



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

Darlos Kelvin de Azevedo
Luís Cláudio Izidio Costa Júnior

**Análise comparativa da piora da função renal decorrente do uso de sacubitril
valsartana ou enalapril para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração
de ejeção reduzida: uma revisão sistemática**

Araranguá

2026

Darlos Kelvin de Azevedo
Luís Cláudio Izidio Costa Júnior

**Análise comparativa da piora da função renal decorrente do uso de sacubitril
valsartana ou enalapril para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração
de ejeção reduzida: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao
Curso de Graduação em Medicina do Centro de
Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito parcial
para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Christine Zomer Dal Molin, MSc.

Araranguá
2026

Ficha catalográfica para trabalhos acadêmicos
[Elemento obrigatório.]

[Insira neste espaço a ficha catalográfica para
trabalhos acadêmicos.]

[A ficha é elaborada pelo(a) autor(a) no seguinte link:
<http://portalbu.ufsc.br/ficha>]

Darlos Kelvin de Azevedo
Luís Cláudio Izidio Costa Júnior

**Análise comparativa da piora da função renal decorrente do uso de sacubitril
valsartana ou enalapril para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração
de ejeção reduzida: uma revisão sistemática**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de
Bacharel em Medicina e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em
Medicina.

Araranguá, 8 de junho de 2026.

Insira neste espaço
a assinatura

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Insira neste espaço
a assinatura

Prof^a. Christine Zomer Dal Molin, MSc.
Orientadora

Insira neste espaço
a assinatura

Prof. Murilo Zomer Frasson
Universidade Federal de Santa Catarina

Insira neste espaço
a assinatura

Prof. Paulo Roberto Ramos Alves

Universidade Federal de Santa Catarina

Araranguá, 2026.

AGRADECIMENTOS

Por Darlos

Agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e determinação ao longo desta caminhada. À minha família, pelo amor, apoio e incentivo incondicional em todos os momentos, sendo meu alicerce durante toda essa trajetória. Aos meus amigos, pela parceria, companheirismo e por estarem sempre dispostos a me ajudar nas dúvidas e desafios encontrados ao longo deste trabalho. À minha companheira, pelo carinho, paciência, compreensão e por permanecer ao meu lado, oferecendo apoio nos momentos difíceis e celebrando comigo cada conquista desta importante etapa.

À minha orientadora, Christine Zomer Dal Molin, pela dedicação, orientação e confiança, fundamentais para a realização e concretização deste estudo.

Por Luís

Expresso minha gratidão a todas as pessoas que, por meio de alguma atitude, esforço, ensinamento ou orientação, por menores que pareçam ter sido, contribuíram para a minha caminhada pessoal e acadêmica até a realização deste trabalho. Afinal, toda influência recebida e experiência vivenciada propiciam o constante processo de construção e reforma que constitui a vida.

Agradeço especialmente à minha família, que empenhou incontáveis esforços, por gerações, para que hoje eu pudesse alcançar este objetivo. Sou grato a todos, desde meus bisavós, avós, tios e primos, até, principalmente, meus pais e minha irmã, pois hoje colho os frutos do zelo diário na criação de uma base sólida. Agradeço, também, a todos os mestres que, desde o início da minha jornada acadêmica, não se limitaram à pura transmissão de conhecimento, mas foram agentes facilitadores do processo de aprendizado, estimulando meu interesse pelo estudo e apreço pela área da saúde. Por fim, sou grato aos meus amigos e à minha companheira, que compartilham comigo os momentos de alegria e oferecem amparo nos momentos de exaustão inerentes à vida acadêmica.

A escrita deste Trabalho de Conclusão de Curso é acompanhada de um simbolismo ímpar, pois se trata do marco de encerramento de quatro anos de aprendizado teórico no curso de medicina, antecedendo a inserção completa na prática clínica nos próximos dois anos. Meu grande desejo, quanto à carreira médica que se inicia, é que esta seja sempre centrada na promoção do bem-estar do paciente, o que perpassa desde o respeito e a diligência no atendimento, até a dedicação nos estudos e a continuidade da especialização, pois um conhecimento enraizado sustenta a boa conduta clínica. Expresso minha gratidão à orientadora deste trabalho e aos membros da banca examinadora, cujos comentários e apontamentos certamente contribuirão para esse objetivo.

Louvo a Deus pela concessão de tamanha graça, a ponto de permitir que eu, mesmo indigno, possa viver, por meio da fé, uma vida de esperança na glória, pela graça redentora de Jesus Cristo.

“O bem-estar do paciente é a lei suprema”

- Cícero (adaptado de)

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) apresenta elevada prevalência e morbimortalidade global e nacional. Embora os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o enalapril, representem uma terapia consolidada, os inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA), representados pelo sacubitril-valsartana, surgem como alternativa para otimizar o prognóstico, levando a divergências nas diretrizes de sociedades médicas quanto à segurança renal a curto e a longo prazo. **Objetivo:** Analisar a relevância da preservação renal e o impacto na sobrevida decorrentes da substituição do enalapril por sacubitril-valsartana em pacientes com ICFEr. **Materiais e Métodos:** Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o checklist PRISMA e registrada prospectivamente no PROSPERO sob inscrição CRD420251146569. Realizou-se busca nas bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Web of Science por ensaios clínicos randomizados (ECRs) que comparassem o uso de sacubitril-valsartana ao de enalapril em adultos com ICFEr. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta RoB-2. **Resultados:** Foram incluídos 6 ECRs (ANSWER-HF, EVALUATE-HF, OUTSTEP-HF, PARADIGM-HF, PARALLEL-HF e PIONEER-HF). O estudo PARADIGM-HF (responsável por cerca de 80% da amostra total e maior tempo de seguimento) demonstrou redução estatisticamente significativa na mortalidade geral e cardiovascular, além de menor taxa de descontinuação por disfunção renal e hipercalcemia grave no grupo INRA. Nos demais ensaios de curto prazo, os desfechos clínicos e de segurança renal (piora da função renal, aumento de creatinina sérica e hipercalcemia) foram estatisticamente semelhantes entre os dois braços, incluindo os cenários de ausência de run-in (PIONEER-HF) e de seleção de subpopulações específicas (japoneses no PARALLEL-HF e cardiopatia chagásica no ANSWER-HF). Constatou-se heterogeneidade nos critérios de mensuração de disfunção renal entre os protocolos dos estudos incluídos. **Conclusão:** Foi demonstrada menor mortalidade geral e por causas cardiovasculares em pacientes tratados com sacubitril-valsartana em comparação ao enalapril. A incidência de efeitos adversos renais mostrou-se equivalente entre os grupos. Ensaios clínicos futuros com seguimentos mais longos e critérios de análise de função renal mais padronizados são necessários para otimizar o manejo clínico de pacientes com ICFEr.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Função renal; Enalapril; Sacubitril-valsartana; ICFEr

ABSTRACT

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) presents high prevalence and morbidity and mortality globally and nationally. Although angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), such as enalapril, represent a well-established therapy, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNIs), represented by sacubitril-valsartan, have emerged as an alternative to optimize prognosis. This has led to discrepancies among medical society guidelines regarding short and long-term renal safety.

