



# A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE PRESSÓRICO E ALCANCE DE METAS PRESSÓRICAS INTENSIVAS EM PACIENTES DIABÉTICOS E EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: OS ESTUDOS OPTIMAL-DIABETES E OPTIMAL-STROKE

## THE IMPORTANCE OF BLOOD PRESSURE CONTROL AND INTENSIVE BLOOD PRESSURE TARGETS IN PATIENTS WITH DIABETES AND STROKE: THE OPTIMAL-DIABETES AND OPTIMAL-STROKE TRIALS

Karla Santo<sup>1</sup> , Gisele Sampaio<sup>1,2</sup> , Otavio Berwanger<sup>1,3</sup> 

### RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica representa um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. O controle pressórico estrito é essencial para a redução de eventos cardiovasculares maiores, pois a pressão arterial sistólica elevada é o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares e mortalidade total. Ensaios clínicos randomizados prévios, como o SPRINT trial e o STEP trial, geraram evidências robustas sobre os benefícios do alcance de metas pressóricas intensivas na redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes hipertensos de alto risco cardiovascular não-diabéticos e sem acidente vascular cerebral (AVC) prévio. Porém, ainda há dúvidas sobre o benefício de tal estratégia nestas duas populações de pacientes. Para dar uma resposta definitiva a esta questão, os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE estão sendo conduzidos com alto rigor científico no Brasil e estes já são os maiores estudos sobre o tema em nível global. Os resultados destes dois estudos, previstos para 2024/2025, são muito esperados para nos dar as evidências necessárias sobre o benefício do controle pressórico intensivo em pacientes diabéticos e pós-AVC.

**Descritores:** Hipertensão Arterial Sistêmica; Doenças Cardiovasculares; Diabetes; Acidente Vascular Cerebral.

### ABSTRACT

Hypertension represents one of the main public health problems in Brazil and in the world. Blood pressure (BP) control is essential to reduce major cardiovascular events, as high systolic BP is the main modifiable risk factor for cardiovascular diseases and any-cause deaths. Previous randomized clinical trials, such as the SPRINT trial and the STEP trial, have provided robust evidence on the benefits of intensive BP targets on the reduction of major cardiovascular events in hypertensive patients with high cardiovascular risk without diabetes and previous stroke. However, there is still uncertainty about the benefits of such strategy on this two populations of patients. To provide a definitive answer to this question, the OPTIMAL-DIABETES and OPTIMAL-STROKE trials are being conducted with high scientific rigor in Brazil and these are already the biggest studies in this area globally. The results of these two trials, expected in 2024/2025, are long awaited to provide us the necessary evidence on the benefits of intensive BP control in patients with diabetes and patients with stroke.

**Keywords:** Systemic Arterial Hypertension; Cardiovascular Diseases; Diabetes; Stroke.

1. Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

3. George Institute for Global Health UK at Imperial College London, Londres, Reino Unido.

Correspondência: Karla Santo - Campus Cecília e Abram Szajman, Rua Comendador Elias Jafet 755, 4º andar, São Paulo, SP, CEP 05653-000, Brazil. karla.santo@einstein.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2023300122-7>

## HIPERTENSÃO ARTERIAL E A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE PRESSÓRICO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Atualmente, estima-se que a prevalência da HAS seja cerca de 30% da população mundial, contabilizando 1,28 bilhões indivíduos entre 30 e 79 anos.<sup>1</sup> Apesar da prevalência ter se mantido estável nos últimos 30 anos, o número absoluto de pessoas hipertensas dobrou em todo o mundo desde 1990, principalmente devido ao aumento e envelhecimento populacional.<sup>1</sup> Vale ressaltar que 82% dos indivíduos hipertensos vivem em países de baixa e média renda, como o Brasil.<sup>1</sup>

Apesar das taxas de diagnóstico, tratamento e controle da HAS terem melhorado nas últimas décadas, estas taxas ainda estão bem abaixo do ideal. Globalmente, somente cerca de metade dos hipertensos (49% dos homens e 59% das mulheres) têm conhecimento do diagnóstico de HAS e menos da metade (38% dos homens e 47% das mulheres) estão recebendo tratamento para HAS.<sup>1</sup> Entretanto, o mais preocupante é que menos de 1 em cada 4 indivíduos hipertensos (18% dos homens e 23% das mulheres) apresentam a pressão arterial (PA) controlada, definida como níveis pressóricos menores que 140 x 90 mmHg.<sup>1</sup> No Brasil, estudos nacionais, como a Pesquisa Nacional de Saúde 2013, o 1º Registro Brasileiro de Hipertensão, o Registro PINNACLE-Brazil e o estudo ELSA-Brasil, reportam taxas maiores de controle da PA, que variam entre 33% a 53,6%.<sup>2-5</sup>

