



EXISTE BENEFÍCIO CARDIOVASCULAR NA UTILIZAÇÃO DO TELMISARTAN ?

The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Sep 27; 372 (9644): 1174-1183. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608612428/fulltext> [acedido em 20/10/2008].

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 sep 18; 359 (12): 1225-37. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJM0806806v1> [acedido em 20/10/2008].

Introdução

O papel dos antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA) na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular é ainda pouco conhecido. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) reduzem os eventos cardiovasculares em doentes em risco e com doença cardiovascular estabelecida. Dado que cerca de 20% dos doentes são intolerantes aos IECAs, os ARAs tem constituído uma alternativa terapêutica nestes casos. Seria de esperar que, por partilharem um mecanismo farmacológico semelhante, os ARAs se comportassem de forma idêntica na redução de eventos cardiovasculares independentemente da redução dos valores de pressão arterial.

Objectivos

Foram publicados recentemente dois estudos que pretenderam avaliar a utilização de um ARA (telmisartan) na redução de eventos cardiovasculares.

O estudo «*The Telmisartan Ran-*

domised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease» (TRANSCEND) pretendeu avaliar a eficácia de um ARA (telmisartan) contra placebo na redução da mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM), acidente vascular cerebral (AVC) e hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) em doentes intolerantes aos IECAs com doença cardiovascular estabelecida ou diabetes com lesão de órgão alvo e sem insuficiência cardíaca.

Um segundo estudo, desenvolvido pelo grupo PROFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*), pretendeu avaliar os efeitos da terapêutica com um ARA (telmisartan) nos eventos cardiovasculares quando iniciada precocemente após um AVC.

Metodologia

O estudo TRANSCEND foi um ensaio aleatorizado, controlado, duplamente cego, multicêntrico (630 centros em 40 países) em que foram englobados doentes intolerantes aos IECAs com doença coronária, doença vascular periférica ou doença cerebro-vascular estabelecida ou diabetes com lesão de órgão alvo. Os participantes elegíveis foram aleatorizados para receberem 80 mg de telmisartan ou placebo entre Novembro de 2001 e Maio de 2004. O *outcome* primário definido era o composto de morte cardiovascular, EM, AVC ou hospitalização por IC. Foram ainda definidos como *outcomes* secundários o composto de morte cardiovascular, EM e AVC (o *outcome* primário do estudo HOPE), insuficiência cardíaca de novo, diabetes mellitus de novo, fi-

brilhação auricular, declínio cognitivo ou demência, nefropatia e revascularização.

O estudo do grupo PROFESS foi também um estudo multicêntrico (695 centros em 35 países), aleatorizado, controlado e duplamente cego. Neste foram incluídos doentes com mais de 55 anos com AVC isquémico nos 90 dias prévios à aleatorização. Os participantes elegíveis foram aleatorizados para receberem 80 mg de telmisartan ou placebo. Foi definido como *outcome* primário a recorrência de AVC de qualquer etiologia e como *outcomes* secundários eventos cardiovasculares major (morte por causas cardiovasculares, EM, AVC recorrente e agravamento da IC ou IC de novo).

Resultados

No estudo TRANSCEND foram recrutados 6666 doentes tendo sido aleatorizados 5926 destes. Os grupos foram seguidos em média durante 56 meses, sendo ambos semelhantes nas características basais. Verificou-se que a pressão arterial média foi mais baixa no grupo do telmisartan ao longo de todo o estudo. Constatou-se no final do estudo que 465 (15,7%) dos doentes do grupo do telmisartan contra 504 (17,0%) do grupo placebo sofreram um dos eventos do *outcome* primário (RR 0,92; IC 95% 0,81-1,05; p=0.216) o que não representou uma diferença estatisticamente significativa.

Apesar de ter sido constatada uma diferença no *outcome* secundário composto por morte cardiovascular, EM e AVC que foi respectivamente 384 (13%) vs 440 (14.8%) no grupo telmisartan e placebo (RR



0,87; IC 95% 0,76-1,00; $p=0,048$), esta tornou-se não significativa após ajuste estatístico para comparações múltiplas. Nenhum dos *outcomes* anteriores foi individualmente significativo. Noutros *endpoints* considerados, também não foi encontrada diferença entre os dois grupos, nomeadamente no que diz respeito ao aparecimento de insuficiência cardíaca, diabetes de novo ou mortalidade total.

No PROFESS foram recrutados 20.332 doentes que foram aleatorizados para receber 80 mg de telmisartan (10.146) ou placebo (10.186) tendo sido seguidos em média durante 30 meses. Ambos os grupos eram semelhantes nas características basais sendo que o intervalo médio entre o AVC e aleatorização foi de 15 dias. Também neste estudo se constatou que a pressão arterial média foi mais baixa no grupo do telmisartan. Cerca de 880 doentes (8,7%) no grupo do telmisartan e 934 doentes (9,2%) no grupo placebo sofreram um AVC subsequente (RR 0,95; IC 95% 0,86-1,05; $p=0,23$). Ocorreram eventos cardiovasculares *major* em 1.367 doentes (13,5%) no grupo

telmisartan e 1.463 doentes (14,4%) no grupo placebo (RR 0,94; IC 95% 0,87-1,01; $p = 0,11$). Ocorreram novos casos de diabetes em 1,7% dos doentes do grupo telmisartan e 2,1% do grupo placebo (RR 0,82; IC 95% 0,65-1,04; $p = 0,10$).

Conclusões

O estudo TRANSCEND não demonstrou eficácia do telmisartan sobre o *outcome* primário do estudo que incluía hospitalização por IC para além da morte cardiovascular, EM ou AVC. Apesar da redução do risco do *outcome* secundário, composto apenas por morte cardiovascular, EM ou AVC, esta foi apenas modesta. Este estudo evidencia apenas a tolerabilidade do telmisartan em doentes intolerantes aos IECAs.

No estudo do grupo PROFESS não foi evidente que a terapêutica com telmisartan iniciada precocemente após um AVC e mantida durante 2,5 anos reduzisse a recorrência de AVC, eventos cardiovasculares ou diabetes.

Comentário

A evidência disponível para susten-

tar a utilização dos ARAs na prevenção de eventos cardiovasculares é ainda incompleta e começa agora a ser discutida. Permanece ainda em discussão se estes são equivalentes, uma alternativa ou superiores aos IECAs. Os dois estudos apresentados sugerem que o telmisartan (e eventualmente os ARAs em geral) poderão não ser eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares na população estudada. Estes dados, apesar de tudo, eram inesperados e múltiplas explicações têm sido adiantadas para justificar a discrepância com outros estudos, nomeadamente a dimensão da amostra, a heterogeneidade da população estudada e a utilização de outros fármacos concomitantes.

Apesar da evidência ser ainda insuficiente, o efeito clínico dos ARAs parece assim menos robusto que o dos IECAs. Desta forma os IECAs mantêm-se como fármaco de eleição para prevenir eventos vasculares em doentes de alto risco para doença cardiovascular.

Marta Fragoeiro
USF Cova da Piedade
CS Almada