Objective: To analyze the relevance of renal preservation and the impact on survival resulting from the substitution of enalapril with sacubitril-valsartan in patients with HFrEF. **Materials and Methods:** This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA checklist and prospectively registered in PROSPERO under registration number CRD420251146569. A search was performed in the MEDLINE, Embase, Cochrane Library, and Web of Science databases for randomized clinical trials (RCTs) comparing the use of sacubitril-valsartan to enalapril in adults with HFrEF. The risk of bias was assessed using the RoB-2 tool. **Results:** Six RCTs were included (ANSWER-HF, EVALUATE-HF, OUTSTEP-HF, PARADIGM-HF, PARALLEL-HF, and PIONEER-HF). The PARADIGM-HF trial (responsible for approximately 80% of the total sample and the longest follow-up period) demonstrated a statistically significant reduction in all-cause and cardiovascular mortality, as well as a lower rate of discontinuation due to renal dysfunction and severe hyperkalemia in the ARNI group. In the remaining short-term trials, clinical and renal safety outcomes (worsening of renal function, increased serum creatinine, and hyperkalemia) were statistically similar between both arms, including scenarios with no run-in period (PIONEER-HF) and the selection of specific subpopulations (Japanese patients in PARALLEL-HF and Chagasic cardiomyopathy in ANSWER-HF). Heterogeneity was observed in the criteria for measuring renal dysfunction across the protocols of the included studies. **Conclusion:** Lower all-cause and cardiovascular mortality was demonstrated in patients treated with sacubitril-valsartan compared to enalapril. The incidence of renal adverse effects was equivalent between the groups. Future clinical trials with longer follow-up periods and more standardized renal function analysis criteria are necessary to optimize the clinical management of patients with HFrEF.

Keywords: Heart failure; Renal function; Enalapril; Sacubitril-valsartan; HFrEF

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA para a triagem dos artigos	22
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais dos estudos incluídos.....	23
Tabela 2 – Desfechos dos estudos incluídos.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC – American College of Cardiology

AHA - American Heart Association

BRA - Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II

DRC - Doença Renal Crônica

FEVE - Fração de Ejeção Ventricular Esquerda

HR - Hazard Ratio

IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

IC - Insuficiência Cardíaca

ICFEi - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária

ICFEp - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFEr - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

INRA - Inibidores da Neprilisina e dos Receptores da Angiotensina

MRA - Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides

NYHA - New York Heart Association

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia

TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
2.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	19
2.2	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	19
2.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	20
2.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	20
3	RESULTADOS.....	21
4	DISCUSSÃO.....	27
5	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS.....	31
	ANEXO A - CHAVE DE BUSCA.....	33
	ANEXO B - RISCO DE VIÉS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica muito prevalente em nível global, dado que acomete mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo(1). Nos Estados Unidos, é estimado um crescimento de 25% na prevalência de IC até 2030(2), devido ao envelhecimento populacional; porém, a incidência parece ter se estabilizado ou diminuído, quando posta em proporção com o aumento da população idosa(1,3).

No Brasil, a insuficiência cardíaca também possui extrema relevância clínica. No período de 2019 a 2023, a IC foi responsável por mais de 900 mil internações, a maior taxa entre as doenças do aparelho circulatório(4). Apesar dos avanços terapêuticos, não houve melhora significativa nos resultados do tratamento agudo e crônico de IC nos últimos anos(5). A taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca se manteve constante no período entre 2014 e 2023, excetuando-se os anos de 2020 e 2021, nos quais o número de óbitos foi semelhante ao restante do período, a despeito do menor número de internações(5).

Diversas comorbidades se relacionam com a insuficiência cardíaca: hipertensão, doença arterial coronariana, fibrilação atrial e doença renal crônica exibem associação causal direta com a IC. Diabetes e obesidade estão relacionados a essas comorbidades, apesar de não serem causas diretas de insuficiência cardíaca (6,7). De modo contrário, a IC é forte fator de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica, sendo essas duas condições consideradas como parte da mesma entidade por alguns especialistas, em razão de ambas serem subsidiárias do espectro aterosclerótico(7).

O principal meio de classificação da insuficiência cardíaca é a medida da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)(5,6). Tal medida é útil como indicadora do nível de comprometimento causado pela IC, com base no volume de sangue debitado pelo ventrículo esquerdo. A medida da FEVE tem como fim identificar as possíveis etiologias e definir os melhores esquemas terapêuticos para a IC(6,5). De acordo com as diretrizes das principais sociedades de cardiologia, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é estabelecida por valores de FEVE $\leq 40\%$ (5,6,8). Nesse contexto, uma meta-análise robusta, publicada em 2011, evidenciou que o risco de óbito por causa cardiovascular, ou óbito por quaisquer causas, a curto e a longo prazo, em todas as faixas etárias, é maior em doentes com

ICFEr do que em pacientes com ICFEp ou ICFEi(9). Torna-se evidente, portanto, que é essencial que haja alta precisão na escolha terapêutica, especialmente quando a faixa de FEVE está reduzida(6).

Em relação ao tratamento farmacológico, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), em conformidade com as diretrizes americanas e europeias (5,6,8), preconiza, como terapia de primeira linha para a ICFEr (classe I), a prescrição de fármacos de uma das seguintes classes: (1) inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), (2) bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), (3) betabloqueadores, (4) antagonistas dos receptores mineralocorticoides, (5) inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRA). Além disso, há a recomendação do uso de diuréticos, nitrato e hidralazina para alívio sintomático(5,6,8).

O tratamento mais tradicional e consolidado para ICFEr é feito com base nos IECAs, classe representada pelo enalapril. Inúmeros ensaios clínicos têm comprovado a redução da mortalidade e da hospitalização com o uso de enalapril (10,11). Um efeito adverso bastante pronunciado dessa classe farmacológica (10 a 20% dos casos) é a tosse persistente e debilitante, situação na qual o paciente se favorece do uso de outras classes medicamentosas(5,6).

O uso do INRA, representado pelo LCZ696 (sacubitril-valsartana), para o tratamento de ICFEr, é preconizado pela SBC como substituição à terapia com IECA/BRA, quando esta não é resolutive em relação aos sintomas, ainda que em dose otimizada. No entanto, apesar de ser classe I, seu nível de evidência é B, devido à indefinição quanto à segurança a longo prazo e ao risco de deposição amiloide(5,12). A diretriz americana, contudo, recomenda que o tratamento inicial seja feito com INRA e, caso o uso deste não seja viável, um IECA deve ser prescrito(6). Essa decisão foi fortalecida, principalmente, pelos resultados do ensaio PARADIGM-HF (13), de 2014, que mostrou redução de mortes e hospitalizações em pacientes tratados com LCZ696 em comparação aos que receberam enalapril, além de redução do dano renal (5,13).

Como mencionado anteriormente, a etiopatogenia da insuficiência cardíaca guarda íntima relação com a doença renal crônica (DRC), pela forte conexão estabelecida entre sistema cardiovascular e rins(7). Os mecanismos encontrados para o tratamento de ICFEr envolvem alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueio da vasoconstrição pelo sistema nervoso e o uso de vasodilatadores. Portanto, todos os fármacos utilizados para o tratamento de ICFEr

apresentam algum grau de acometimento da função renal (5,6,8). Contudo, há alguns estudos que afirmam que, dentre as opções disponíveis, o LCZ696 causa menor prejuízo da função renal(13), enquanto outros concluem que não há diferença significativa entre o uso de sacubitril-valsartana e de enalapril(14).

