



## INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: QUE IMPACTO NA MORTALIDADE GLOBAL DOS HIPERTENSOS?

Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012 Aug; 33 (16): 2088-97.

### Introdução

Mundialmente ocorrem 7,5 milhões de mortes (13% do total) atribuíveis a doenças associadas a hipertensão arterial (HTA), sendo este considerado o primeiro fator de risco de mortalidade.

Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) são o grupo farmacológico mais frequentemente prescrito para controlo da tensão arterial (TA), sendo, atualmente, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA) as subclasses clinicamente mais importantes. Embora ambos bloqueiem a angiotensina II, os IECA produzem vasodilatação adicional, por redução da degradação da bradicinina, com provável maior benefício.

Vários estudos têm evidenciado o efeito benéfico dos ISRAA na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular; contudo a redução da mortalidade por todas as causas ainda não foi convincentemente demonstrada.

Com o objetivo de avaliar o impacto dos ISRAA, como grupo terapêutico, na mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular devidas a HTA, foi realizada uma meta-análise de todos os ensaios clínicos randomizados prospetivos que comparam ISRAA com terapêutica controlo. Embora não fosse objetivo inicial, os autores decidiram, também, avaliar separadamente as classes IECA e ARA, tendo em conta as diferenças no mecanismo de ação.

### Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática de todos os ensaios clínicos aleatorizados disponíveis, publicados em inglês, entre 01-01-2000 e 01-03-2011, que avaliassem morbi-mortalidade, comparando o tratamento ativo com ISRAA *vs* terapêutica controlo, devendo os benefícios esperados advir, essencialmente, da redução da TA.

Dois autores avaliaram os estudos, de forma independente, quanto à população, tratamento, protocolo, *endpoints* e existência de viés de publicação. Foram critérios de exclusão: estudos com análises *post hoc* e/ou análises de subgrupos de estudos principais; inclusão de doentes devido a doenças específicas, nomeadamente, cardiovasculares ou renais (pelos possíveis efeitos adicionais dos

ISRAA, para além da redução da TA); menos de 2/3 da população com diagnóstico de HTA; menos de 100 participantes; baixa incidência de morte por todas as causas ou ausência de referência a este parâmetro; uso de ISRAA em ambos os ramos do ensaio.

Foram selecionados 20 ensaios, com um *follow-up* superior ou igual a 1 ano.

Os *endpoints* definidos foram mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, cuja taxa de incidência (TI) foi calculada com base na estimativa das taxas de mortalidade, que se assumiu serem constantes ao longo do tempo, de acordo com a curva de *Kaplan-Meier*. Realizou-se análise estratificada para as duas classes de ISRAA e, ainda, para o tipo de controlo (placebo *vs* tratamento ativo) e percentagem de doentes com diabetes ou insuficiência renal. Para todos os testes estatísticos, foi considerado significativo um valor de  $P < 0,05$ .

### Resultados

Os 20 ensaios incluídos englobaram 158 998 doentes submetidos a tratamento com ISRAA ( $n=71\,401$ ) ou controlo ( $n=87\,597$ ). Os IECA foram usados como tratamento ativo em 7 ensaios ( $n=76\,615$ ), dois destes sob controlo com placebo e os ARA testados em 13 ensaios, dos quais 5 placebo-controlados. Do total de participantes, com idade média de 67 anos, 58% eram do sexo masculino e 91% hipertensos (de acordo com definição aplicada em cada ensaio).

Durante um *follow-up* médio de 4,3 anos, 6 284 doentes sob terapêutica com um ISRAA morreram por qualquer causa (TI: 20,9 mortes por 1 000 doentes/ano), verificando-se 8 777 mortes nos grupos controlo (TI: 23,3 mortes por 1 000 doentes/ano). Em todos os ensaios o tratamento com um ISRAA associou-se a uma redução de 5% na mortalidade por todas as causas, estatisticamente significativa [*Hazard Ratio* (HR): 0,95, intervalo de confiança (IC) 95%: 0,91-1,00,  $P=0,032$ ].

No que concerne à mortalidade cardiovascular, morreram 2 570 doentes a fazer ISRAA (TI: 8,7 por 1 000 doentes/ano), contra 3 773 do grupo controlo (TI: 10,1 por 1 000 doentes/ano). Esta terapêutica associou-se, assim, a uma redução, estatisticamente significativa, de 7% sobre a mor-



talidade cardiovascular (HR: 0,93, IC 95%: 0,88-0,99,  $P=0,018$ ).

Da análise dos sete ensaios com IECA, resulta uma redução de 10%, estatisticamente significativa, sobre a mortalidade por todas as causas, quando comparado com os controlos (TI: 20,4 vs 24,2 mortes por 1 000 doentes/ano, respetivamente; HR: 0,90, IC 95%: 0,84-0,97,  $P=0,004$ ). Contrariamente, não foi demonstrada uma redução significativa na mortalidade com tratamento com ARA nos 13 ensaios (TI: 21,4 vs 22,0 mortes por 1 000 doentes/ano; HR: 0,99; IC 95%: 0,94-1,04,  $P=0,683$ ). Esta diferença entre IECA e ARA foi estatisticamente significativa ( $P=0,036$ ), com a redução da mortalidade por todas as causas observada no grupo dos ISRAA, aparentemente atribuída por completo aos IECA. Contrariamente, parece não haver diferença na redução da mortalidade cardiovascular por IECA ou ARA ( $P=0,227$ ). Mediante uma regressão linear múltipla, verificou-se uma associação significativa ( $P=0,035$ ) entre a média específica de TA de cada ensaio e a redução da mortalidade por bloqueio do SRAA, sendo esta redução maior nos ensaios com os maiores valores de TA média de base.