A melhora do controle pressórico é essencial para a redução de eventos cardiovasculares maiores, pois a elevação sustentada da PA sistólica (PAS) e da PA diastólica (PAD) constitui o principal fator de risco independente e modificável para doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade total, tendo sido responsável por 10,8 milhões de mortes por causas cardiovasculares em todo o mundo em 2021, especialmente mortes por doença coronariana e acidente vascular cerebral (AVC).<sup>6</sup> Aumentos progressivos e sustentados da PAS e da PAD estão relacionados a incidência e mortalidade por doença coronariana. Níveis de PAS de 120, 130, 140 and 165 mmHg aumentam o risco de doença coronariana em 39%, 81%, 138% e 348%, respectivamente, quando comparados com um nível de PAS de 100 mmHg.<sup>7</sup>

## EVIDÊNCIAS DOS BENEFÍCIOS DAS METAS PRESSÓRICAS INTENSIVAS

Apesar da eficácia e segurança do controle da PAS e PAD serem bem estabelecidas, os níveis pressóricos ideais a serem recomendados em pacientes com alto risco cardiovascular ainda é um tema em debate. Neste sentido, ensaios clínicos randomizados (ECRs) de larga escala tem investigado os níveis ideais de PAS em pacientes hipertensos e produzido evidências de benefícios com o alcance de metas pressóricas intensivas. O estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) foi um ECR multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos, que incluiu 9361 pacientes com hipertensão e alto risco cardiovascular e randomizou os participantes para dois grupos de tratamento; um grupo de controle intensivo de PAS com o objetivo de alcançar uma PAS < 120 mmHg e um grupo de controle padrão da PAS com o objetivo de alcançar uma PAS

< 140 mmHg.<sup>8,9</sup> Em uma média de 3,26 anos de seguimento, o estudo foi interrompido precocemente em 2015 devido à redução significativa de eventos cardiovasculares maiores no grupo de controle intensivo da PAS.<sup>9</sup> No reporte final do estudo, publicado em 2021, em um seguimento médio de 3,33 anos, o grupo de controle intensivo da PAS apresentou uma redução de 27% nos eventos cardiovasculares maiores (composto de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio [IAM], AVC, angina instável ou insuficiência cardíaca [IC] descompensada), e uma redução de 25% e 42% na mortalidade total e na mortalidade cardiovascular, respectivamente, comparado com o grupo de controle padrão da PAS.<sup>10</sup> Este estudo excluiu pacientes com diabetes e AVC prévio.

O estudo STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*) foi outro ECR multicêntrico, conduzido na China, que também avaliou o controle intensivo da PAS (meta de PAS entre 110 e < 130 mmHg) comparado com o controle padrão de PAS (meta de PAS entre 130 e < 150 mmHg) em 8511 pacientes hipertensos com idade entre 60 e 80 anos.<sup>11</sup> Este estudo também demonstrou uma redução de 26% de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, síndrome coronária aguda, AVC, hospitalização por IC, revascularização coronária ou fibrilação atrial) em um período médio de seguimento de 3,34 anos. Este estudo incluiu apenas 19% de pacientes com diabetes e excluiu pacientes com AVC prévios.

## Pacientes com diabetes

As evidências do benefício de metas pressóricas intensivas em pacientes com diabetes são um tema ainda controverso. O principal estudo realizado sobre o tema foi o estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). Este estudo foi um ECR multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos, com um desenho fatorial 2x2 que avaliou os benefícios do controle intensivo da PAS em pacientes diabéticos, assim como também avaliou o controle glicêmico intensivo e o uso de fibratos em associação a estatinas para o controle dos níveis de colesterol nestes pacientes.<sup>12</sup> O braço de controle pressórico do estudo comparou um controle intensivo da PAS (PAS < 120 mmHg) com um controle padrão da PAS (PAS < 140 mmHg) em 4733 pacientes diabéticos. Em um tempo médio de 4,7 anos de seguimento, os resultados do estudo ACCORD não demonstraram uma diferença significativa no desfecho primário do estudo que era composto por morte cardiovascular, IAM não-fatal e AVC não-fatal entre os grupos de tratamento.<sup>13</sup> Mas vale ressaltar que o estudo demonstrou uma redução significativa de 41% nas taxas de AVC.

