



IECA E/OU ARA: A BATALHA CONTINUA A FAVORECER O IECA

Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151:861-871. Disponível em <http://annals.org/content/early/2009/0003-4819-151-12-200912150-00162.full> [acessado em 25/01/2010]

Introdução

Estima-se que 16.800.000 de adultos sofram de doença isquêmica do miocárdio. O tratamento padrão para esta patologia baseia-se na modificação agressiva dos factores de risco e na utilização de ácido acetilsalicílico, beta-bloqueantes e estatinas, mas parece insuficiente pois a morbidade e mortalidade destes doentes continua alta. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs) apresentam benefícios bem estabelecidos em doentes com insuficiência cardíaca e naqueles com doença coronária e disfunção ventricular. Quando a função ventricular está preservada o benefício destes fármacos ainda não está bem estabelecido.

O objectivo desta revisão foi comparar os benefícios e os riscos de adicionar IECAs, ARAs ou os dois grupos em associação ao tratamento padrão em doentes com doença isquêmica miocárdica e com função ventricular preservada.

Métodos

Pesquisa na *Medline*, *Embase*, registos na *Cochrane Cen-*

tral de ensaios controlados e revisões sistemáticas da *Cochrane* (até Julho 2009), sem restrições linguísticas. Pesquisaram-se ensaios clínicos com a duração de pelo menos 6 meses, que comparassem terapêuticas com IECAs ou ARAs isoladamente ou em combinação, registando os vários resultados encontrados. Através de protocolos padronizados, os autores analisaram as características dos estudos encontrados e hierarquizaram-nos segundo a sua qualidade e nível de evidência.

Resultados

Foram encontrados 44 estudos que obedeciam aos critérios de inclusão. Incluíram nove estudos controlados e aleatorizados, dois estudos comparativos não aleatorizados e seis revisões sistemáticas. Sete estudos (com 32.559 doentes) apresentavam nível de evidência moderado a alto, referindo que a utilização de um IECA reduz o risco relativo (RR) de mortalidade global (RR 0,87 [intervalo de confiança (IC) 95%, 0,81-0,94]), de mortalidade cardiovascular (RR 0,83 [IC 95%, 0,70-0,98]), de enfarte agudo do miocárdio não fatal (RR 0,83 [IC 95%, 0,73-0,94]) e de acidente vascular cerebral



(AVC) (RR 0,78 [IC 95%, 0,63-0,97]), mas aumenta o risco de síncope (RR 1,24 [IC 95%, 1,02-1,52]) e tosse (RR 1,67 [IC 95%, 1,22-2,29]). Um estudo com nível de evidência baixo (com 5.926 doentes) sugere que a utilização de ARAs reduz o risco relativo do resultado composto de mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio e AVC (RR 0,88 [IC 95%, 0,77-1,00]), mas não em termos individuais. O estudo (com 25.620 doentes) que compara a utilização de ARAs e IECAs em associação ou isoladamente apresenta nível de evidência moderado e evidencia efeitos similares na redução da mortalidade global (RR 1,07 [IC 95%, 0,98-1,16]), da mortalidade cardiovascular (RR 1,04 [IC 95%, 0,93-1,17]), de AVC (RR 0,93 [IC 95%, 0,81-1,07]) e enfarte agudo do miocárdio (RR 1,08 [IC 95%, 0,94-1,23]), entre o grupo da terapêutica combinada e o grupo do IECA isoladamente. Não foram encontradas diferenças nos benefícios entre o IECA e o ARA isoladamente. A descontinuação da terapêutica por efeitos secundários foi superior no grupo com terapêutica combinada, principalmente por hipotensão ($p < 0,001$) e síncope ($p = 0,035$), comparativamente com a utilização individual de IECA. Na comparação directa entre ARA e IECA, houve menor taxa de abandonos com ARA ($p = 0,02$), por hipotensão ($p < 0,001$) e por tosse ($p < 0,001$).

Os autores encontraram poucos estudos que comparassem os benefícios e riscos de terapêuticas isoladas com IECA, ARA ou em associação em subgrupos específicos. Na análise de dois ensaios com IECA, demonstrou-se que a redução de risco era superior nos doentes que não faziam anti-agregação em comparação com aqueles que faziam ($p < 0,003$) e em doentes que não tinham sido submetidos a revascularização coronária ($p = 0,078$). Não foram encontradas diferenças nestes dois estudos entre aqueles que

recebiam ou não tratamento com beta-bloquentes ou com estatinas ($p = 0,651$). Um estudo com ARA não mostrou diferenças entre aqueles que recebiam ou não tratamento com estatinas ($p = 0,287$).

Discussão

A utilização de IECAs, doses e de valores tensionais de base diferentes pode interferir com os resultados finais quando os estudos são analisados em conjunto. Os IECAs considerados como específicos dos tecidos (ramipril, quinapril, perindopril e trandolapril), não demonstraram maior protecção cardiovascular que os restantes (ex. enalapril). Os IECAs proporcionam benefícios similares, independentemente da redução dos valores tensionais, no entanto doses crescentes podem regredir o processo de aterosclerose, potenciando os benefícios clínicos.

O facto de haver apenas um estudo com ARAs num grupo que não tolerava o IECA e de apenas outro estudo a comparar ARA e IECA (em associação ou separadamente), diminuiu a qualidade da evidência dos resultados encontrados. Mais estudos serão necessários para clarificar o papel dos ARAs nesta população.

Em conclusão, a adição de IECA à terapêutica padrão em alguns doentes com doença isquémica do miocárdio e função ventricular preservada reduz as taxas de mortalidade global, cardiovascular, de AVC e de novos enfartes agudos do miocárdio. A adição de ARAs reduz o risco relativo do resultado composto de mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio e AVC, mas não em termos individuais. A combinação entre IECA e ARA parece não acrescentar benefícios à terapêutica individual com IECA mas aumenta os riscos.

Comentário

Esta revisão sistemática, confirma que a relação custo/benefício favorece a utilização de IECAs sobre os ARAs e sobre a sua associação em prevenção secundária. Para a Medicina Geral e Familiar seria fundamental existirem estudos semelhantes de qualidade, mas em prevenção primária. Os estudos seleccionados, com o maior número de doentes (HOPE 2000, EUROPA 2003, PEACE 2004, TRANSCEND 2008), dizem respeito à utilização de ramipril 10 mg id, perindopril 8mg id, trandolapril 4mg id e telmisartan 80 mg id, respectivamente. No ONTARGET 2008 utilizaram telmisartan 80 mg id

e ramipril 10 mg id, individualmente ou em associação. A utilização de diferentes IECAs mostrou não haver diferenças entre eles em termos de benefícios clínicos. São necessários mais estudos para clarificar se os ARAs têm vantagens em relação aos IECAs em termos de redução de eventos para lá da redução dos valores tensionais. Também é necessário comparar o benefício clínico, quando é necessário substituir um IECA (por tosse) por outro grupo terapêutico (ARA, antagonista do cálcio, diurético).

Pedro Gomes
USF Condeixa