Diante dessa divergência teórica, foi preciso mapear a literatura existente de maneira estruturada. Embora alguns estudos isolados demonstrem resultados promissores para uma das drogas em termos de proteção glomerular, a falta de consistência nos dados ainda impede um consenso. Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar a relevância da preservação renal e as possíveis mudanças prognósticas obtidas com a substituição do enalapril por sacubitril-valsartana. Para isso, esta síntese das evidências almeja auxiliar a identificar com clareza as lacunas no conhecimento atual e a fundamentar a justificativa deste estudo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi organizada em observância ao checklist PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) e ao Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. O estudo foi prospectivamente registrado na plataforma PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) sob o protocolo CRD420251146569.

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para que um estudo estivesse elegível à revisão, este deveria atender aos seguintes critérios: (1) ser um ensaio clínico randomizado, (2) os pacientes incluídos no estudo deveriam ter sido diagnosticados com ICFeR, (3) os grupos intervenção e controle deveriam ser compostos por sacubitril-valsartana e enalapril, respectivamente, (4) os pacientes deveriam ter ao menos 18 anos de idade, e (5) o estudo deveria reportar ao menos um desfecho de interesse a esta revisão. Foram excluídos estudos observacionais, revisões narrativas, editoriais ou estudos experimentais em modelos animais. No caso de publicações elegíveis à revisão cujo texto completo não pudesse ser acessado online, houve tentativa de contato com os autores do artigo.

2.2 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As seguintes bases de dados foram utilizadas para a busca por estudos: MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Web of Science. Para a pesquisa documental, os descritores selecionados foram acompanhados do vocabulário controlado Medical Subject Headings (MeSH) para pesquisa no PubMed, ou vocabulário equivalente das demais bases de dados utilizadas. A estratégia de busca foi ajustada conforme as particularidades de cada base de dados, utilizando combinações e variações, em língua inglesa, dos seguintes termos: “insuficiência cardíaca”, “sacubitril-valsartana”, “enalapril”, “função renal”. As chaves de busca completas, utilizadas para a pesquisa em cada uma das bases de dados, estão apresentadas em anexo (**ANEXO A**).

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

A triagem de artigos se deu com base na estratégia acima descrita, sendo feita em duas etapas: (1) seleção com base em títulos e resumos e (2) seleção pela leitura dos artigos completos. A extração de dados foi conduzida de forma independente pelos dois autores. Divergências ocasionais foram resolvidas através de consenso entre os pares ou consulta a um terceiro revisor. O software Rayyan foi utilizado para a compilação da bibliografia obtida, a identificação de material duplicado, e a organização da triagem por títulos e resumos. Os desfechos de interesse nestes ECRs estavam relacionados a medidas de função renal e dados de sobrevida dos pacientes que receberam uma das alternativas de tratamento: alterações da taxa de filtração glomerular e dos níveis séricos de creatinina e de potássio, mortalidade, lesão renal aguda e falência renal.

2.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta RoB-2, da Cochrane. Para a realização dessa avaliação, os artigos foram analisados à luz de cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização, (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas, (3) viés devido à ausência de dados de desfecho, (4) viés na medição do desfecho, e (5) viés na seleção do resultado relatado. Dadas as respostas aos domínios, foi apresentada pela ferramenta uma sugestão de classificação dos estudos em relação ao risco de viés (**ANEXO B**). Os dois autores fizeram a análise de forma independente e resolveram as divergências por consenso.

3 RESULTADOS

Em pesquisa inicial nas bases de dados, foram encontrados 2382 artigos, dos quais, 665 foram excluídos por estarem duplicados. Na fase I da triagem, em análise dos artigos por título e resumo, 1629 estudos foram excluídos. Por fim, na fase II da triagem (análise de textos completos), 82 artigos foram excluídos no total. Os motivos de exclusão foram (1) presença de grupo intervenção e/ou controle que não fossem de interesse da revisão; (2) estudos secundários (análise de subgrupo de outros estudos, ou revisões de literatura); (3) presença de classe medicamentosa de interesse (IECA, INRA), mas sem dados específicos de enalapril ou sacubitril-valsartana; (4) população com diagnóstico que não fosse de ICFEr; (5) ausência de desfechos que fossem de interesse desta revisão; (6) estudo realizado com pacientes menores de 18 anos; (7) artigo que sofreu retratação. Ao final da triagem, houveram 6 estudos elegíveis para inclusão na revisão. (**Figura 1**)

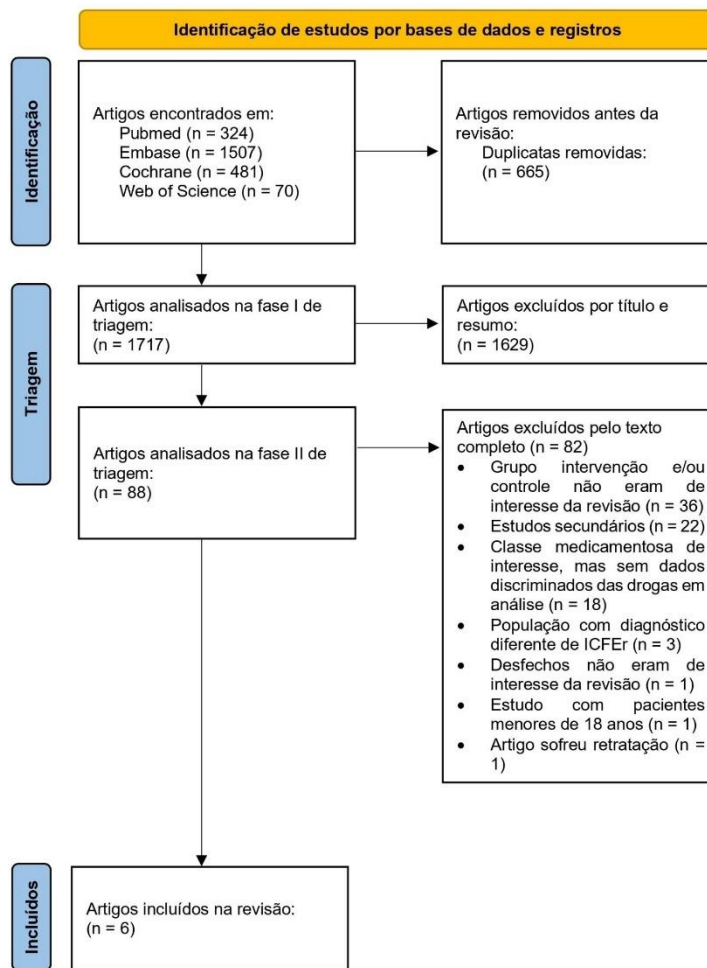


Figura 1 Fluxograma PRISMA para a triagem dos artigos. Fonte: elaborada pelos autores, 2026