Após a publicação dos resultados do estudo SPRINT, comparações entre estes dois importantes estudos foram feitas para tentar explicar a discrepância nos seus resultados. Uma meta-análise demonstrou que os resultados dos desfechos individuais dos dois estudo eram consistentes e que a diferença entre os resultados provavelmente ocorreu devido ao poder estatístico insuficiente do estudos ACCORD.<sup>14</sup> Além disso, uma análise avaliou o benefício do controle intensivo da PAS na redução de eventos cardiovasculares maiores nos participantes diabéticos do estudo ACCORD que seriam elegíveis ao estudo SPRINT baseado no critério de alto risco cardiovascular, excluindo aqueles pacientes randomizados

para o controle glicêmico intensivo.<sup>15</sup> Os resultados desta análise demonstram uma redução significativa dos eventos cardiovasculares maiores neste pacientes diabéticos com fatores de risco adicionais.<sup>15</sup> Outra análise comparou os resultados do estudo SPRINT com os resultados do estudo ACCORD, separando a população deste estudo em pacientes randomizados para o controle glicêmico intensivo e controle glicêmico padrão.<sup>16</sup> Os resultados desta análise demonstram que os pacientes do estudo ACCORD randomizados para o controle glicêmico padrão obtiveram uma redução da taxa de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade total semelhante ao encontrado no estudo SPRINT, enquanto que tal benefício não foi encontrado nos pacientes do estudo ACCORD randomizados para o controle glicêmico intensivo.<sup>16</sup> Os autores concluem que possivelmente uma interação entre o controle pressórico intensivo e o controle glicêmico intensivo pode ter mascarado os benefícios do controle pressórico intensivo no estudo ACCORD.<sup>16</sup>

Mais recentemente, uma meta-análise analisou dados individuais de 51 ECRs relacionados ao controle pressórico para avaliar se há alguma diferença nas metas de controle pressórico de pacientes diabéticos comparados com não-diabéticos.<sup>17</sup> Esta meta-análise incluiu um total de 358.533 indivíduos, dos quais 29% tinham um diagnóstico de diabetes.<sup>17</sup> Os resultados desta meta-análise demonstram que a redução da PAS é benéfica em reduzir eventos cardiovasculares tanto em pacientes diabéticos como em não-diabéticos.<sup>17</sup> Porém, os efeitos benéficos parecem ser de magnitude mais discreta em pacientes diabéticos quando comparados com não-diabéticos.<sup>17</sup>

### Pacientes com Acidente Vascular Cerebral

Aproximadamente 25% dos AVCs são recorrentes, com um risco anual de recorrência em torno de 4%.<sup>18</sup> Em um estudo populacional de AVC conduzido em Dublin, realizado por um período de dois anos, foi observada uma taxa acumulada de recorrência de 10,8%, com 38,6% dos casos resultando em óbito.<sup>19</sup> Um estudo epidemiológico realizado na cidade de Fortaleza mostrou que 42,9% dos eventos de AVC foram recorrências.<sup>20</sup> A complexidade do AVC e suas consequências hemodinâmicas podem variar entre os diferentes tipos de AVC e o momento da avaliação clínica. Portanto, o manejo da PA em pacientes pós-AVC é complexo e necessita de objetivos terapêuticos claros considerando o momento da avaliação.

