerations:** It is expected that with the current determination of the Food and Drug Administration (FDA), this medication can be more used in children and adolescents, bringing a reduction in morbidity and mortality and an improvement in the quality of life in this population.

Keywords: Heart failure, Child health, Valsartan, Atrial natriuretic factor.

¹Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Betim - MG.

²Santa Casa de Belo Horizonte – MG, Belo Horizonte - MG.

³Instrutora do *Pediatric Advanced Life Support (PALS)* pela Sociedade Mineira de Terapia Intensiva de Minas Gerais. Belo Horizonte - MG.

⁴Hospital Unimed, Belo Horizonte - MG.

⁵Instituto Orizonti, Belo Horizonte - MG.

⁶Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte – MG.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica de los principales tratamientos farmacológicos en el área pediátrica, enfocándonos en la clase de Inhibidores de Neprililina y receptores de angiotensina, con el fin de ampliar el conocimiento científico sobre el tema. **Revisión bibliográfica:** El uso de Sacubitril-Valsartan en Insuficiencia Cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida se considera un gran avance en el tratamiento de adultos, ya que reduce la hospitalización, la mortalidad general y cardiovascular y la muerte súbita en comparación con la terapia estándar. Por otro lado, su uso en el ámbito pediátrico aún está restringido por la existencia de pocos estudios aleatorizados al respecto, y la indicación hasta el momento es individualizada y multidisciplinar, compartida con los familiares. **Consideraciones finales:** Se espera que con la determinación actual del *Food and Drug Administration* (FDA), este medicamento pueda ser más utilizado en niños y adolescentes, trayendo consigo una reducción de la morbimortalidad y una mejora en la calidad de vida de esta población.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Salud infantil, Valsartán, Factor natriurético atrial.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) pediátrica é definida como uma síndrome clínica e fisiopatológica progressiva causada por anormalidades cardiovasculares e não cardiovasculares. Resulta em sinais e sintomas característicos como edema, dispneia, atraso no crescimento, dificuldade de ganho de peso, intolerância ao exercício físico, doenças respiratórias de repetição, acompanhada por desarranjos circulatórios, neuro-hormonais e moleculares. Em lactentes, os sinais e sintomas mais comuns são a taquicardia, taquipnéia, cansaço nas mamadas, suor, irritabilidade e cianose de lábios e extremidades. Já em adolescentes, os sintomas costumam se assemelhar aos adultos, como fadiga, dispneia, taquipneia e intolerância ao exercício. Por vezes, podem estar presentes dor abdominal, oligúria e edema de membros inferiores (HSU DT e PEARSON GD, 2009).

As etiologias da insuficiência cardíaca pediátrica são diversas, o que inclui cardiomiopatias, arritmias e doenças cardíacas adquiridas, como cardiomiopatia induzida por quimioterapia e miocardite. As etiologias da IC pediátrica são variáveis de acordo com a faixa etária. Ao nascer, a maioria dos casos se deve a cardiomiopatias fetais, levando a sobrecarga pressórica e volumétrica na presença ou não de cianose ou a distúrbios sistêmicos, como sepse ou hipocalcemia.

Na primeira semana de vida, o principal representante dentre as possíveis causas é o fechamento do canal arterial nos recém-nascidos que dependem de sua abertura para manutenção da circulação sistêmica, como é o caso de bebês portadores de estenose aórtica ou coarctação de aorta. Já no primeiro mês, a insuficiência se deve, principalmente, a condições que cursam com shunt direita-esquerda, como defeitos no septo ventricular e persistência no canal arterial. Por fim, na adolescência, a insuficiência cardíaca tem sua origem nas cardiomiopatias ou nas miocardiopatias, como a febre reumática e Kawasaki, preferencialmente (HSU DT e PEARSON GD, 2009).

Embora o número de crianças acometidas com insuficiência cardíaca seja menor quando comparado à população adulta, sendo a principal causa representada nos adultos pela isquemia do miocárdio, o quadro pode ser considerado uma questão de saúde pública. O impacto socioeconômico da insuficiência cardíaca pediátrica é refletido nos altos custos de intervenções cirúrgicas, hospitalizações frequentes para compensação do quadro clínico, utilização de cateteres, bem como no desgaste da estrutura familiar que afeta negativamente a produtividade econômica dos pais (NAKANO SJ, et al., 2019).

