

Editor: Flávio Danni Fuchs

## Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al., for the PROfESS Study Group

Comentários: Fábio Tremea Cichelero<sup>1</sup>, Flávio Danni Fuchs<sup>1</sup>

### DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Apesar de a eficácia na prevenção secundária de acidente vascular cerebral (AVC) com diurético tiazídico associado a inibidor da ECA ter sido demonstrada há alguns anos<sup>1</sup>, ainda se questiona em quanto tempo pode ser reduzida a pressão arterial após o primeiro AVC. Além disso, sugere-se que existam efeitos pleiotrópicos, não mediados pela pressão arterial (PA), decorrentes do bloqueio do sistema renina-angiotensina.

O presente estudo investigou se telmisartana diminuiria o risco de um novo AVC, quando administrada até 4 meses após o primeiro evento. Para tanto, delineou-se ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, multicêntrico e fatorial. Selecionaram-se pacientes clinicamente estáveis, com idade maior que ou igual a 55 anos e episódio de AVC isquêmico a menos de 90 dias. Após 6 mil pacientes incluídos no estudo, arrolaram-se também pacientes entre 50 e 54 anos, com AVC isquêmico até 120 dias e dois fatores de risco adicionais (hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade, lesão em órgão-alvo). O desfecho primário foi o tempo até qualquer tipo de AVC e o secundário, a incidência de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, infarto miocárdico, AVC, piora ou nova insuficiência cardíaca) e de diabetes.

Estudaram-se 20.332 pacientes durante 2,5 anos. Apesar de a PA ter sido reduzida em 3,82/1,97 mmHg com telmisartana, comparada com placebo, não houve diminuição na incidência de AVC (8,7% versus 9,2%; HR (*Hazard Ratio*) 0,95; IC95% 0,86-1,04;  $p = 0,23$ ). Também não houve benefício nos desfechos secundários (eventos cardiovasculares: HR 0,94; IC95% 0,87-1,01;  $p = 0,11$  e incidência de diabetes: HR 0,82; IC95% 0,65-1,04;  $p = 0,10$ ).

### COMENTÁRIOS

Este estudo é mais uma evidência contrária à idéia de que a inibição do sistema renina-angiotensina apresente efeitos

benéficos adicionais aos anti-hipertensivos. Seus resultados estão de acordo com os achados do estudo ALLHAT<sup>2</sup> e do estudo VALUE<sup>3</sup>, em que antagonistas do sistema renina-angiotensina foram menos eficazes na prevenção de AVC, comparados à clortalidona e à anlodipina, dois anti-hipertensivos que proporcionaram reduções mais intensas na PA.

A pequena tendência ao benefício com o uso de telmisartana provavelmente se deve à redução da PA encontrada. Entretanto, é surpreendente o desenho de mais um estudo comparando fármaco anti-hipertensivo contra placebo. Na prevenção secundária de AVC, o estudo PROGRESS<sup>1</sup> demonstrou que diurético associado a inibidor da ECA diminuiu em 40% a incidência de AVC recorrente, independentemente da PA prévia, enquanto inibidor da ECA isolado não é eficaz.

Portanto, o comparador do telmisartana deveria ter sido um inibidor da ECA, com ambos os grupos utilizando diurético tiazídico. A era dos estudos comparativos de anti-hipertensivos com placebo já deveria ter acabado há vários anos<sup>4</sup>.

### REFERÊNCIAS

1. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
4. Fuchs FD. It is time to stop comparing blood pressure-lowering drugs with placebo. *Arch Intern Med*. 2006;166:1786.

### ARTIGO COMENTADO

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al., for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-37.