

**PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR
O papel de inibidores da ECA (iECA) e bloqueadores de receptores de Angiotensina (BRAs)**

Dr. Daniel Fernández-Bergés

Introdução

Doença cardiovascular (DCV) é causa de aproximadamente um terço das mortes em todo o mundo (1)

Um de grupo pacientes que é particularmente de alto risco para eventos cardiovasculares e morte é aquele com doença arterial coronariana (DAC) estável, especialmente se estes pacientes tiveram IAM ou revascularização. No entanto, o risco cardiovascular parece diferir em diferentes pacientes, da mesma forma que nem todos pacientes que tiveram um evento cardiovascular têm o mesmo risco de sofrer um novo evento. A avaliação de risco cardiovascular e a aplicação das diretrizes atuais de tratamento, aplicadas individualmente para cada paciente, é um importante desafio que vem confrontando médicos em todo o mundo. Mudanças no estilo de vida (tabagismo, ingestão alcoólica, dieta e atividade física) e reabilitação cardíaca desempenham importante parte na redução de riscos de eventos cardiovasculares. Pacientes com história de IAM e/ ou aqueles que foram submetidos à RM devem receber suplementação com medicações. Alguns agentes farmacológicos são conhecidos por melhorar o prognóstico destes pacientes, por exemplo, beta-bloqueadores, agentes anti-plaquetários, eplerenone, estatinas, e iECA (2-14). A menos que exista contra-indicações, pacientes com IAM prévio devem ser tratados com beta-bloqueadores indefinidamente(2). A forte evidência é que beta-bloqueadores aumenta a sobrevida destes pacientes em 20-25% por prevenir mortalidade cardíaca, morte súbita cardíaca e novo episódio de IAM (2-4). Similarmente, agentes anti-plaquetários (e em muitos casos isso significa aspirina) têm benefícios para pacientes com IAM prévio. Dados de aproximadamente 20.000 pacientes com história de IAM mostrou que a aspirina reduziu o risco de IAM recorrente, AVC, ou morte de causa vascular em 25%(5). Isto corresponde a 36 menos eventos por 1000 pacientes tratados durante período de 27 meses. Tratamento de redução lipídica com estatinas também é obrigatório em pacientes que tiveram IAM ou RM. Vários estudos mostraram que o uso de estatinas em pacientes com DAC estável reduziu a morbidade e a mortalidade (6-8).

Em 2004 a "Task Force of the European Society of Cardiology" publicou um documento útil estabelecendo as evidências disponíveis para a utilização dos IECAs na doença cardiovascular.

Níveis de Evidência apresentam suas recomendações conforme anteriormente publicados (9).

Níveis de Evidência

- A: Dados obtidos de vários estudos clínicos randomizados ou metanálises.
- B: Dados obtidos de apenas um estudo clínico randomizado ou estudos não-randomizados.
- C: Consenso de opiniões de especialistas e/ ou pequenos estudos

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70

Esse slide mostra que as recomendações são apresentadas como "Classes I, II, ou III" dependendo da evidência avaliada.

Recomendações Apresentadas como Classe I, II ou III

Classe I: Evidência e/ ou acordo geral que um determinado procedimento/ tratamento é benéfico/ eficaz.

Classe II: Evidência conflitante e/ ou divergência de opiniões sobre a utilidade/ eficácia de um procedimento/ tratamento.

Classe II a: Evidência relevante de evidência/ opinião a favor da utilidade/ eficácia.

Classe II b: Utilidade/ eficácia é bem menos estabelecida por evidências/ opiniões.

Classe III: Evidência ou acordo geral que o tratamento não é útil/ eficaz, e em alguns casos pode ser prejudicial.

Os “bem conhecidos” efeitos dos iECAs

➤ **Efeitos hemodinâmicos**

- Os iECA diminuem a resistência vascular periférica
- Na insuficiência cardíaca iECA causam dilatação arterial e venosa, assim reduzindo a pressão capilar e a pressão de VE
- iECAs reduzem hipertrofia cardíaca e pressão arterial sistêmica

➤ **Efeitos neurohormonais:**

Os iECAs bloqueiam competitivamente a conversão de angiotensina-I em angiotensina –II reduzindo assim os níveis circulante e locais de angiotensina –II. Os iECAs também reduzem aldosterona, secreção de vasopressina e diminuem a atividade simpática e efeitos tróficos da angiotensina II. Entretanto, não inibem a ação da angiotensina II que é mediada através da ativação de receptores AT 1 e AT2, e, além disso, não interagem com outros componentes do sistema renina-angiotensina (15)

Por conta destes efeitos iECAs são vasodilatadores e diminuem a resistência vascular. Esta ação é particularmente forte em pacientes com hipertensão arterial (HAS) (15) e/ ou insuficiência cardíaca (10-12).

