

Estudo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation): resultados e implicações clínicas da utilização de ramipril e vitamina E na prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco

Álvaro Avezum

Investigadores Brasileiros do Estudo HOPE

Introdução

Apesar dos fatores de risco tradicionais, tais como dislipidemia, diabetes, tabagismo e hipertensão, desempenham um papel relevante na etiologia, morbidade e mortalidade da doença cardiovascular, eles não são inteiramente responsáveis pelo risco cardiovascular. Outros fatores, como a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, de acordo com estudos experimentais, epidemiológicos e análises de subgrupos dos estudos SOLVD (prevenção e tratamento) e SAVE, parecem estar associados a um risco cardiovascular elevado. Portanto, uma avaliação prospectiva e randomizada analisando os efeitos de um inibidor da enzima conversora seria fundamental para esclarecer se o bloqueio deste sistema permitiria uma redução na taxa de eventos em pacientes de alto risco. Complementarmente, a modificação oxidativa de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é uma etapa importante no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose. Estudos epidemiológicos sugerem que a utilização de vitamina E reduz a incidência de eventos coronários. Contudo, estes dados sugestivos de benefício deveriam ser confirmados por um estudo prospectivo randomizado, com

poder estatístico adequado. O estudo HOPE foi conduzido em 20 países, envolvendo América do Norte, América Latina e Europa. No Brasil, participaram 19 centros investigadores distribuídos nas seguintes cidades: Araçatuba (SP), Campinas (SP), Marília (SP), Porto Alegre (RS), São José do Rio Preto (SP) e São Paulo (SP).

Metodologia

O Estudo HOPE avaliou os efeitos do ramipril e da vitamina E isolados e associados, na prevenção de eventos isquêmicos, em pacientes de alto risco. O planejamento do estudo foi randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com validação central independente dos eventos e com poder estatístico adequado para detectar mesmo uma diferença de 13,5% em eventos isquêmicos. O objetivo primário foi a redução do desfecho clínico combinado de óbito cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Os critérios de inclusão envolviam idade acima de 55 anos, história de doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica ou diabetes com um fator de risco adicional (hiper-

tensão, hipercolesterolemia, tabagismo ou microalbuminúria documentada). Pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 0,40$ conhecida ou com indicação clara para IECA ou vitamina E foram excluídos. A dose-alvo de ramipril foi de 10 mg/dia e de vitamina E de 400 UI/dia. O seguimento médio foi de 4 anos e meio.

Resultados

Ramipril: 9.297 pacientes foram randomizados para ramipril ou placebo, sendo a aderência à medicação de 78,8% e cerca de 65% dos pacientes estavam utilizando a dose de 10 mg/dia de ramipril, durante a última visita de seguimento. Confirmando a característica de alto risco da população incluída no estudo, 80% tinha doença arterial coronária, 11% acidente vascular cerebral, 38% diabetes e 66% hipercolesterolemia.

A taxa de eventos combinados (óbito cardiovascular ou infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral), no grupo ramipril, foi de 14% e no grupo-placebo de 17,8% (redução relativa de risco de 22%, $p < 0,001$). Houve redução significativa de infarto do miocárdio (20%; $p < 0,001$), de acidente vascular cerebral

(32%; $p < 0,001$) e de óbito cardiovascular (26%; $p < 0,001$), isoladamente (Figuras 1 e 2).

Vitamina E: 9.541 pacientes foram randomizados para vitamina E ou placebo, sendo a aderência à medicação de 89,2% durante a última visita de seguimento. O perfil de risco era similar àquele descrito para o ramipril. A taxa de eventos combinados (óbito cardiovascular ou infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral), no

grupo vitamina E, foi de 16,2% e no grupo-placebo de 15,5% (risco relativo de 1,05; $p = 0,33$). Mesmo quando se analisou o efeito da vitamina E sobre os eventos isoladamente, não houve benefício, não havendo, portanto, nenhum benefício da utilização de vitamina E na redução de eventos isquêmicos (Figuras 3 e 4).

Implicações clínicas: os resultados do Estudo HOPE demonstram que a utilização de ramipril, em uma

população de alto risco para eventos cardiovasculares, é benéfica, permitindo uma redução significativa e clinicamente relevante de eventos clínicos isquêmicos, tais como, óbito cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A população de pacientes que se beneficiou desta intervenção preventiva inclui pacientes com história de infarto do miocárdio, revascularização miocárdica, angina estável ou instável, aci-

Tabela 1 – Objetivos primários adjudicados do ramipril versus placebo 1/2

	Ramipril (%)	Placebo (%)	RR	95% IC	p
Nº randomizações	4.645	4.652			
Objetivos primários					
IM, AVC, Óbito CV	14	17,8	0,78	0,70-0,86	0,000002
Óbito CV*	6,1	8,1	0,74	0,64-0,87	0,0002
IM*	9,9	12,3	0,80	0,71-0,91	0,0005
AVC*	3,4	4,9	0,68	0,56-0,84	0,0003
Óbito não-CV	4,3	4,1	1,03	0,84-1,25	0,74
Mortalidade total	10,4	12,2	0,84	0,75-0,95	0,0058

*Não mutuamente exclusivo.