Estudos		ANSWER-HF (Madrini et al., 2026)		EVALUATE-HF (Desai et al., 2019)		OUTSTEP-HF (Piepoli et al., 2020)		PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014)		PARALLEL-HF (Tsutsui et al., 2021)		PIONEER-HF (Velazquez et al., 2018)	
		Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril
Pacientes, n		95	95	231	233	309	310	4187	4212	111	112	440	441
Idade (anos), média (DP)		62.4 (8.4)	59.9 (9.4)	67.8 (9.8)	66.7 (8.5)	67.2 (11.0)	66.6 (10.5)	63.8 (11.5)	63.8 (11.3)	69.0 (9.7)	66.7 (10.9)	61.0 (14.9)	63.0 (13.4)
Sexo feminino, n (%)		39 (41.1)	37 (38.9)	61 (26.0)	48 (21.0)	71 (23.0)	61 (19.7)	879 (21.0)	953 (22.6)	15 (13.5)	16 (14.3)	113 (25.7)	133 (30.2)
NYHA, n (%)	I	-	-	33 (14.3)	28 (12.0)	-	-	180 (4.3)	209 (5.0)	4 (3.6)	4 (3.6)	4 (0.9)	5 (1.1)
	II	70 (73.7)	76 (80.0)	152 (65.8)	161 (69.1)	161 (52.1)	162 (52.3)	2998 (71.6)	2921 (69.3)	101 (91.0)	104 (92.9)	100 (22.7)	122 (27.7)
	III	23 (24.2)	17 (17.9)	46 (24.2)	44 (18.9)	146 (47.3)	146 (47.1)	969 (23.1)	1049 (24.9)	6 (5.4)	4 (3.6)	283 (64.3)	269 (61.0)
	IV	2 (2.1)	2 (2.1)	-	-	2 (0.6)	2 (0.6)	33 (0.8)	27 (0.6)	-	-	39 (8.9)	36 (8.2)
	Sem dados	-	-	-	-	-	-	7 (0.2)	6 (0.1)	-	-	14 (3.2)	9 (2.0)
PAS (mmHg), média (DP)		115.2 (17.1)	112.8 (17.1)	131.0 (15.0)	130.0 (13.0)	126.3 (16.4)	126.1 (15.8)	122.0 (15.0)	121.0 (15.0)	123.6 (17.8)	121.2 (14.4)	120.5 (17.0)	119.8 (17.0)
FC (bpm), média (DP)		65.9 (10.1)	64.0 (9.5)	68.0 (11.0)	68.0 (12.0)	70.8 (12.9)	70.2 (11.6)	72.0 (12.0)	73.0 (12.0)	73.9 (12.9)	72.3 (12.2)	81.7 (14.9)	81.1 (14.1)
IMC (kg/m ²), média (DP)		25.9 (4.5)	26.4 (5.4)	30.0 (5.7)	30.1 (5.8)	29.3 (4.7)	29.3 (4.7)	28.1 (5.5)	28.2 (5.5)	23.8 (4.0)	25.1 (4.2)	31.2 (8.3)	30.7 (7.8)
Creatinina sérica (mg/dL), média (DP)		-	-	-	-	-	-	1.1 (0.3)	1.2 (0.3)	-	-	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)
TFGe (ml/min/1.73m ²), média (DP)		-	-	70.0 (22.0)	69.0 (20.0)	-	-	-	-	58.3 (17.6)	57.6 (14.7)	59.0 (17.9)	59.1 (17.5)
NT-proBNP (pg/mL), mediana (IQR)		1564 (655.7- 2857.0)	984 (620.6-23 69.2)	560 (254-1 498)	595 (244-143 8)	-	-	1631 (885-31 54)	1594 (886-330 5)	837 (563-14 76)	841 (511-601)	2883 (1610-5 403)	2536 (1363-491 7)
Em uso de MRA, n (%)		79 (83.2)	72 (75.8)	57 (25.0)	58 (25.0)	199 (64.4)	215 (69.4)	2271 (54.2)	2400 (57.0)	64 (57.7)	69 (61.6)	48 (10.9)	40 (9.1)
Em uso de diurético, n (%)		54 (56.8)	49 (51.6)	130 (56.3)	128 (54.9)	240 (77.7)	234 (75.5)	3363 (80.3)	3375 (80.1)	91 (82.0)	95 (84.8)	262 (59.5)	240 (54.4)
Diagnosticados com diabetes, n (%)		10 (10.5)	15 (15.8)	-	-	96 (31.1)	117 (37.7)	1451 (34.7)	1456 (34.6)	52 (46.8)	52 (46.4)	79 (18.0)	89 (20.2)

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos. Fonte: elaborada pelos autores, 2026

*Sac/Val: sacubitril-valsartana; n: número; DP: desvio padrão; %: porcentagem; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; NT-proBNP: pró-peptídeo Natriurético Tipo B N-terminal; MRA: antagonista do receptor mineralocorticoide

Características dos estudos

Em relação ao delineamento dos estudos incluídos (13,15,16,17,18,19), todos são ensaios clínicos randomizados (ECRs) e apresentavam as mesmas dosagens dos medicamentos em análise (como grupo controle, o uso de enalapril na dose de 10mg 2 vezes ao dia e, como grupo intervenção, o uso de LCZ696 (sacubitril-valsartana) na dose de 200mg 2 vezes ao dia). A população dos estudos incluía pacientes com ICFeR, mas houve divergência da delimitação da fração de ejeção para inclusão dos pacientes nos estudos. Em cinco ensaios, os pacientes deveriam apresentar FEVE $\leq$ 40%, enquanto no PARALLEL-HF(15), o corte da FEVE estava em $\leq$ 35%. O tempo de follow-up dos estudos esteve entre 2 a 6 meses, à exceção do PARADIGM-HF (13), em que o seguimento dos pacientes durou 27 meses.

No que diz respeito ao número de participantes nos estudos selecionados, nota-se a grande diferença no tamanho da amostra do artigo PARADIGM-HF (13), o qual engloba mais de 8 mil pacientes, representando cerca de 80% da amostra analisada. Já os demais trabalhos apresentam um equilíbrio maior, variando de 95 a 441 voluntários incluídos.

Quanto aos níveis basais de creatinina sérica, apenas os estudos PARADIGM-HF (13) e PIONEER-HF (16) disponibilizaram os dados referentes a esse biomarcador.