Os iECAs revetem hipertrofia cardíaca em pacientes hipertensos, e reduzem a disfunção endotelial em pacientes normotensos com doenças cardiovasculares (16).

Após o início da administração, iECAs

- Diminuem a angiotensina-II e aldosterona e aumenta a liberação de renina e angiotensina-I
- Redução plasmática de epinefrina, noradrenalina e vasopressina
- Aumento da produção de bradicinina

Swedberg K Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategy. Eur Heart Fail 2000;2:229-33.

Tratamento a curto-prazo com iECA é acompanhado por diminuição nos níveis de angiotensina-II e aldosterona e aumento nos níveis de secreção de renina e angiotensina-I (17), no mesmo tempo em que aumentam os níveis de cininas, prostaciclina e óxido nítrico, que podem, em parte explicar seus efeitos vasodilatadores, antitrombóticos e antiproliferativos.

Durante a administração crônica de iECA:

- Angiotensina-II e aldosterona retornam a valores basais
- iECA aumentam níveis de NO, cininas e prostaciclina
- Impede a progressão da microalbuminúria e lesão renal em pacientes com diabetes tipo 2 e pessoas não diabéticas.

Durante a inibição crônica da ECA, os níveis de angiotensina-II e aldosterona tendem a retornar aos valores pré-tratamento devido a ativação de vias alternativas, que aumentam NO, cininas e prostaciclina, e como foi mencionado antes, tiveram importante ação preventiva no desenvolvimento de insuficiência renal por diminuição progressiva de microalbuminúria e lesões renais na população diabética e também na população não diabética (18)

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

Outros efeitos do iECA

- iECA tem propriedades antiatherogenic :
- Reduzem migração e proliferação de células de músculo liso vascular, diminui estresse oxidativo e ativação de células inflamatórias, e também melhora a função endotelial.

Pitt B. Potential role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of atherosclerosis. Eur Heart J 1995;16:49-54.

Schoelkens BA, Landgraf W. ACE inhibition and atherosclerosis. Can J Physiol Pharmacol 2002;80:354-9.

Intervenção anti-inflamatória na aterosclerose – o papel dos iECAs

Inflamação desempenha parte em todas as fases da aterosclerose, do início e durante a progressão da doença. Ao final, leva à ruptura da placa surgindo então complicações trombóticas, culminando em manifestações clínicas agudas. Bem como reduzir os fatores clássicos de risco cardiovascular, como tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia, verifica-se um interesse crescente nos agentes que podem reduzir as inflamações vasculares. O sistema renina - angiotensina desempenha um papel importante na patogênese e progressão da inflamação e aterosclerose. Angiotensina II ativa processos inflamatórios nas paredes arteriais, aumentando a liberação de mediadores inflamatórios dos músculos lisos e células endoteliais e de macrófagos ativados. Bradicininina, por sua vez, aumenta a produção local de óxido nítrico, que possui propriedades anti - inflamatórias. Os iECAs têm propriedades anti-aterogênese e efeitos benéficos sobre a função endotelial, o que pode estar relacionado com os seus efeitos inibitórios na formação da angiotensina II e aumento dos níveis de bradicininina.

Uso da iECA na Insuficiência Cardíaca

Classe I nível A:

- Todos pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca e reduzida disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE), classe funcional II-IV.
- DSVE com/sem sintomas após IAM.
- DCVE (reduzida FE de VE <40-45%) sem sintomas, sem IAM prévio.

Classe II nível C:

- Insuficiência diastólica.