Tabela 2 – Objetivos secundários adjudicados do ramipril versus placebo 2/2

	Ramipril (%)	Placebo (%)	RR	95% IC	p
Nº randomizações	4.645	4.652			
Objetivos secundários					
Hosp. por angina instável	11,9	12,1	0,98	0,87-1,10	0,68
AI c/ alteração do ECG	3,8	3,9	0,97	0,79-1,19	0,76
Hospitalização p/ IC	3,0	3,4	0,88	0,70-1,1	0,25
Revascularização	16,0	18,3	0,85	0,77-0,94	0,002

Tabela 3 – Objetivos primários adjudicados vitamina E versus placebo 1/2

	Vitamina E (%)	Placebo (%)	RR	95% IC	p
Nº randomizações	4.761	4.780			
Objetivos primários					
IM, AVC, Óbito CV	16,2	15,5	1,05	0,95-1,16	0,35
Óbito CV	7,1	6,9	1,04	0,90-1,21	0,60
IM*	11,2	10,9	1,02	0,90-1,15	0,75
AVC*	4,4	3,8	1,16	0,95-1,42	0,15
Óbito CV	4,1	4,4	0,93	0,77-1,13	0,48
Mortalidade total	11,2	11,2	1	0,89-1,13	0,99

*Não mutuamente exclusivo.

dente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica ou diabetes com um fator de risco adicional. Apenas uma pequena parte do benefício com o ramipril poderia ser atribuída à redução em pressão arterial, pois houve uma redução de apenas 3 mmHg na pressão arterial sistólica e 2 mmHg na diastólica durante o período de seguimento do estudo. Portanto, outros mecanismos adicionais devem estar implicados no benefício do ramipril neste estudo. A tradução clínica deste benefício é de que o tratamento de mil pacientes com ramipril durante 4 anos, previne cerca de 150 eventos em aproximadamente 70 pacientes. Se 25% dos pacientes com doença cardiovascular, em países em desenvolvimento, e 50% em países desenvolvidos, recebessem ramipril objetivando a prevenção secundária de eventos isquêmicos, seriam prevenidos 1-1,5 milhão de óbitos, infarto do miocárdio, acidente vascular

cerebral ou procedimentos de revascularização miocárdica em todo o mundo.

Neste estudo, a vitamina E não reduziu a incidência de eventos cardiovasculares comparada com placebo durante o período de seguimento de 4 a 6 anos. Devido ao grande número de eventos e período de seguimento adequado, é pouco provável que exista algum benefício com a utilização de vitamina E. Outros estudos de prevenção secundária com vitamina E confirmam os achados do Estudo HOPE, demonstrando a consistência externa dos resultados (Figura 5).

Em conclusão, após analisarmos criticamente as informações veiculadas na literatura médica e considerarmos que as mesmas sejam válidas e confiáveis, devemos incorporá-las em nossa prática clínica diária, permitindo que intervenções eficazes tornem-se efetivas.

Este estudo demonstra o poder da colaboração científica mundial,

reforçando o papel fundamental da cooperação nacional para a busca contínua da melhora da prática clínica em nosso país. Abaixo a lista dos investigadores brasileiros que contribuíram para o recrutamento de 466 pacientes em nosso país, assegurando dados de alta qualidade para o estudo.

E. Alexandre, C. Amodeo, D. Armaganijan, J. Ayub, M. Bertolami, L. Bodanese, J. Borges, B. Caramelli, A. Carvalho, O. Coelho, G. Dioguardi, A. Falui, J. Ferreira Braga, M. Fichino, R. Franken, N. Ghorayeb, M. Gonçalves de Souza, G. Greque, A. Guedes, C. Gun, T. Kadri, T. Kawamura, A. Labrunie, F. Malheiros, L. Marafon, M. Nakamura, N. Nonohay, C. Ogawa, R. Pavanello, P. Puech-Leão, J. Ramires, R. Ramos, M. Sampaio, L. Saraiva, F. Savioli, A. Seixas, M. Shibata, A. Souza, J.E. Souza, L. Tanajura, O. Ueti, D. Vitola.

Manuscrito escrito por: Álvaro Avezum, João M. Rossi, Leopoldo S. Piegas.

Tabela 4 – Objetivos secundários adjudicados da vitamina E versus placebo 2/2

	Vitamina E	Placebo	Vitamina E versus placebo		
	(%)	(%)	RR	95% IC	p
Nº randomizações	4.761	4.780			
Objetivos secundários					
Hosp. por angina instável	11,7	11,4	1,03	0,92-1,16	0,60
AI c/ alteração do ECG	3,9	4,1	0,95	0,78-1,16	0,63
Hospitalização p/IC	3,4	3,1	1,11	0,88-1,38	0,38
Revascularização	16,7	15,5	1,09	0,99-1,20	0,09

Tabela 5 – Metaanálise de eventos cardiovasculares (Óbito CV, IM, AVC) em estudos de vitamina E

Estudo (dose/ano)	Vitamina E		Placebo		OR	95% IC
	# pts	%	# pts	%		
ATBC (50 mg/5)	14.564	13	14.569	13,5	0,96	0,90-1,03
CHAOS (400+/1-3)	1.035	4	967	6,6	0,60	0,40-0,89
GISSI (300/3,5)	5.660	10,1	5.664	10,3	0,98	0,87-1,10
HOPE (400/4,5)	4.761	16,2	4.780	15,5	1,05	0,95-1,16
Total	26.020	12,6	25.980	12,9	0,97	0,92-1,02

p=0,26

Referências

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342: 145-53, 2000.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 342: 154-60, 2000.