Estudos	ANSWER-HF (Madrini et al., 2026)		EVALUATE-HF (Desai et al., 2019)		OUTSTEP-HF (Piepoli et al., 2020)		PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014)		PARALLEL-HF (Tsutsui et al., 2021)		PIONEER-HF (Velazquez et al., 2018)	
	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril	Sac/Val	Enalapril
Mortes por causa cardiovascular (%)	7/95 (7.4)	6/95 (6.3)	-	-	-	-	558/4187 (13.3)	693/4212 (16.5)	13/111 (11.7)	11/112 (9.8)	-	-
Mortes por qualquer causa (%)	8/95 (8.4)	8/95 (8.4)	-	-	1/309 (0.3)	4/310 (1.3)	711/4187 (17.0)	835/4212 (19.8)	-	-	10/440 (2.3)	15/441 (3.4)
Piora da função renal	3/95 (3.2) *	4/95 (4.2) *	12/231 (5.2) **	14/233 (6.0) **	-	-	94/4187 (2.2) ***	108/4212 (2.6) ***	-	-	60/440 (13.6) ****	65/441 (14.7) ****
Creatinina sérica $\geq$ 2.5 mg/dL (%)	-	-	-	-	6/309 (1.9)	5/310 (1.6)	139/4187 (3.3)	188/4212 (4.5)	2/111 (1.8)	4/112 (3.6)	31/439 (7.1)	19/436 (4.4)
Hipercalcemia K $\geq$ 5.5 mmol/L (%)	4/95 (4.2) †	1/95 (1.1) †	37/231 (16.0) ‡	30/233 (12.9) ‡	22/309 (7.1)	11/310 (3.5)	674/4187 (16.1)	727/4212 (17.3)	13/111 (11.7)	17/112 (15.2)	51/440 (11.6)	41/441 (9.3)
Lesão renal aguda (%)	-	-	-	-	-	-	95/4203 (2.3)	93/4229 (2.2)	-	-	36/439 (8.2)	37/436 (8.5)
Falência renal (%)	-	-	-	-	6/309 (1.9)	0/310 (0.0)	112/4203 (2.7)	144/4229 (3.4)	-	-	-	-

Tabela 2 Desfechos dos estudos incluídos. Fonte: elaborada pelos autores, 2026

*TFGe < 30, **Aumento da concentração de creatinina sérica $\geq$ 0.5 mg/dL e uma diminuição $\geq$ 25% na TFGe, ou diminuição $\geq$ 35% na TFGe, *** DRC terminal, ou diminuição $\geq$ 50% na TFGe, ou diminuição > 30 ml/min/1.73m², com valor final < 60

ml/min/1.73m², **** Aumento da concentração de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dL e uma diminuição $\geq 25\%$ na TFG_e, † K >5.2 , ‡ K ≥ 5.3

Mortalidade por causa cardiovascular

Três estudos reportaram dados discriminados de mortes por causa cardiovascular. O estudo de maior amostragem e de maior tempo de follow-up, PARADIGM-HF (13), mostrou redução relevante no número de óbitos de origem cardíaca em pacientes em uso de sacubitril-valsartana (13.3%; 558/4187) em relação aos que receberam enalapril (16.5%; 693/4212). No entanto, os demais estudos apresentaram mortalidade por causa cardiovascular discretamente elevada no grupo de pacientes que receberam o medicamento da classe dos INRAs.

Mortalidade por qualquer causa

Em relação à mortalidade por qualquer causa, os resultados foram muito similares entre as pesquisas. O estudo PARADIGM-HF (13) evidenciou um maior perfil de segurança, em relação à mortalidade geral, para sacubitril-valsartana (17.0%; 711/4187) frente ao enalapril (19.8%; 835/4212). Os estudos PIONEER-HF (16) e OUTSTEP-HF(17) também mostraram resultados favoráveis ao sacubitril-valsartana, apontando menores porcentagens de óbitos em comparação ao enalapril, porém com diferenças mais discretas entre os grupos. Já no estudo ANSWER-HF (18), a mortalidade foi idêntica em ambos os braços (8.4%; 8/95).

Piora da função renal

A piora da função renal foi avaliada em 4 dos 6 ensaios, no entanto, cada estudo apresentou uma delimitação específica para a definição deste desfecho, os quais foram devidamente descritos na legenda da Tabela 2. O ensaio ANSWER-HF (18) definiu a piora da função renal usando como parâmetro apenas os pacientes que apresentaram TFG_e < 30 mL/min/1,73m². Os demais estudos, no entanto, adotaram critérios compostos e mais amplos, considerando, além de uma possível queda isolada da TFG_e, o aumento da creatinina sérica associado a uma diminuição da TFG_e. Apesar das divergências entre os critérios e valores de corte destes marcadores, parece haver resultado favorável para sacubitril-valsartana nesse desfecho em todos os trabalhos.

Aumento da creatinina sérica

A elevação da creatinina sérica para valores $\geq 2,5$ mg/dL apresentou resultados divergentes entre os ensaios. Os estudos PARADIGM-HF (13) (3.3% vs

4.5%) e PARALLEL-HF(15) (1.8% vs 3.6%) apontaram uma menor proporção de pacientes com aumento da creatinina sérica em pacientes que receberam sacubitril-valsartana. Por outro lado, os ensaios PIONEER-HF (16) (7.1% vs 4.4%) e OUTSTEP-HF(17) (1.9% vs 1.6%), registraram uma frequência mais elevada desse marcador de disfunção renal no grupo sacubitril-valsartana.

Hipercalcemia

Acerca do número de pacientes que apresentaram hipercalcemia como efeito adverso no seguimento, também houve diferença entre os estudos. Nos estudos PARADIGM-HF (13) (16.1% vs 17.3%) e PARALLEL-HF(15) (11.7% vs 15.2%), o sacubitril-valsartana demonstrou maior segurança, resultando em um menor número de pacientes com elevação nas taxas de potássio sérico em relação ao enalapril. Contudo, nos demais estudos, houve resultado favorável aos pacientes que receberam IECA.

Lesão renal aguda e falência renal

Por fim, a incidência de lesão renal aguda e de falência renal foi pouco documentada entre os artigos selecionados. Nestes estudos, também não houve delimitação clara no protocolo de quais seriam os critérios que definiriam a classificação dessas condições. Ambos os desfechos apresentaram resultados opostos entre as duas drogas nos estudos que reportaram estes eventos renais.

4 DISCUSSÃO

Os principais objetivos desta revisão sistemática foram: analisar e comparar a segurança renal dos pacientes com ICFeR em uso de enalapril (IECA) e sacubitril-valsartana (INRA), além de estudar o impacto destas diferentes terapias na sobrevida desses pacientes. Destacam-se os diferentes critérios entre os estudos para a avaliação da função renal, fator que pode dificultar a análise.

Primeiramente, devem-se levar em consideração algumas questões referentes aos protocolos dos ensaios e à determinação das dosagens dos medicamentos nos grupos intervenção e controle. O PARADIGM-HF (13), primeiro grande ensaio a propor o uso de sacubitril-valsartana como opção terapêutica importante na ICFeR, definiu as doses utilizadas como 200mg 2 vezes ao dia para sacubitril-valsartana (dose máxima), e 10mg 2 vezes ao dia para enalapril. A dose máxima de enalapril, no entanto, segundo a última diretriz da AHA (6) é de 20mg 2 vezes ao dia. Portanto, os resultados do grupo controle podem ter sido influenciados negativamente por uma possível subdosagem de pacientes que necessitariam de escalonamento da dose. Nenhum dos demais estudos incluídos nesta revisão escalonou a dose utilizada para o grupo enalapril, mantendo-se a questão de possível subotimização do tratamento neste braço dos estudos.