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70

De acordo com a experiência do consenso de diretrizes ESC, iECA oral são benéficos em pacientes com IAM quando administrados com 36 horas após o evento, principalmente na presença de IAMs prévios, déficit na fração de ejeção ou leve a moderada insuficiência cardíaca (9). Pacientes com insuficiência cardíaca clínica ou disfunção ventricular esquerda assintomática, e/ou aqueles com alto risco ou com diabetes devem ser tratados com iECA. O benefício do iECA após IAM parece ser particularmente positivo em pacientes diabéticos. As diretrizes também estabelecem que o tratamento deve ser iniciado precocemente, com dose inicial baixa e aumentada progressivamente durante 48 horas com monitorização de pressão arterial e função renal, e enalapril intravenoso deve ser evitado (9).

Evidências positivas para intervenção precoce com iECA pós IAM são observadas principalmente os estudos "Survival and Ventricular Enlargement" (SAVE) (10) e em "Trandolapril Cardiac Evaluation" (TRACE) (11); ambos demonstraram redução na mortalidade e re-hospitalização de pacientes com disfunção de VE que receberam tratamento precoce após IAM. O estudo "The Acute Infarction Ramipril Efficacy" (AIRE) também mostrou benefícios similares em pacientes com sinais de insuficiência cardíaca (12).

Os iECAs também têm benefícios quando usados na intervenção tardia. A metanálise observou estudos com intervenção tardia (>48 horas após IAM), encontrou que 2.6 anos após tratamento com iECA, a mortalidade reduziu de 29.1% para 23.4% (13). O estudo também mostrou que a inibição da ECA reduz o risco de desenvolver insuficiência cardíaca e necessitar de hospitalização por isso. Risco de novo episódio de IAM também reduziu (de 13.2% para 10.8%).

A metanálise de mais de 100.000 pacientes encontrou que a mortalidade em 30 dias foi reduzida de 7.6% no grupo placebo para 7.1% no grupo iECA, com maior benefício

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

observado durante a primeira semana após IAM (14). De importante, do total de 239 vidas salvas pelo tratamento precoce, 200 foram salvas na primeira semana. O benefício foi maior em determinados grupos de alto, como aqueles que apresentaram insuficiência cardíaca ou IAM prévio, e sem benefícios observados para grupos com baixo risco com aqueles com menor IAM sem insuficiência cardíaca. O estudo sugeriu que iECA pode atuar no tratamento precoce como nas fases de recuperação após IAM, mas somente em grupos com alto risco.

Uso de iECA no IAM

Classe I Nível A:

- Insuficiência cardíaca clínica
- Disfunção ventricular esquerda assintomática (FE de VE < 45%)
- Diabetes ou outros pacientes de alto risco

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70

Prescrevendo iECA pós IAM - Os pacientes têm que ser de alto risco?

A metanálise reflete o debate em andamento sobre o melhor uso de iECA em pacientes com IAM, em particular em relação a diminuição dos riscos cardiovasculares e na presença ou ausência de insuficiência cardíaca. Duas opções principais de tratamento são atualmente favorecidas pelos especialistas:

1. Tratar inicialmente com iECA todos pacientes com IAM, e continuar o tratamento somente naqueles com evidências de insuficiência cardíaca ou disfunção sistólica ventricular esquerda
2. Tratamento limitado somente a pacientes de alto risco, dados os pequenos benefícios observados com terapia aguda quando todos os pacientes são considerados, e o tratamento dever ser realizado indefinidamente.

O consenso de diretrizes ESC afirma que o tratamento a longo-prazo com iECA em pacientes sem insuficiência cardíaca é benéfico naqueles com CVD conhecido ou com diabetes e alguns outros fatores de risco (9). No entanto, se iECA também promove benefício à pacientes com DAC na ausência de insuficiência cardíaca congestiva através de outros mecanismos antiateroscleróticos tem sido tema de debate de publicações e alguns estudos conflitantes.

Uso da iECA na Hipertensão

Classe I Nível A:

- Controlar pressão arterial em pacientes com insuficiência cardíaca, DSVE, diabetes, IAM ou AVC prévio, e pessoas com altos riscos para doença coronária.

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70

Diretrizes atuais recomendam incisivamente a redução da pressão arterial de acordo com diferentes perfis de risco.