### Discussão

Nesta meta-análise, os ISRAA associaram-se a uma redução da mortalidade por qualquer causa (redução de 2,4 por 1 000 doentes/ano), benefício trazido, quase completamente, pelos IECA (redução de 3,8 por 1 000 doentes/ano). Os autores consideram estes dados consistentes e de aplicabilidade clínica, já que foi incluído um conjunto de en-

saios randomizados bem desenhados, abrangendo uma ampla população de hipertensos, com bom controlo de fatores de risco concomitantes, altamente representativa da população hipertensa atual e que não recebia tratamento com outros fármacos que reduzem o risco cardiovascular (estatinas, antiagregantes plaquetários, etc).

O efeito reduzido dos ARA sobre a mortalidade em hipertensos, quando comparado com o dos IECA, tem sido ponto atual de discussão. Os diferentes modos de atuação dos IECA e ARA e a leve redução na mortalidade cardiovascular com IECA (independente da TA), que não tem sido observada com ARA ou outros agentes anti-hipertensivos, poderá contribuir para este achado.

A grande variação entre os ensaios no que diz respeito às diferentes populações estudadas, as diferentes definições de HTA aplicadas, as diferentes doses de fármaco ativo e de controlo, o uso de diferentes fármacos de cada subclasse, os diferentes períodos de *follow-up* e a variabilidade de antecedentes, co-morbilidades e respetivas terapêuticas concomitantes, são apontadas pelos autores como as principais limitações desta meta-análise.

### Conclusão

Os ISRAA estão associados a uma significativa redução na mortalidade por todas as causas (5%) em populações com alta prevalência de HTA. Da análise estratificada por subgrupo, verificou-se um diferencial de benefício entre IECA e ARA, com os primeiros associando-se, por si só, a uma redução global da mortalidade de 10%, não se verificando o mesmo com a subclasse dos ARA.

### Comentário

Com o aumento da esperança média de vida e envelhecimento da população, será inevitável uma prevalência crescente da HTA, que atualmente já é responsável por mais de 7 milhões de mortes a nível mundial.

As recomendações europeias definem, claramente, como primeiro objetivo do tratamento da HTA, a redução da morbi-mortalidade. Parece não haver dúvidas relativamente aos efeitos benéficos a nível cardiovascular dos ISRAA; no entanto, o impacto na mortalidade ainda é questionável.<sup>1</sup>

Neste sentido, estamos perante um estudo inovador, que avaliando o impacto dos ISRAA em termos de redução da mortalidade por todas as causas, objetiva um be-

nefício significativo dos IECA sobre os ARA, como também já teria sido apontado noutros ensaios.<sup>2</sup> Contudo, a diferença entre estes ISRAA deverá ser interpretada com precaução, para evitar uma sobrevalorização dos IECA, já que, para além de se verificar em termos de mortalidade cardiovascular um efeito sobreponível para com os ARA, alguns estudos recentes provaram não existirem diferenças entre estas subclasses.<sup>3,4</sup>

Esta meta-análise reforça assim, que os IECA deverão ser considerados agentes de primeira linha no tratamento da HTA, já que parecem associar-se a um ganho global de sobrevida. Contudo, a falta de consistência atual entre estudos é a favor de que mais investigação seja levada a cabo, visando o esclarecimento do impacto dos

ISRAA sobre a mortalidade global.

Procedendo ao cálculo do *Number Needed to Treat* (NNT) em pacientes hipertensos sob ISRAA durante um ano, obteve-se um valor de aproximadamente 417, ou seja, em 417 hipertensos tratados com ISRAA, durante esse período de tempo, beneficiaremos um, evitando a sua morte por qualquer causa. No que concerne ao tratamento com IECA, do cálculo do NNT, retira-se que será necessário tratar durante 1 ano aproximadamente 263 hipertensos para que um deles beneficie evitando a sua morte por qualquer causa. No que diz respeito à intervenção com ARA, seria necessário tratar 1 667 hipertensos durante 1 ano, para que seja evitada a morte de um deles. Contrariamente às intervenções com ISRAA e IECA, cujo benefício na mortalidade por qualquer causa foi estatisticamente significativo, a redução da mortalidade encontrada com ARA não mostrou significância estatística. Da análise destes dados, observa-se igualmente uma superioridade dos IECA na redução da mortalidade por qualquer causa em doentes hipertensos.

Saliente-se que, no passado, os doentes eram alertados para a importância de um controlo tensional ale-

gando-se a prevenção de eventos cardiovasculares. Atualmente e com estes novos dados, a redução da mortalidade poderá constituir um argumento bastante convincente para melhorar a adesão ao tratamento entre os hipertensos.

Alexandra Duarte, Lígia Torres Lima  
Internas de Medicina Geral e Familiar  
USF São João de Sobrado

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007 Jun; 28 (12): 1462-536.
2. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147,020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011 Apr 26; 342: d2234.
3. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events (ONTARGET). *N Engl J Med* 2008 Apr 10; 358 (15): 1547-59.
4. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005 Apr; 42 Suppl 1: S42-9.

*Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.*