Em ECRs de prevenção primária de eventos cardiovasculares, incluindo AVC, quanto menor o nível pressórico, maior a prevenção de AVC em pacientes hipertensos, com níveis abaixo de 115 mmHg sugeridos como alvo ótimo de PAS.<sup>21</sup> Após um AVC, a redução da PA na fase crônica diminuiu as taxas de recorrência de AVC entre pacientes hipertensos e não hipertensos no estudo PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*).<sup>22</sup> Uma análise pós-hoc do estudo PROGRESS sugeriu que o nível alvo ótimo de PAS para a prevenção secundária de AVC seria menor que 120 mmHg.<sup>23</sup> O estudo PROGRESS demonstrou que, especificamente para pacientes com PA abaixo de 160 x 90 mmHg, o tratamento combinado com perindopril e indapamida reduziu a taxa absoluta de eventos cardiovasculares maiores de 4,4% para 3,5% ao ano. Assim, um evento cardiovascular

maior pode ser prevenido tratando 22 pacientes normotensos durante cinco anos com a combinação de perindopril e indapamida. Este “número necessário para tratar” tem a mesma magnitude que a dos agentes antiplaquetários em pacientes com AVC isquêmico.<sup>24</sup>

No estudo SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*), o alvo de PA foi avaliado em pacientes com AVC recente.<sup>25</sup> O estudo randomizou pacientes com AVC lacunar para um alvo de PAS de 130 a 149 mmHg ou menos que 130 mmHg, e demonstrou que uma PAS menor que 130 mmHg é provavelmente benéfica, especialmente para a prevenção de AVC hemorrágico. O controle intensivo da PAS para um alvo menor que 130 mmHg (média, 127 mmHg) resultou em uma redução não significativa em todos os AVCs (HR, 0,81; 95% IC, 0,64-1,03) e em uma redução significativa em hemorragias intracranianas (HR, 0,37; 95% IC, 0,15-0,95) em comparação com a redução padrão da PAS para um alvo de 130 a 149 mmHg.<sup>25</sup>

Uma meta-análise demonstrou que o controle rigoroso e agressivo da PA com níveis médios de PA < 130 x 85 mmHg pareceu ser benéfico para a prevenção secundária de AVC.<sup>26</sup> Embora uma meta-análise de três estudos (3632 participantes) comparando diferentes alvos de PAS tenha sugerido que a redução intensiva da PAS diminui a taxa de AVC recorrente,<sup>27</sup> até o momento apenas um ECR testou o efeito de tal redução agressiva da PA para a prevenção secundária, o estudo RESPECT que foi interrompido precocemente.<sup>28</sup>

No estudo RESPECT, 1263 pacientes foram incluídos e 99,5% completaram uma média 3,9 anos de acompanhamento.<sup>28</sup> A média da PA basal foi 145,4 x 83,6 mmHg. Ao longo do período de acompanhamento geral, a média da PA foi 133,2 x 77,7 mmHg no grupo de tratamento padrão e 126,7 x 77,4 no grupo de tratamento intensivo. Noventa e um AVCs recorrentes ocorreram. Foi observada uma redução não significativa da taxa de AVCs recorrentes no grupo com controle intensivo de PAS comparado ao grupo tratamento padrão. Ao combinar os resultados do estudo RESPECT com os outros três ECRs relevantes prévios em uma nova meta-análise, a razão de risco favoreceu o controle intensivo da PAS (razão de risco relativa, 0,78; IC 95%, 0,64-0,96; P = 0,02; diferença absoluta de risco, -1,5%; IC 95%, -2,6% a -0,4%; número necessário para tratar, 67; IC 95%, 39-250).<sup>28</sup>

No estudo PRoFESS (*Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes*), telmisartan em uma dose diária de 80 mg foi comparado ao placebo em 20.392 pacientes com AVC isquêmico prévio.<sup>29</sup> Devido ao desenho fatorial do estudo PRoFESS, que permitiu a comparação de dois regimes antiplaquetários, pacientes com AVC hemorrágico foram excluídos. Todos os pacientes receberam tratamento para controle da PA a critério dos investigadores. O desfecho principal foi a recorrência de AVC. O intervalo mediano para randomização foi de 15 dias após o AVC e o acompanhamento mediano foi de 2,5 anos. Embora 74% dos participantes tivessem histórico de hipertensão, a PA média na randomização foi de 144,1 x 83,8 mmHg. Durante o acompanhamento, a PA diminuiu em ambos os grupos, mas mais no braço tratado com telmisartan (diferença média da PA de 3,8 x 2,0 mmHg). As razões de risco foram de 0,95 (IC95%, 0,86 a 1,04; P=0,23) para recorrência de AVC, 0,94 (0,87 a 1,01; P=0,11) para eventos

cardiovasculares maiores e 0,82 (0,65 a 1,04;  $P=0,10$ ) para desenvolvimento de diabetes. Os resultados foram consistentes em vários subgrupos de AVC e em subgrupos de pacientes pré-especificados. Não houve interações com os regimes antiplaquetários. Portanto, o tratamento com telmisartan iniciado logo após o AVC isquêmico e continuado por 2,5 anos não reduziu de forma significativa a taxa de recorrência de AVC, eventos cardiovasculares maiores ou diabetes.