É claro que o objetivo primário é controlar a pressão arterial, que pode ser atingido com qualquer um dos seguintes medicamentos: iECA, antagonista de angiotensina-II, bloqueadores de canais de cálcio, beta-bloqueadores e diuréticos. Recentemente foram publicadas as Diretrizes 2007 para tratamento de hipertensão onde a Sociedade Europeia de Cardiologia afirmou que os benefícios principais de terapias anti-hipertensivas são devidos à redução da pressão arterial por si e que qualquer umas das cinco grandes classes de agentes anti-hipertensivos estão aptos para início e manutenção do tratamento; apesar disso, recomendaram que beta-bloqueadores especialmente na combinação com diuréticos tiazídicos não deve ser usados em pacientes com síndromes metabólicas ou em alto risco de desenvolver diabetes.

Uso da iECA na Prevenção Secundária

> Classe I Nível A:

Pacientes de alto risco (ou seja, aqueles com com evidência de doença cardiovascular ou diabetes e um outro fator de risco)

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

HOPE (19), EUROPA (20) e PEACE (21) foram grandes estudos que foram definidos para testar se o iECA reduz grandes eventos cardiovasculares na população selecionada de doenças coronárias e outras doenças vasculares. No HOPE (19) 297 homens e mulheres também com doença arterial confirmada (conhecida doença arterial coronariana, doença arterial periférica - DAP, AVC) ou diabetes, e um outro fator de risco, foram randomizados em placebo ou ramipril, e acompanhados por 5 anos. Existiu significativa redução nos parâmetros primários (morte por causa cardiovascular, IAM ou AVC), apesar da redução da pressão arterial no grupo ramipril, o resultado foi relativamente pequeno; assim, o benefício no resultado não pode ser atribuído somente à redução da pressão.

Outra evidência de suporte para o uso a longo prazo do iECA na prevenção secundária foi fornecida pelo estudo EUROPA. EUROPA (20) foi um estudo envolvendo 13.655 pacientes com relativo baixo risco com DAC estável (definida como IAM prévio - até 6 meses antes, cirurgia ou revascularização, angiografia coronária anormal ou teste de esforço positivo) sem insuficiência cardíaca. Pacientes receberam perindopril ou placebo durante o acompanhamento, com tempo médio de 4.2 anos. Pacientes no grupo perindopril apresentaram (de maneira significativa) menos eventos cardiovasculares, e os benefícios foram observados em todos os subgrupos analisados - com ou sem IAM prévio, HAS ou sem doença vascular coronária.

Tomados em conjunto com estudos em insuficiência cardíaca e pós-IAM, HOPE e EUROPA são argumentos convincentes para efeitos do iECA na proteção vascular geral em pacientes com doença coronária ou outras formas de aterosclerose.

No entanto, o estudo PEACE (21) contra-indicou isto. Com população similar de pacientes no HOPE e EUROPA, 8.290 pacientes com evidências de DAC e fração de ejeção de VE >40% foram randomizados para trandolapril e acompanhados em média por 4.8 anos. Não existiu diferença no resultado primário (morte cardiovascular, IAM e RM) em pacientes do grupo trandolapril comparado com aqueles do grupo placebo.

Razão para discrepância entre HOPE, EUROPA e PEACE

Médicos cardiovasculares ainda estão debatendo por que PEACE e EUROPA (dois estudos com modelos e população de paciente semelhantes) tiveram resultados diferentes. A taxa geral de mortalidade do grupo placebo do EUROPA foi ainda menor que a do PEACE (6.9% vs 8.1%), mas apesar do baixo risco inicial, o tratamento com perindopril favoreceu a redução do risco de morte cardiovascular, o que dificulta colocar a ineficácia do trandolapril abaixo da população de baixo risco. Outra possível explicação para a diferença pode ser que o EUROPA estudou 4.000 pacientes a mais que o PEACE, e também optou por usar alta dose (8mg de perindopril, em comparação com 4mg de trandolapril no PEACE). O efeito de "angioproteção" do iECA usualmente requer doses mais altas do que é administrado na hipertensão.

Existe também a possibilidade de que os benefícios cardiovasculares do iECA podem não ser efeito de classe. A análise retrospectiva de iECA usada em pacientes pós-IAM no Canadá, sugeriu que certos iECAs, notavelmente perindopril e ramipril, promovem maior redução na mortalidade que outros iECAs. O estudo PERTINENT (22) oferece outras explicações como os efeitos anti-inflamatórios de perindopril promoveu melhores benefícios a estes pacientes. Se a escolha do iECA no PEACE (trandolapril) poderia ter influenciado ainda é especulativo.