No pioneiro estudo PARADIGM-HF (13), existe uma redução consistente, com o uso de sacubitril-valsartana, da mortalidade por causa cardiovascular (HR = 0.80; IC 95%: 0.71-0.89; $p < 0.001$) e por qualquer causa (HR = 0.84; IC 95%: 0.76-0.93; $p < 0.001$). As diferenças entre os demais desfechos analisados nesta revisão não apresentam significância estatística entre o grupo controle e intervenção: declínio da função renal ($p = 0.28$), hipercalemia, com $K > 5.5$ mmol/L ($p = 0.15$). Porém, quando considerada a hipercalemia grave ($K > 6.0$ mmol/L), o valor p é igual a 0.007, evidenciando um perfil de segurança superior para sacubitril-valsartana, devido à menor incidência deste evento.

Posteriormente, o estudo PIONEER-HF (16) não mostrou diferença estatisticamente significativa para nenhum dos seguintes desfechos: piora da função

renal, hipercalemia e morte por qualquer causa. O intervalo de confiança, nos três resultados, inclui o valor da hipótese nula (respectivamente: IC 95%: 0.67-1.28; IC 95%: 0.84-1.84; IC 95%: 0.30-1.48).

De forma semelhante, os demais estudos também não apresentaram diferença estatística nos desfechos entre as duas drogas. EVALUATE-HF(19) (piora da função renal: IC 95%: 0.41-1.83; hipercalemia: IC 95%: 0.80-1.94); OUTSTEP-HF(17), PARALLEL-HF(15) e ANSWER-HF(18) (valores p superiores a 0.3 em todos os desfechos avaliados).

Também existiram diferenças quanto à seleção dos participantes do estudo em relação à gravidade da IC. O estudo PARALLEL-HF(15), por exemplo, teve cerca de 4.5% de seus pacientes classificados como NYHA III-IV, enquanto todos os outros estudos tiveram ao menos 20% dos pacientes nessa faixa de classificação, com destaque para o PIONEER-HF (16), em que mais de 70% dos pacientes apresentavam limitação funcional importante. Uma seleção de pacientes menos/mais graves pode alterar de forma relevante os resultados encontrados nos estudos, principalmente em relação à mortalidade. O estudo PIONEER-HF (16), que apresentou mais pacientes descompensados, foi o que teve tempo de follow-up mais curto, de 2 meses.

Quanto à descontinuação do tratamento antes do final do estudo, no PARADIGM-HF (13), o grupo sacubitril-valsartana demonstrou superioridade em tolerabilidade e segurança renal em relação ao enalapril. Houve uma redução significativa na taxa de descontinuação do tratamento tanto por eventos adversos globais (10.7% vs 12.3%; $p=0.03$) quanto por disfunção renal (0.7% vs 1,4%; $p=0.002$). Apesar de os resultados finais do estudo não demonstrarem proteção renal com o uso de sacubitril-valsartana, esses dados podem fornecer suspeita de que possa existir essa relação.

No que tange à etiologia da ICFeR, o estudo brasileiro ANSWER-HF(18) selecionou especificamente pacientes com insuficiência cardíaca decorrente de cardiomiopatia chagásica crônica, enquanto os demais estudos acompanharam pacientes em que a origem da disfunção sistólica era diversa, englobando quaisquer

etiologias isquêmicas e não isquêmicas de IC. Outra restrição na seleção de pacientes foi étnico-geográfica: o estudo PARALLEL-HF(15) incluiu exclusivamente pacientes japoneses, com o objetivo de avaliar diferenças regionais para o tratamento de ICFeR. Em nenhum destes dois cenários específicos, houve superioridade estatisticamente significativa de um dos medicamentos sobre o outro, nos desfechos analisados.

O período de run-in do PARADIGM-HF (13) selecionou previamente os pacientes que toleravam o medicamento. Consequentemente, as taxas de efeitos adversos, como hipercalemia, aumento da creatinina sérica e piora da função renal, podem ter sido artificialmente neutralizadas na fase de duplo-cego, impedindo que diferenças reais nas taxas de eventos adversos pudessem ser detectadas. Por outro lado, o PIONEER-HF(16) iniciou a medicação sem que houvesse período de run-in e não demonstrou um aumento significativo de efeitos adversos no braço de sacubitril-valsartana em comparação ao enalapril. No entanto, o seguimento de apenas dois meses é um fator que dificulta uma avaliação de segurança mais precisa.

Limitações do estudo:

Dentre as limitações desta revisão sistemática, se destacam as diferenças na mensuração da piora da função renal, o que dificulta uma comparação padronizada entre os estudos.

Para melhor elucidação de possíveis heterogeneidades nos estudos incluídos, pode ser conduzida uma meta-análise. Alguns estudos apresentaram discrepâncias quanto ao número de pacientes e tempo de follow-up. Ademais, análises de subgrupo poderiam auxiliar na identificação de possíveis diferenças nos desfechos entre estudos com diferentes populações, tanto no que se refere à etiologia da IC, quanto a diferentes grupos étnicos incluídos.

Alguns estudos não atendiam aos critérios de inclusão da revisão por englobarem o uso de qualquer IECA em comparação ao sacubitril-valsartana. Uma revisão sistemática mais robusta poderia incluir esses estudos e analisar se houve diferença nos resultados. Embora a inclusão de diversos fármacos da mesma classe pudesse aumentar a abrangência da revisão, poderia haver uma dificuldade maior no estabelecimento de relação causal bem delimitada, por se tratarem de drogas diferentes no mesmo braço do estudo.

5 CONCLUSÃO

A comparação entre sacubitril-valsartana (200mg 2 vezes ao dia) e enalapril (10mg 2 vezes ao dia) para o tratamento da ICFeR, nesta revisão, demonstra menor mortalidade geral e por causa cardiovascular nos pacientes tratados com o medicamento da classe dos INRAs. A incidência de efeitos adversos renais foi semelhante entre os dois grupos.

Contudo, existem oportunidades de ampliar o escopo de análise. Ensaio clínico randomizado futuros podem ter seguimento mais longo, além de usarem enalapril em dose máxima. Tais alterações fornecerão dados mais precisos para guiar a prática clínica e otimizar a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. BUI, A. L.; HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, v. 8, n. 1, p. 30–41, 9 jan. 2011.
2. HEIDENREICH, P. A. et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States. *Circulation: Heart Failure*, v. 6, n. 3, p. 606–619, maio 2013.
3. ECHOUFFO-TCHEUGUI, J. B. et al. Population Risk Prediction Models for Incident Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, v. 8, n. 3, p. 438–447, maio 2015.
4. BRASIL. DATASUS. Tabnet.
5. ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, n. 3, p. 436–539, 1 set. 2018.
6. HEIDENREICH, P. A. 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. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 79, n. 17, p. e263–e421, 3 maio 2022.
7. TRIPOSKIADIS, F. et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *European Journal of Heart Failure*, v. 18, n. 7, p. 744–758, 30 jul. 2016.
8. MCDONAGH, T. A. et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 44, n. 37, p. 3627–3639, 1 out. 2023. 26
9. META-ANALYSIS GLOBAL GROUP IN CHRONIC HEART FAILURE (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. *European Heart Journal*, v. 33, n. 14, p. 1750–1757, 2 jul. 2012.
10. THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, v. 325, n. 5, p. 293–302, ago. 1991.
11. BATCHELOR, R. J. et al. Meta-Analysis on Drug and Device Therapy of New York Heart Association Functional Class IV Heart Failure With Reduced

- Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*, v. 188, p. 52–60, fev. 2023.
12. LANGENICKEL, T. H. et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 81, n. 5, p. 878–890, 8 maio 2016.
 13. MCMURRAY, J. J. V. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 11, p. 993– 1004, 11 set. 2014.
 14. TAN, N. Y. et al. Renal Outcomes in Patients with Systolic Heart Failure Treated With Sacubitril-Valsartan or Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, v. 5, n. 2, p. 286–297, abr. 2021.
 15. TSUTSUI, Hiroyuki et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the PARALLEL-HF Study. *Circulation Journal*, v. 85, n. 5, p. 584-594, 2021.
 16. VELAZQUEZ, Eric J. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 6, p. 539-548, 2019.
 17. PIEPOLI, Massimo F. et al. OUTSTEP-HF: randomised controlled trial comparing short-term effects of sacubitril/valsartan versus enalapril on daily physical activity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, v. 23, n. 1, p. 127-135, 2021.
 18. MADRINI JR., Vagner et al. Sacubitril-Valsartan vs Enalapril in Heart Failure Due to Chagas Disease: Primary Results of ANSWER-HF Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 87, n. 10, p. 1220-1232, 2026.
 19. DESAI, Akshay S. et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, v. 322, n. 11, p. 1077-1084, 2019.

ANEXO A – CHAVE DE BUSCA

Pubmed:

("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure"[TIAB] OR "Cardiac Failure"[TIAB] OR "Heart Decompensation"[TIAB] OR "Myocardial Failure"[TIAB] OR "Heart Failure, Systolic"[Mesh]) AND ("sacubitril-valsartan"[TIAB] OR "sacubitril/valsartan"[TIAB] OR "sacubitril and valsartan"[TIAB] OR "sacubitril plus valsartan"[TIAB] OR "valsartan-sacubitril"[TIAB] OR "valsartan/sacubitril"[TIAB] OR "valsartan and sacubitril"[TIAB] OR "valsartan plus sacubitril"[TIAB] OR "LCZ696"[TIAB] OR "angiotensin-neprilysin inhibition"[TIAB] OR "angiotensin/neprilysin inhibitor"[TIAB] OR "angiotensin-neprilysin inhibitors"[TIAB] OR "angiotensin receptor-neprilysin inhibitor"[TIAB] OR "angiotensin receptors neprilysin inhibitors"[TIAB] OR "ARNI"[TIAB] OR "ARNIs"[TIAB] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[TIAB] OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors"[TIAB] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists"[TIAB] OR "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists"[TIAB] OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor"[TIAB] OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors"[TIAB] OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor"[TIAB] OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors"[TIAB] OR "ACE Inhibitors"[TIAB] OR "ACEi"[TIAB] OR "ACE Inhibitor"[TIAB] OR "Kininase II Antagonists"[TIAB] OR "Kininase II Inhibitor"[TIAB] OR "Kininase II Inhibitors"[TIAB] OR "dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor"[TIAB] OR "dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor"[TIAB] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Enalapril"[TIAB] OR "Captopril"[Mesh] OR "Captopril"[TIAB]) AND ("Kidney Function Tests"[Mesh] OR "Kidney Function"[TIAB] OR "Renal Function"[TIAB] OR "Kidney Outcome"[TIAB] OR "Kidney Outcomes"[TIAB] OR "Renal Outcome"[TIAB] OR "Renal Outcomes"[TIAB] OR "Glomerular Filtration Rate"[Mesh] OR "Glomerular Filtration Rate"[TIAB] OR "Glomerular Filtration Rates"[TIAB] OR "GFR"[TIAB] OR "eGFR"[TIAB] OR "Hypoaldosteronism"[Mesh] OR "Hypoaldosteronism"[TIAB] OR "Renal Tubular Acidosis"[TIAB] OR "Tubular Renal Acidosis"[TIAB] OR "Hyperkalemia"[Mesh] OR "Hyperkalemia"[TIAB] OR "Hyperpotassemia"[TIAB] OR "Creatinine"[Mesh] OR "Creatinine"[TIAB] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[TIAB] OR "Renal Insufficiencies"[TIAB] OR "Renal Failure"[TIAB] OR "Renal Failures"[TIAB] OR "Kidney Insufficiency"[TIAB] OR "Kidney Insufficiencies"[TIAB] OR "Kidney Failure"[TIAB] OR "Kidney Failures"[TIAB] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]

OR "Chronic Kidney Disease"[TIAB] OR "Chronic Kidney Diseases"[TIAB] OR "Chronic Renal Disease"[TIAB] OR "Chronic Renal Diseases"[TIAB] OR "Nephropath*" [TIAB] OR "Cardio-Renal Syndrome"[Mesh] OR "Cardio-Renal Syndrome"[TIAB] OR "Cardio Renal Syndrome"[TIAB] OR "Cardio-Renal Syndromes"[TIAB] OR "Cardiorenal Syndrome"[TIAB] OR "Cardiorenal Syndromes"[TIAB] OR "Reno Cardiac Syndrome"[TIAB] OR "Reno-Cardiac Syndrome"[TIAB] OR "Reno-Cardiac Syndromes"[TIAB] OR "Renocardiac Syndrome"[TIAB] OR "Renocardiac Syndromes"[TIAB] OR "Acute Kidney Injury"[Mesh] OR "Acute Kidney Injury"[TIAB] OR "Acute Kidney Injuries"[TIAB] OR "Acute Renal Injury"[TIAB] OR "Acute Renal Injuries"[TIAB]) AND ("Randomized Controlled Trial"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[TIAB])

Elsevier:

('heart failure'/exp OR 'heart failure':ti,ab OR 'cardiac failure':ti,ab OR 'heart decompensation':ti,ab OR 'myocardial failure':ti,ab OR 'heart failure, systolic'/exp) AND ('sacubitril valsartan':ti,ab OR 'sacubitril and valsartan':ti,ab OR 'sacubitril plus valsartan':ti,ab OR 'valsartan sacubitril':ti,ab OR 'valsartan and sacubitril':ti,ab OR 'valsartan plus sacubitril':ti,ab OR 'LCZ696':ti,ab OR 'angiotensin-neprilysin inhibition':ti,ab OR 'angiotensin-neprilysin inhibitors':ti,ab OR 'angiotensin receptor-neprilysin inhibitor':ti,ab OR 'angiotensin receptorsneprilysin inhibitors':ti,ab OR arni:ti,ab OR arnis:ti,ab OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors'/exp OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors':ti,ab OR 'angiotensin converting enzyme inhibitors':ti,ab OR 'angiotensin-converting enzyme antagonists':ti,ab OR 'angiotensin converting enzyme antagonists':ti,ab OR 'angiotensin i converting enzyme inhibitor':ti,ab OR 'angiotensin i converting enzyme inhibitors':ti,ab OR 'angiotensin i-converting enzyme inhibitor':ti,ab OR 'angiotensin i-converting enzyme inhibitors':ti,ab OR 'ace inhibitors':ti,ab OR acei:ti,ab OR 'ace inhibitor':ti,ab OR 'kininase ii antagonists':ti,ab OR 'kininase ii inhibitor':ti,ab OR 'kininase ii inhibitors':ti,ab OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor':ti,ab OR 'dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor':ti,ab OR 'enalapril'/exp OR enalapril:ti,ab OR 'captopril'/exp OR captopril:ti,ab) AND ('kidney function tests'/exp OR 'kidney function':ti,ab OR 'renal function':ti,ab OR 'kidney outcome':ti,ab OR 'kidney outcomes':ti,ab OR 'renal outcome':ti,ab OR 'renal outcomes':ti,ab OR 'glomerular filtration rate'/exp OR