A redução de risco e diferença de PA foram consistentes nos diferentes estudos, tendo sido de 0,72 e 9,0 mmHg no PROGRESS, 0,81 e 11,0 mmHg no SPS3, 0,90 e 4,0 mmHg no PROfESS, 0,73 e 6,5 mmHg no estudo RESPECT e 0,73 e 7,0 mmHg em uma revisão sistemática de todos os ECRs de redução de PA. Quando os achados do estudo RESPECT foram avaliados em conjunto com os três outros ECRs em uma meta-análise, a razão de risco favoreceu o controle intensivo da PA (razão de risco relativo, 0,78; IC de 95%, 0,64-0,96;  $P = 0,02$ ; diferença absoluta de risco, -1,5%; IC de 95%, -2,6% a -0,4%; número necessário para tratar, 67; IC de 95%, 39-250).<sup>28</sup>

## ESTUDOS OPTIMAL-DIABETES E OPTIMAL-STROKE

Baseado nestas evidências prévias, podemos dizer que ainda há incerteza acerca do nível ideal de PAS em pacientes com diabetes e em pacientes com AVC prévio, e ECRs definitivos são necessários para determinar se metas pressóricas intensivas são benéficas nestas populações de pacientes. Assim, para responder a esta pergunta de uma maneira robusta e com alta qualidade científica, os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE foram desenhados com o objetivo de avaliar se o controle intensivo da PAS reduz eventos cardiovasculares maiores em pacientes com diabetes e AVC prévio, respectivamente.

### Desenho dos estudos

Os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE são ECRs de larga escala, prospectivos, multicêntricos, abertos e de superioridade com dois braços paralelos, randomização central com alocação sigilosa, avaliação de desfechos independente e cega, e análise por intenção de tratar. Os estudos estão sendo conduzidos no Brasil, liderados pela Academic Research Organization do Hospital Israelita Albert Einstein, com um financiamento do Ministério da Saúde, através do programa PROADI-SUS (*Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde*). Os OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE estão registrados nos estudos Clinicaltrials.gov (NCT04040634 e NCT04036409, respectivamente).

### Elegibilidade

Para serem elegíveis para o estudo OPTIMAL-DIABETES, os pacientes precisam ter  $\geq 50$  anos, ter PAS elevada na triagem (PAS entre 130 e 180 mmHg), ter diabetes tipo 2 e ter um critério de alto risco cardiovascular, podendo ser DVC estabelecida (doença coronariana, doença cerebrovascular, doença carotídea ou doença arterial periférica), achados subclínicos de DCV (escore de cálcio elevado, índice tornozelo-braço diminuído ou hipertrofia ventricular esquerda), doença renal

crônica (DRC) ou fatores de risco cardiovasculares adicionais (idade  $\geq 75$  anos, tabagismo ou dislipidemia).

Para serem elegíveis para o estudo OPTIMAL-STROKE, os pacientes precisam ter 18 anos ou mais, ter PAS elevada na triagem (PAS entre 130 e 180 mmHg), e ter um histórico de AVC isquêmico prévio ou ataque isquêmico transitório (AIT).

Para os dois estudos, os critérios de exclusão incluem recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, HAS de causa secundária, síndrome coronariana aguda recente, angina de repouso, IC grave, DRC grave, obesidade mórbida, gravidez ou lactação, participação em outro estudo de prevenção de DCV e fatores que limitem a participação do paciente nos estudos. No estudo OPTIMAL-STROKE, há um critério de exclusão adicional que é a incapacidade grave pós-AVC.

### Intervenções

Ao serem incluídos nos estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE, os participantes são randomizados para um de dois grupos: a) grupo de tratamento intensivo com a meta de PAS  $< 120$  mmHg ou; b) grupo de tratamento padrão com a meta de PAS  $< 140$  mmHg.