Uso de iECA na Prevenção de Morte Súbita

- Classe I Nível A:
 - Pacientes com insuficiência cardíaca
 - Pacientes com IAM prévio
- Classe I Nível B:
 - Pacientes com cardiomiopatia dilatada

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:1454-70

"The Task Force on Sudden Cardiac Death" da Sociedade Europeia de Cardiologia (23) o tratamento com iECA em pacientes com disfunção ventricular esquerda, moderada e avançada insuficiência cardíaca, resultou na redução da mortalidade para morte súbita cardíaca que variou de 20 % a 54 % e foi significativa em alguns estudos ainda que morte súbita não foi desfecho desta investigação.

Comparando iECA com bloqueadores de receptores de angiotensina

Estudos comparando estes dois tipos de não conseguiram encontrar diferenças relevantes entre elas

- **ELITE 2:** Losartan vs captopril – mortalidade similar entre os dois grupos
- **OPTIMAAL:** Losartan vs captopril: mortalidade similar entre os dois grupos
- **VALIANT:** Valsartan vs captopril: sem diferenças entre os grupos em relação a mortalidade e outros resultados clínicos

ELITE 2. Lancet 2000;355:1582-7; OPTIMAAL. Lancet 2002; 360: 752-60; VALIANT. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

BRAs também agem no sistema renina-angiotensina – Eles oferecem os mesmos benefícios que os iECAs?

Bloqueadores de receptores (BRAs) de angiotensina II tipo 1 (AT1) possuem alguns mesmos benefícios dos iECAs, porém, tornou-se evidente que estas duas classes têm diferenças a respeito de suas propriedades farmacológicas e também relacionados com seus perfis em níveis moleculares/celulares. A avaliação de dados indicou que enquanto iECAs produzem marcante e eficaz redução de IAM e morte cardiovascular em diversas populações de pacientes, o mesmo and consistent reduction of MI and CV death across diverse patient populations, the same cannot be said of ARBs.

The major ARB trials in high-risk patients have so far shown a lack of reduction in MI and mortality despite significant reductions in BP. Paradoxically, rates of MI in some trials appear to have actually increased with ARBs (24).

In most of the ACEI vs ARB studies, ARBs were not superior to the comparator ACEI. In the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) trial (25) in patients with MI complicated by left ventricular systolic dysfunction, there were no differences with regard to mortality or clinical outcomes and The Optimal Trial in Myocardial Infarction (OPTIMAAL) (26) with losartan vs captopril in patients with heart failure after infarction found a slightly increased mortality in the losartan treatment group after 2.7 years of follow up. The authors of OPTIMAAL concluded that losartan could not be generally recommended in this population, and the general consensus seems to be that ARBs should be viewed as an alternative therapy to an ACEI.

A large clinical trial showed a reduction of 12% in cardiovascular mortality with the ARB candesartan in a patient population with heart failure that included > 50 % of subjects with a history of previous MI. In this study ARB treatment showed no beneficial effects in patients with EF > 40% except for a decrease in hospitalization for cardiac failure. Treatment with candesartan did not reduce the risk of MI, stroke or need for cardiac revascularization (27).

Despite the established protective effects of ACEI and ARBs on renal function, head to head systematic evaluation of these agents on the survival of patients with diabetic nephropathy are lacking. A recent meta-analysis by Strippoli et al. (28) however, indicates that treatment with ACEI is associated with a reduced mortality in patients with diabetic nephropathy whereas no evidence exists at present that treatment with ARBs improves survival in these patients.

- **CHARM: Candesartan vs placebo, e Candesartan administrado com iECA (acrescentado no Estudo CHARM) melhora os resultados e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca**

*CHARM. Lancet 2003;362:759-66
CHARM Added. Lancet 2003;362:767-71*

O estudo CHARM (27) foi realizado para saber se Candesartan um bloqueador de receptores de angiotensina foi capaz de reduzir morte e recorrente admissão hospitalar entre pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

Em paralelo, randomizado, duplo-cego, controlado, estudo clínico, os pesquisadores compararam candesartan com placebo em três populações distintas. Eles estudaram pacientes com fração de ejeção de VE (FEVE) 40% ou menos que não receberam iECA por conta da intolerância prévia ou que atualmente recebem iECA, e pacientes com FEVE maior que 40%.