A apresentação da insuficiência cardíaca difere entre a população adulta e pediátrica. Na tentativa de uma maior compreensão desse quadro em crianças e adolescentes, alguns estudos têm indicado o uso de biomarcadores como preditores de progressão e gravidade da doença. Abordagens utilizando painéis de multi-biomarcadores tem se difundido na estratificação de risco na insuficiência cardíaca. Esses parâmetros têm particular importância uma vez que, os sintomas e anormalidades ecocardiográficas podem desaparecer em muitas crianças com cardiomiopatia ao longo de meses a anos após a apresentação inicial da doença, o que pode mascarar a gravidade do quadro. Vale ressaltar que os achados apontam para uma taxa de cerca

de 40% de mortalidade ou transplante cardíaco em crianças que apresentam cardiomiopatia sintomática em até 2 anos após o início do quadro (WILKINSON JD, et al., 2010; EVERITT MD, et al., 2019).

Além disso, estudos indicam distintos mecanismos moleculares na insuficiência cardíaca adulta e pediátrica. Crianças com cardiomiopatia dilatada apresentam alterações nos receptores β adrenérgicos β 1 e β 2, enquanto em adultos na mesma condição, apenas os receptores β 1 se alteram. Além disso, o padrão de fosforilação, bem como o perfil de expressão gênica de algumas enzimas também são específicos na insuficiência cardíaca infantil. As particularidades da faixa etária pediátrica dificultam a aplicação direta dos resultados obtidos nos adultos em crianças e adolescentes, o que aponta para a necessidade de desenvolvimento de estratégias terapêuticas que considerem as particularidades do quadro na população pediátrica (PATEL MD, 2017; MIYAMOTO SD, et al., 2014; NAKANO SJ, et al., 2017).

Até o presente momento, a maioria dos estudos se refere à fase adulta, o que faz com que os resultados das pesquisas em adultos sejam comumente usados como base para tratamentos farmacológicos pediátricos. Apesar da precariedade de dados de estudos prospectivos e randomizados em crianças e adolescentes, as bases do tratamento farmacológico nessa população incluem em geral a combinação de inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, diuréticos, digitálicos, agentes bloqueadores da aldosterona e anticoagulantes (DAS BB, et al., 2018).

Nesse contexto, o uso do Sacubitril/Valsartana tem se mostrado promissor na população adulta, a partir do lançamento do estudo PARADIGM-HF, o qual compara seu uso com o de Enalapril em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. O Sacubitril/Valsartana surge como uma nova medicação, alternativa importante no tratamento da insuficiência cardíaca, atuando tanto na inibição dos receptores da angiotensina, como na inibição da neprilisina (MARQUES DA SILVA P e AGUIAR C, 2017; COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2022).

Na população pediátrica, por sua vez, o uso da medicação vem sendo estudada por meio do estudo clínico PANORAMA - HF, NCT, que avalia a tolerabilidade e as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento em pacientes na faixa etária entre um mês e dezoito anos, e em seguida, avaliará, de forma comparativa sua eficácia e segurança em oposição a pacientes em uso de Enalapril (U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2022).

Desse modo, o uso do Sacubitril/Valsartana surge como uma nova perspectiva no tratamento da insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida e seu uso na população pediátrica tem ocorrido a partir da análise de seus mecanismos de ação, além de correlações do seu efeito na população adulta (DAS BB, 2018).

Sendo assim, este estudo objetivou averiguar a eficácia do uso da combinação sacubitril/valsartana no controle da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em crianças e adolescentes, uma vez que a estratégia de tratamento da insuficiência cardíaca nessa população é baseada na eficácia demonstrada em estudos referentes a esse quadro em adultos e em diretrizes de consenso. Ressalta-se ainda, a importância do desenvolvimento de estudos próprios da população pediátrica, visando uma melhor avaliação da segurança e o manejo adequado. Ainda cabe ser questionado o uso da medicação em pacientes com fração de ejeção preservada.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Insuficiência Cardíaca (IC), atualmente, afeta cerca de 1 a 2% da população adulta. Sendo a principal causa de hospitalização no Brasil entre 2004 e 2014 com uma taxa de mortalidade de 50% em 5 anos (NUNES LC, et al., 2022).