Para atingir as metas pressóricas, os investigadores são orientados a prescrever medicações que tem relação comprovada com a redução de eventos cardiovasculares, como diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), e bloqueadores do canal de cálcio (BCC). Os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE não estão testando a eficácia de medicamentos específicos; os estudos estão testando as diferentes metas pressóricas. Entretanto, como forma de facilitar a adesão ao tratamento, os estudos estão disponibilizando aos participantes medicações anti-hipertensivas em combinações de dose fixa com posologia de uma vez ao dia. Essas combinações incluem combinações de dose fixa com duas drogas, como um diurético tiazídico e um IECA (indapamida + perindopril arginina) ou um IECA e um BCC (perindopril arginina + anlodipina) e combinações de dose fixa com três drogas com um diurético tiazídico, um IECA e um BCC (indapamida + perindopril arginina + anlodipina). É importante ressaltar que estas medicações anti-hipertensivas disponíveis e recomendadas para uso nos estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE tem comprovada segurança e eficácia na redução de eventos cardiovasculares maiores, principalmente em pacientes diabéticos e pacientes com AVC prévio, conforme demonstrado nos ECRs prévios de larga escala ADVANCE<sup>30</sup> e PROGRESS,<sup>22</sup> respectivamente. A empresa farmacêutica Servier está fornecendo os medicamentos anti-hipertensivos disponibilizados aos pacientes pelo estudo. Todos os medicamentos fornecidos pela empresa Servier estão sendo usados conforme as recomendações de bula, de acordo com o registro do medicamento aprovado pela ANVISA. Se necessário, medicamentos não fornecidos pelo estudo também poderão ser usados a critério do investigador, sendo que a prescrição de medicamentos com posologia de uma vez ao dia é sempre encorajada.

### Desfechos

O desfecho primário dos dois estudos é um desfecho composto de eventos cardiovasculares maiores (tempo até o

primeiro evento), incluindo os seguintes eventos: mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal, hospitalização por angina instável ou hospitalização por IC.

O desfecho secundário chave é um desfecho composto de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal. Outros desfechos secundários incluem os componentes individuais do desfecho primário, mortalidade total, mortalidade total combinada com os outros componentes do desfecho primário, mortalidade renal, desfecho renal e tipos de AVC.

### Status atual

Os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE iniciaram a inclusão de participantes em agosto de 2019. O estudo OPTIMAL-DIABETES finalizou o recrutamento em outubro de 2021 com um total de 9479 pacientes incluídos. O estudo OPTIMAL-STROKE finalizou o recrutamento em agosto de 2022 com um total de 4368 pacientes incluídos. Com isto, o estudo OPTIMAL-DIABETES é o maior estudo sobre metas pressóricas em todo o mundo sendo maior que o estudo SPRINT e também o maior estudo sobre metas pressóricas em pacientes diabéticos, tendo incluído mais do que o dobro de participantes que o estudo ACCORD. Da mesma forma, o OPTIMAL-STROKE é o maior estudo sobre metas pressóricas em pacientes com AVC prévio, tendo passado o número de pacientes incluídos no estudo SPS3. A Tabela 1 apresenta o comparativo dos estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE com os estudos de metas pressóricas prévios.

Atualmente, os participantes estão sendo acompanhados para o monitoramento dos níveis de PAS e alcance das metas pressóricas, assim como para a ocorrência de desfechos. A previsão é que os resultados de ambos os estudos sejam divulgados através de apresentações em congressos internacionais e publicações em revistas de alto impacto em 2024/2025. Os resultados dos estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE darão a resposta definitiva ao mundo sobre o benefício do controle pressórico intensivo em pacientes diabéticos e em pacientes com AVC prévio, respectivamente.

### CONCLUSÃO

O controle pressórico é essencial para a redução da morbimortalidade por DCV. Evidências recentes demonstraram que um controle pressórico mais intensivo é benéfico em reduzir eventos cardiovasculares quando comparado ao controle pressórico padrão. Tais evidências são mais robustas em pacientes com alto risco cardiovascular, não-diabéticos e sem história de AVC. Porém, ainda há incerteza sobre o benefício de tal estratégia nestas duas populações de pacientes. Para dar uma resposta definitiva a esta questão, os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE estão sendo conduzidos com alto rigor científico no Brasil e estes já são os maiores estudos sobre o tema em nível global. Os resultados destes dois estudos, previstos para 2024/2025, são muito esperados para nos dar as evidências necessárias sobre o benefício do controle pressórico intensivo em pacientes diabéticos e em pacientes pós-AVC.