No geral, 7601 pacientes (7599 com dados) foram randomizados e designados para candesartan (n=3803, titulado de 32 mg/ uma vez ao dia) ou designados para placebo (n=3796), e acompanhados pelo menos por 2 anos. O primeiro resultado geral do programa foi todas as causas de mortalidade, e para todos os componentes do estudo foi morte

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

cardiovascular ou admissão hospitalar por insuficiência cardíaca. A análise foi por intenção de tratamento.

ACHADOS: média de seguimento do estudo foi de 37.7 meses. Oitocentos e oitenta e seis pacientes (23%) no grupo candesartan e 945 (25%) no grupo placebo morreram (taxa de risco não ajustada 0.91 [95% CI 0.83-1.00], $p=0.055$; co-variável ajustada 0.90 [0.82-0.99], $p=0.032$), com menos mortes cardiovasculares (691 [18%] vs 769 [20%], desajustado 0.88 [0.79-0.97], $p=0.012$; co-variável ajustada 0.87 [0.78-0.96], $p=0.006$) e admissões hospitalares para insuficiência cardíaca (757 [20%] vs 918 [24%], $p<0.0001$) no grupo candesartan. Mais pacientes descontinuaram candesartan que placebo por conta das preocupações sobre a função renal, hipotensão e hipercalemia.

Eles concluíram que Candesartan foi no geral bem tolerado e apresentou significativa redução de morte cardiovascular e admissões hospitalares por insuficiência cardíaca. Fração de ejeção ou tratamento de base não alterou estes efeitos.

Prevenção Secundária em pacientes com diabetes: Estudo ADVANCE

O Estudo ADVANCE avaliou os efeitos da administração de uma enzima conversora de angiotensina e combinação diurética em pacientes diabéticos com graves eventos vasculares: Resultados:

- 14% redução na mortalidade total
- 18% redução na mortalidade cardiovascular
- 14% redução de eventos coronários
- 21% redução de eventos renais

ADVANCE. Lancet 2007; 370:829-840

O estudo ADVANCE tentou avaliar os efeitos da administração combinada de de perindopril e indapamida na prevenção dos desfechos micro e macrovasculares em pacientes diabéticos tipo II. O achado principal foi que esta intervenção reduziu a incidência de desfechos cardiovasculares maiores incluindo morte.

Após um seguimento médio de 4,3 anos, 73% daqueles designados para tratamento e 74% daqueles designados para placebo permaneceram em seguimento. Os pacientes em tratamento tiveram redução da PA sistólica de 5,6mmHg e da PA diastólica de 2,2mmHg. O risco relativo para eventos macro ou microvasculares maiores foi reduzido em 9% (861 [15.5%] tratamento vs 938 [16,8%] placebo; hazard ratio 0.91, 95% CI 0.83-1.00, $p=0.04$). A redução de eventos separadamente foi semelhante mas não igualmente significativa (macrovascular 0.92; 0.81-1.04, $p=0.16$; microvascular 0.91; 0.80-1.04, $p=0.16$). O risco relativo para morte por doença cardiovascular foi reduzido em 18% (211 [3.8%] tratamento vs 257 [4.6%] placebo; 0.82, 0.68-0.98, $p=0.03$) e morte por todas as causas foi reduzida em 14% (408 [7.3%] tratamento vs 471 [8.5%] placebo; 0.86, 0.75-0.98, $p=0.03$). Os resultados sugerem que em 5 anos uma morte seria evitada a cada 79 pacientes tratados.

Tratamento com iECA versus BRA resultados na mortalidade e renais na nefropatia diabética

- iECA e BRA têm efeitos similares nos resultados renais
- iECA reduz todas as causas de mortalidade, mas Bra não
- Estimativas confiáveis de efeitos inconfundíveis relativos de iECAs comparados com BRAs não pode ser determinada a partir dos dados atuais devido ao pequeno tamanho da amostra
- Embora os benefícios dos iECA na sobrevida de pacientes com nefropatia diabética sejam conhecidos, efeitos relativos da iECA vs. BRAs na sobrevida são desconhecidos por falta de estudos adequados equivalentes

Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Systematic Review. BMJ 2004;329:828-

Strippoli et al produziu meta-análise para avaliar o efeito de IECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) em desfechos renovasculares e mortalidade por todas as causas em pacientes com nefropatia diabética.