Já entre as crianças a incidência de Insuficiência Cardíaca relatada é de 0,97 a 7,4 por 100.000 e a ocorrência de hospitalizações nos Estados Unidos é de 11 mil a 14 mil por ano. Todavia, a incidência global e prevalência verdadeira de Insuficiência Cardíaca em crianças é difícil de contabilizar em razão da falta de definição de um padrão usado para a patologia. Além disso, a estimativa do número de crianças com Insuficiência Cardíaca crônica é dificultada pela natureza diversificada de etiologias que podem desencadear a doença (BRITO MM, 2021).

Tendo em vista a gravidade da Insuficiência Cardíaca (IC) e sua alta taxa de mortalidade, se faz necessário a ampliação da terapêutica farmacológica para essa patologia. Isso se torna ainda mais evidente na população infantil, já que há uma certa escassez de medicamentos específicos para crianças portadoras de cardiopatias (AZEKA E, et al., 2018). Sendo assim, o objetivo desse estudo foi buscar a entender e revisar os principais tratamentos farmacológicos para a Insuficiência Cardíaca em crianças, tendo como foco a classe dos Inibidores de Neprililina e receptores de angiotensina, de modo a ampliar o conhecimento científico sobre o tema.

Essa busca e o desenvolvimento de dados específicos para crianças é de grande importância, levando em consideração o fato de que, embora existam semelhanças com o manejo da Insuficiência Cardíaca em adultos, ainda há uma carência de diretrizes e ensaios clínicos randomizados sobre essa cardiopatia em na população infantil (BRITO MM, 2021). Conseqüentemente, essa defasagem acaba por impedir o avanço de novas terapias (NUNES LC, et al., 2022).

Uso do Sacubitril/Valsartana em crianças e adolescentes

O complexo valsartana + sacubitril foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em 2015, para tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida em adultos. Trata-se de uma combinação entre um bloqueador de receptor de aldosterona (BRA) com um inibidor de neprililina, uma enzima que degrada os peptídeos natriuréticos, e outros vasoativos. Assim, dois componentes da insuficiência cardíaca são abordados com a utilização dessa droga, são eles: a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueada pelo valsartana, e a diminuição do efeito dos peptídeos natriuréticos, sendo potencializado pelo inibidor de neprililina (HUBERS SA e BROWN NJ, 2016).

A neprililina se encontra aumentado na insuficiência cardíaca, acelerando, dessa forma, a degradação desses peptídeos. Sendo assim, a inibição da neprililina acaba potencializando a ação dos peptídeos, principalmente do peptídeo natriurético atrial, da bradicinina e da adrenomedulina. Proteínas essas que atuam sobre a vasodilatação, a inibição da fibrose miocárdica e que possuem uma ação anti-hipertrofica, reduzindo, desse modo, os efeitos nocivos para o coração da aldosterona, angiotensina e endotelina. Além disso, é plausível que ao inibir a neprililina obtemos mais benefícios como a redução do estresse da parede ventricular, a atenuação da remodelação ventricular progressiva e a melhora da hemodinâmica em geral. Já a valsartana inibe a atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ao impedir que a angiotensina II se ligue ao seu receptor seletivamente, ela também impede a liberação de aldosterona dependente de angiotensina II. Ao fazer isso, o fármaco auxilia na redução da frequência cardíaca, pressão arterial, fibrose cardíaca, inflamação por estresse oxidativo e morte celular das fibras cardíacas (DAS BB, et al., 2018; EADIE AL et al., 2021).

Anteriormente, o pilar do tratamento da insuficiência cardíaca era o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA). A escolha dessa classe de medicamento, por exemplo, se deveu às observações de que, em adultos, ela prevenia o remodelamento cardíaco, aumentava o débito e diminuía a taxa de hospitalizações e de mortalidade. Todavia, durante um estudo controlado randomizado contra enalapril, chegaram a conclusão de que mesmo obtendo resultados que sugerem um benefício do inibidor da enzima conversora de angiotensina combinado com a neprililina omapatrilato, houve uma taxa de angioedema grave muito maior no grupo que usou omapatrilato (HUBERS SA e BROWN NJ, 2016; ARYA A, et al., 2020).