**Tabela 1.** Comparativo entre os estudos OPTIMAL-DIABETES e OPTIMAL-STROKE e estudos de metas pressóricas prévios.

Estudo	Ano de publicação	População do estudo	Nº pacientes randomizados
ACCORD <sup>13</sup>	2010	Idade ≥ 40 anos DM tipo 2 Critério alto risco CV adicional	4733
SPS3 <sup>25</sup>	2013	Idade ≥ 30 anos AVC isquêmico lacunar	3020
SPRINT <sup>9</sup>	2015	Idade ≥ 50 anos Sem DM tipo 2 e sem história de AVC Critério alto risco CV adicional	9361
RESPECT <sup>28</sup>	2019	Idade 50 a 85 anos AVC prévio isquêmico ou hemorrágico	1263
STEP <sup>11</sup>	2021	Idade 60 a 80 anos 19% com DM tipo 2 Sem história de AVC	8511
OPTIMAL-DIABETES	-	Idade ≥ 50 anos DM tipo 2 Critério alto risco CV adicional	9479
OPTIMAL-STROKE	-	Idade ≥ 18 anos AVC isquêmico ou AIT prévio	4368

AIT, ataque isquêmico transitório; AVC, acidente vascular cerebral; CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus.

### REFERÊNCIAS

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. RBH Investigators. The First Brazilian Registry of Hypertension. *Am Heart J*. 2018;205:154-157. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.012.
- Macinko J, Leventhal DGP, Lima-Costa MF. Primary Care and the Hypertension Care Continuum in Brazil. *J Ambul Care Manage*. 2018;41(1):34-46. doi: 10.1097/JAC.0000000000000222.
- Avezum A, Cordeiro Mattos A, Oliveira GBF, Oliveira G B F, Pinto I M, Rombaldi A R, et al. P6368 Blood pressure control in a registry of clinical practice, PINNACLE-BRAZIL REGISTRY. *Eur Heart J* 2019;40(Supplement\_1) doi: 10.1093/eurheartj/ehz746.0964
- Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the

- ELSA-Brasil Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127382. doi: 10.1371/journal.pone.0127382.
6. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
  7. Razo C, Welgan CA, Johnson CO, McLaughlin SA, Iannucci V, Rodgers A, et al. Effects of elevated systolic blood pressure on ischemic heart disease: a Burden of Proof study. *Nat Med*. 2022;28(10):2056-2065. doi: 10.1038/s41591-022-01974-1.
  8. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clin Trials*. 2014;11(5):532-46. doi: 10.1177/1740774514537404.
  9. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
  10. SPRINT Research Group; Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1921-1930. doi: 10.1056/NEJMoa1901281.
  11. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437.
  12. ACCORD Study Group; Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol*. 2007;99(12A):211-33i. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003.
  13. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
  14. Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets--SPRINT Starts the Marathon. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2175-8. doi: 10.1056/NEJMe1513301.
  15. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassel BW. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1733-1738. doi: 10.2337/dc17-1366.
  16. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, Whelton PK, Ambrosius WT, Cheung AK, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those Without Diabetes Mellitus: Reconciling Results From ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18):e009326. doi: 10.1161/JAHA.118.009326.
  17. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(9):645-654. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00172-3.
  18. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominisky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602615.
  19. Callaly E, Ni Chroinin D, Hannon N, Marnane M, Akijian L, Sheehan O, et al. Rates, Predictors, and Outcomes of Early and Late Recurrence After Stroke. *Stroke*. 2016;47(1):244-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011248
  20. de Carvalho JJ, Alves MB, Viana GÁ, Machado CB, dos Santos BF, Kanamura AH, et al. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil: a hospital-based multicenter prospective study. *Stroke*. 2011;42(12):3341-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.626523.
  21. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
  22. 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(9287):1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
  23. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86.
  24. Gijn VJ. The PROGRESS Trial: Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2002;33(1):319-20. doi: 10.1161/str.33.1.319
  25. SPS3 Study Group; Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, ET AL. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
  26. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. 2017;69(1):171-179. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485.
  27. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, Nederkoorn PJ, de Haan R, Roos YB, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD007858. doi: 10.1002/14651858.CD007858.pub2.
  28. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(11):1309-1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167.
  29. 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;359(12):1225-37. doi: 10.1056/NEJMoa0804593.
  30. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.