'glomerular filtration rate':ti,ab OR 'glomerular filtration rates':ti,ab OR gfr:ti,ab OR egfr:ti,ab OR 'hypoaldosteronism'/exp OR hypoaldosteronism:ti,ab OR 'renal tubular acidosis':ti,ab OR 'tubular renal acidosis':ti,ab OR 'hyperkalemia'/exp OR hyperkalemia:ti,ab OR hyperpotassemia:ti,ab OR 'creatinine'/exp OR creatinine:ti,ab OR 'renal insufficiency'/exp OR 'renal insufficiency':ti,ab OR 'renal insufficiencies':ti,ab OR 'renal failure':ti,ab OR 'renal failures':ti,ab OR 'kidney insufficiency':ti,ab OR 'kidney insufficiencies':ti,ab OR 'kidney failure':ti,ab OR 'kidney failures':ti,ab OR 'renal insufficiency, chronic'/exp OR 'chronic kidney disease':ti,ab OR 'chronic kidney diseases':ti,ab OR 'chronic renal disease':ti,ab OR 'chronic renal diseases':ti,ab OR nephropath*:ti,ab OR 'cardio-renal syndrome'/exp OR 'cardio-renal syndrome':ti,ab OR 'cardio renal syndrome':ti,ab OR 'cardio-renal syndromes':ti,ab OR 'cardiorenal syndrome':ti,ab OR 'cardiorenal syndromes':ti,ab OR 'reno cardiac syndrome':ti,ab OR 'reno-cardiac syndrome':ti,ab OR 'reno-cardiac syndromes':ti,ab OR 'renocardiac syndrome':ti,ab OR 'renocardiac syndromes':ti,ab OR 'acute kidney injury'/exp OR 'acute kidney injury':ti,ab OR 'acute kidney injuries':ti,ab OR 'acute renal injury':ti,ab OR 'acute renal injuries':ti,ab) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial':ti,ab)

Cochrane:

("Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Myocardial Failure" OR "Heart Failure, Systolic") AND ("sacubitril-valsartan" OR "sacubitril/valsartan" OR "sacubitril and valsartan" OR "sacubitril plus valsartan" OR "valsartansacubitril" OR "valsartan/sacubitril" OR "valsartan and sacubitril" OR "valsartan plus sacubitril" OR "angiotensin-neprilysin inhibition" OR "angiotensin/neprilysin inhibitor" OR "angiotensin-neprilysin inhibitors" OR "angiotensin receptor-neprilysin inhibitor" OR "angiotensin receptorsneprilysin inhibitors" OR "ARNI" OR "ARNIs" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" OR "LCZ696" OR "ACE Inhibitors" OR "ACEi" OR "ACE Inhibitor" OR "Kininase II Antagonists" OR "Kininase II Inhibitor" OR "Kininase II Inhibitors" OR "dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor" OR "dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor" OR

"Enalapril" OR "Captopril") AND ("Kidney Function" OR "Renal Function" OR "Kidney Outcome" OR "Kidney Outcomes" OR "Renal Outcome" OR "Renal Outcomes" OR "Glomerular Filtration Rate" OR "Glomerular Filtration Rates" OR "GFR" OR "eGFR" OR "Hypoaldosteronism" OR "Renal Tubular Acidosis" OR "Tubular Renal Acidosis" OR "Hyperkalemia" OR "Hyperpotassemia" OR "Creatinine" OR "Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies" OR "Renal Failure" OR "Renal Failures" OR "Kidney Insufficiency" OR "Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Failure" OR "Kidney Failures" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Nephropath*" OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndromes" OR "Cardiorenal Syndrome" OR "Cardiorenal Syndromes" OR "Reno Cardiac Syndrome" OR "Reno-Cardiac Syndrome" OR "Reno-Cardiac Syndromes" OR "Renocardiac Syndrome" OR "Renocardiac Syndromes" OR "Acute Kidney Injury" OR "Acute Kidney Injuries" OR "Acute Renal Injury" OR "Acute Renal Injuries") AND ("Randomized Controlled Trial")

Web of Science:

("Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Myocardial Failure") AND (sacubitril-valsartan OR sacubitril/valsartan OR "sacubitril and valsartan" OR "sacubitril plus valsartan" OR valsartan-sacubitril OR valsartan/sacubitril OR "valsartan and sacubitril" OR "valsartan plus sacubitril" OR "angiotensin-neprilysin inhibition" OR "angiotensin/neprilysin inhibitor" OR "angiotensin-neprilysin inhibitors" OR "angiotensin receptor-neprilysin inhibitor" OR "angiotensin receptorsneprilysin inhibitors" OR ARNI OR ARNIs OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" OR LCZ696 OR "ACE Inhibitors" OR ACEi OR "ACE Inhibitor" OR "Kininase II Antagonists" OR "Kininase II Inhibitor" OR "Kininase II Inhibitors" OR "dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor" OR "dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor" OR Enalapril OR Captopril) AND ("Kidney Function Tests" OR "Kidney Function" OR "Renal Function" OR "Kidney Outcome" OR "Kidney Outcomes" OR "Renal Outcome" OR "Renal Outcomes" OR "Glomerular Filtration Rate" OR "Glomerular Filtration Rates"

OR GFR OR eGFR OR Hypoaldosteronism OR "Renal Tubular Acidosis" OR "Tubular Renal Acidosis" OR Hyperkalemia OR Hyperkalemia OR Hyperpotassemia OR Creatinine OR Creatinine OR "Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies" OR "Renal Failure" OR "Renal Failures" OR "Kidney Insufficiency" OR "Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Failure" OR "Kidney Failures" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Chronic Renal Diseases" OR Nefropath* OR "Cardio-Renal Syndrome" OR "Cardio Renal Syndrome" OR "Cardio-Renal Syndromes" OR "Cardiorenal Syndrome" OR "Cardiorenal Syndromes" OR "Reno Cardiac Syndrome" OR "Reno-Cardiac Syndrome" OR "Reno-Cardiac Syndromes" OR "Renocardiac Syndrome" OR "Renocardiac Syndromes" OR "Acute Kidney Injury" OR "Acute Kidney Injuries" OR "Acute Renal Injury" OR "Acute Renal Injuries") AND ("Randomized Controlled Trial")

ANEXO B – RISCO DE VIÉS

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	ANSWER-HF 2026						
	EVALUATE-HF 2019						
	OUTSTEP-HF 2020						
	PARADIGM-HF 2014						
	PARALLEL-HF 2021						
	PIONEER-HF 2018						
		Domains:					Judgement
		D1: Bias arising from the randomization process.					 Low
		D2: Bias due to deviations from intended intervention.					
		D3: Bias due to missing outcome data.					
		D4: Bias in measurement of the outcome.					
		D5: Bias in selection of the reported result.					