Isso porque, ambos o inibidor da enzima conversora de angiotensina e a neprililina degradam a bradicinina e além disso, o omapatrilato também atua em seu catabolismo já que inibe a aminopeptidase a qual quebra a bradicinina. Com isso, esse medicamento foi descontinuado e a combinação de um bloqueador do receptor de angiotensina (valsartana) e assim foi sugerido um inibidor de neprililina. Foi decidido então que o uso de sacubitril que, diferentemente do omapatrilato, não inibe a aminopeptidase seria mais seguro para combinar com valsartana, tendo mais sucesso farmacológico. Objetivando assim, a inibição da neprililina simultaneamente ao bloqueio dos efeitos adversos do sistema-renina-angiotensina-aldosterona e a redução da potencialização da bradicinina (HUBERS SA e BROWN NJ, 2016; ARYA A, et al., 2020).

É importante ter em mente que a insuficiência cardíaca se apresenta de uma forma diferente quando se comparam adultos com crianças e adolescentes. Assim, os resultados de estudos realizados com essas

populações para avaliação dessa comorbidade acabam por também diferir. Entretanto, com as limitações encontradas nas pesquisas e as adversidades na condução de ensaios na população pediátrica, o tratamento de insuficiência cardíaca se torna um desafio ainda maior nesse grupo etário. Dentre os principais obstáculos, que se tornam mais proeminentes nos ensaios clínicos prospectivos, citam-se: amostras pequenas, custos elevados, taxas lentas de recrutamento e desfechos desafiadores. Dessa forma, os resultados dos estudos de insuficiência cardíaca em adultos são comumente usados como base para tratamentos farmacológicos pediátricos. Todavia, as diferenças relacionadas a fatores de desenvolvimento, variação da idade desde o nascimento à fase da adolescência, diferenças na etiologia e progressão da doença e de fatores genéticos, dificulta a aplicação dos dados de adultos às crianças e adolescentes (PATEL MD, et al., 2017).

Atualmente, os medicamentos mais utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca são principalmente os diuréticos, digitálicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Em relação aos diuréticos, são amplamente utilizados os diuréticos de alça, como a furosemida. É uma excelente opção para os pacientes descompensados, pois gera um alívio na congestão por meio do estímulo à diurese e alívio da sobrecarga volêmica. Outra opção disponível para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida são os digitálicos, como a digoxina, que atua aumentando a contratilidade cardíaca, realizando um efeito inotrópico positivo. Ambos os medicamentos reduzem as hospitalizações, mas tanto a digoxina como os diuréticos, não alteram a mortalidade, não aumentando, portanto, a sobrevida dos pacientes (ROHDE LEP, et al., 2018).

O uso dos betabloqueadores, tais como carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol são amplamente utilizados nos adultos e são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento da insuficiência cardíaca. Especificamente em crianças, o uso do carvedilol mostrou propriedades adicionais envolvendo mecanismos celulares de regulação do cálcio no acoplamento da excitação e contração relacionados aos receptores beta-adrenérgicos, melhorando com o seu uso a fração de ejeção ventricular, diminuem a frequência dos batimentos cardíacos, tolerância à exercícios físicos e reduz hospitalizações (AZEKA E, et al., 2018).

Entretanto, crianças com doença progressiva e manifestações sintomatológicas graves e persistentes de insuficiência cardíaca são candidatas para transplante cardíaco, se disponível. É notório que a mortalidade na lista de espera (10%) é menor que a taxa de transplante (63%), e que aproximadamente 600 crianças são transplantadas anualmente no mundo todo, todavia, não há registros que confirmam quantas crianças das quais não estão listadas ou não tem acesso à serviços que fornecem esses transplantes, morrem de insuficiência cardíaca por ano (ALMOND CSD, et al., 2009; DAS BB, et al., 2018).

No entanto, o transplante de coração faz parte da propedêutica como o último recurso a ser utilizado, sendo indicado, principalmente, para o estágio D de insuficiência cardíaca, segundo classificação *New York Heart Association* (NYHA), no qual o paciente tem sintomas persistentes mesmo em repouso, podendo necessitar de infusão contínua de drogas vasoativas e/ou ventilação mecânica e/ou suporte circulatório mecânico. Outra indicação de transplante é a presença de arritmias graves que não podem ser tratadas com desfibriladores e medicamentos. Entretanto, devido a baixa disponibilidade de órgãos doados e difícil manejo e morbimortalidade associada, tem sido reservado para a última opção de tratamento. Em vista disso, foi observada a necessidade de um tratamento que seja prontamente disponível, de fácil administração, seguro, acessível e que impeça a progressão da insuficiência cardíaca indefinidamente (ALMOND CSD, et al., 2009; DAS BB, et al., 2018).

O manejo clínico da insuficiência cardíaca pediátrica crônica visa manter a estabilidade, impedir a progressão da doença, proporcionar um crescimento somático adequado e um desenvolvimento ideal. Assim sendo, é possível que a combinação de Sacubitril e Valsartana atenda alguns desses critérios de acordo com estudos recentemente realizados. A aprovação da FDA dessa combinação na população pediátrica abriu a possibilidade de emprego de uma nova classe medicamentosa para tratamento de insuficiência cardíaca comprovadamente benéfica na população infantil (DAS BB, et al., 2018). Como tentativa de comparar as drogas utilizadas em adultos nas crianças, um estudo solicitado pela FDA, analisou os efeitos do carvedilol em crianças e adolescentes com insuficiência cardíaca no ano de 2007. Foi constatado que não houve diferenças sintomatológicas nos pacientes tratados com carvedilol (um β -bloqueador e alfa-bloqueador não seletivo), comparado com placebo. Não foi atingido um desfecho de melhora da insuficiência cardíaca e

redução da mortalidade em pacientes de 18 meses a 14 anos, apesar da droga mostrar-se benéfica na população adulta (JHUND PS e MCMURRAY JJ, 2016; SHADDY R., et al., 2007).

Após este estudo, foi realizado o primeiro ensaio com o objetivo de avaliar a resposta das crianças com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ao Sacubitril/Valsartana. O PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril–Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-pro peptídeo natriurético tipo B (BNP) in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode*) foi um estudo controlado randomizado, prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, de 12 semanas, que incluiu 882 pacientes planejados em mais de 100 locais participantes nos Estados Unidos, menores de 18 anos e estabilizados a partir de um ensaio de episódio de insuficiência cardíaca aguda, em que a análise exploratória constatou que pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida aleatoriamente escolhidos para Sacubitril e Valsartana tinham risco 46% menor de eventos clínicos graves ao longo de 8 semanas de acompanhamento se comparados com inibidor da enzima conversora de angiotensina (VELAZQUEZ EJ, et al., 2018).

Outra pesquisa, a PARADIGM - HF (*Prospective Comparison of Angiotensin II Receptor Blocker Nephilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor [ACEI] to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure [HF]*), um estudo randomizado de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida crônica, averiguou que o tratamento com Sacubitril e Valsartana reduziu as internações e mortalidade por insuficiência cardíaca em crianças em 20% e a mortalidade por todas as causas em detrimento do uso com inibidor da enzima conversora de angiotensina em 16%. Em 2019 a FDA aprovou o uso de sacubitril/valsartana para pacientes da população pediátrica com insuficiência cardíaca sintomática com disfunção sistólica sistêmica do ventrículo esquerdo com 1 ano de idade ou mais (KRUM H, 2015; VELAZQUEZ EJ, 2018).

Essa decisão se baseou no estudo PANORAMA-HF, o qual analisou 110 indivíduos comparando os níveis de NT-pro peptídeo natriurético tipo B no início do estudo e 12 semanas após. Com base nos dados, a FDA constatou reduções significativas desse peptídeo quando se comparou ao Enalapril, um clássico inibidor de enzima cardioversor de angiotensina, com Sacubitril/Valsartana, um inibidor da neprilisina e dos receptores de angiotensina. Tais alterações foram paralelas aos que foram constatados no estudo PARADIGMA-HF e, desse modo, foram considerados dados consonantes para inferir que Sacubitril e Valsartana inclusive poderia ser aprovado para uso em crianças maiores ou iguais a 1 ano de idade. Sobretudo, a dosagem para crianças mais novas ainda estão sendo avaliadas (SHADDY R, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se a fundamental necessidade de conhecimento acerca de tratamentos específicos de acordo com cada faixa etária considerando as suas particularidades para que, a partir disso, o profissional possa atuar de maneira singular, a fim de tentar reduzir, de forma efetiva, a morbimortalidade entre os pacientes com insuficiência cardíaca. A aprovação da *Food and Drug Administration* pelo uso de Sacubitril/Valsartana para crianças e adolescentes com insuficiência cardíaca sintomática com disfunção sistólica sistêmica do ventrículo esquerdo com 1 ano de idade ou mais, mostra-se de suma importância, diante das evidências descritas em estudos como PARADIGM-HF, que apresentaram benefício do uso desse medicamento quando comparado ao Enalapril, que é considerado tratamento de primeira escolha em adultos com a condição. Espera-se, portanto, que com o uso do sacubitril/valsartana seja possível reduzir a progressão da insuficiência cardíaca, o número de internações e a mortalidade pediátrica. Por fim, apesar da existência de estudos que se mostram promissores, é preciso que sejam realizadas mais pesquisas para analisar seus efeitos a longo prazo que busquem amostras maiores de pacientes e com melhores desfechos clínicos, além de estabelecer, com maior precisão, a dosagem ideal para crianças menores de um ano de idade, a qual ainda é inconclusiva.

REFERÊNCIAS

1. ALMOND CSD, et al. Waiting list mortality among children listed for heart transplantation in children in the United States, 2009; 5: 717–727.

2. ARYA A, et al. Angiotensin Receptor and Neprylisin Inhibitor: A new drug in pediatric cardiologist's armamentarium. *Ann Pediatr Cardiol*, 2020; 13(4): 334-336.
3. AZEKA E, et al. Insuficiência cardíaca congestiva em crianças: do tratamento farmacológico ao transplante cardíaco. *Rev Med (São Paulo)*, 2008; 87(2): 99-104.
4. BRITO MM. Insuficiência cardíaca na criança. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Leone C, Cabral AS, organizadores. Programa de Atualização em Terapêutica Pediátrica: Ciclo 8. Porto Alegre: Artmed Panamericana; Sistema de Educação Continuada a Distância, 2021; 2: 11-47
5. COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*, 2018; 111(3): 436-539.
6. DAS BB, et al. Sacubitril/Valsartan: potential treatment for paediatric heart failure. *Cardiology in the Young*, 2018; 28: 1077-1081
7. EVERITT MD, et al; Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators. Cardiac Biomarkers in Pediatric Cardiomyopathy: Study Design and Recruitment Results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Prog Pediatr Cardiol.*, 2019; 53: 1-10.
8. HSU DT, PEARSON GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail*, 2009; 2: 63–70.
9. HUBERS SA e BROWN NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Neprilysin Inhibition, 2016; 133(11): 1115-1124.
10. JHUND PS e MCMURRAY JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*, 2016; 102(17): 1342-1347.
11. KRUM H. Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF): paragon of a study or further investigation paramount? *Circulation*, 2015; 131(1): 11-2.
12. MARQUES DA SILVA P e AGUIAR C. Sacubitril/valsartan: um importante avanço no puzzle terapêutico da insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol*, 2017; 36: 655-668.
13. MIYAMOTO SD, et al. Beta-adrenergic adaptation in pediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2014; 35: 33–41.
14. NAKANO SJ, et al. Pediatric Heart Failure: An Evolving Public Health Concern. *J Pediatr*, 2020; 218: 217-221.
15. NAKANO SJ, et al. Cardiac adenylyl cyclase and phosphodiesterase expression profiles vary by age, disease, and chronic phosphodiesterase inhibitor treatment. *J Card Fail*, 2017; 23: 72–80.
16. NUNES LC, et al. Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 2022; 10: e10336.
17. PATEL MD, et al. Pediatric and adult dilated cardiomyopathy represent distinct pathological entities. *JCI Insight*, 2017; 20(2): 94382.
18. SHADDY R, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial *JAMA*, 2007; 298(10): 1171-1179.
19. SHADDY R, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study). *Am Heart J.*, 2017; 193: 23-34.
20. U.S NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Clinicaltrials.gov [internet]. Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696 Followed by a 52-week Study of LCZ696 Compared With Enalapril in Pediatric Patients With Heart Failure, 2016.
21. VELAZQUEZ EJ, et al. Rationale and design of the com Parlson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J.*, 2018; 198: 145-151.
22. WILKINSON JD, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin.*, 2010; 6(4): 401-13.
23. ROHDE LEP, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2018; 111(3): 436-539.