Os investigação exaustiva nos bancos de dados Medline, Embase e Cochrane foram avaliados 36 (de 43 trials) compararam IECA com placebo (4008 pacientes), quatro compararam BRA com placebo (3361 pacientes) e tres compararam IECA com BRA (206 pacientes). Eles

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

relataram que IECA reduziu mortalidade por todas as causas (risco relativo de 0,79, 95% CI 0,63 a 0,99) em comparação com placebo, mas BRA não (0,99, 0,85 a 1,17), ainda que a mortalidade tenha sido semelhante nos trials. Ambas as medicações tiveram efeitos semelhantes nos desfechos renovasculares. Opiniões confiáveis sobre os efeitos dos IECA quando comparados aos BRA não podem ser obtidos devido a número insuficiente de pacientes.

Eles concluíram que apesar dos benefícios de sobrevivência nos pacientes com nefropatia diabética serem conhecidos a comparação entre efeitos dos IECA em relação com os BRA não são conhecidos devido a falta da adequação entre os trials

Uso do iECA na Prevenção secundária

ACC/AHA Atualizado em 2006

- Iniciar e continuar indefinidamente em todos pacientes com FE de VE < 40 % e naqueles com hipertensão, diabetes, ou doença renal crônica, a menos que for contra-indicado. Classe I-A
- Considerar para todos outros pacientes Classe I-B
- Entre pacientes com baixo risco e com FE de VE normal, com fatores de riscos cardiovasculares são bem controlados e que foram submetidos a RM uso de iECA pode ser considerado opcional. Classe II-B

J Am Coll Cardiol 2006;47:2130-9

No ano passado uma atualização nas diretrizes para prevenção secundária da AHA/ACC endossada pela "The National Heart, Lung e Blood Institute" considerou que importante evidência de estudos clínicos que surgiram, deram suporte para tratamento de redução de riscos para pacientes com doença coronária estável e outras doenças ateroscleróticas vasculares incluindo doença arterial periférica, doença aórtica aterosclerótica e doença arterial de carótida.

Considerando que o estudo PEACE recomendou largamente o uso de iECA em pacientes com FE de VE < 40 % e em pacientes com HAS, diabetes ou doença renal crônica a menos que contra-indicado mas entre pacientes com baixo risco com tratamento adequado com iECA há pouco nível de recomendação (30).

Bloqueadores de receptores de angiotensina:

- Utilização em pacientes que são intolerantes a iECA e têm insuficiência cardíaca ou que tiveram IAM com FE de VE < 40 % - Classe I- A
- Considerar em outros pacientes que são intolerante a iECA -Classe I- B
- Considerar o uso combinado com iECA em disfunção sistólica em insuficiência cardíaca - Classe IIb- B

De acordo com as evidências científicas disponíveis a reunião de especialistas (30) recomendou bloqueadores de receptores de angiotensina justamente em pacientes que são intolerantes a iECA e têm insuficiência cardíaca ou que tiveram IAM com FE de VE < 40 % e não houve consenso/ acordo no uso da combinação com iECA na disfunção sistólica na insuficiência cardíaca.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina é superior a dose máxima recomendada de iECA no que diz respeito à diminuição da albuminúria e pressão arterial em pacientes com doença renal diabética (31).

Referências

1. WHO. WHO report. Risks to health 2002. 2002, WHO: Geneva, Switzerland.
2. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25(15): 1341-62.
3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24(1): 28-66.
4. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22(16): 1374-450.

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

5. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1001-9.
8. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1349-57.
9. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2004; 25: 1454-1470
10. Kenchaiah S, Davis BR, Braunwald E, Rouleau JL, Dagenais GR, Sussex B, et al. Antecedent hypertension and the effect of captopril on the risk of adverse cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction with left ventricular systolic dysfunction: Insights from the Survival And Ventricular Enlargement trial. *Am Heart J* 2004; 148 (2):356-64.
11. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. *TRAndolapril Cardiac Evaluation*. *Am J Cardiol*. 1999;83(6): 836-9.
12. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875):821-8.
13. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murria G et al. for the ACE-inhibitor myocardial infarction collaborative group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-781
14. ACE inhibitor myocardial infarction collaborative group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12
15. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411-20.
16. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275:1507-13.
17. Swedberg K Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategy. *Eur Heart Fail* 2000;2:229-33.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
19. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.
20. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386): 782-8.
21. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004;351:2058-68.

Simpósio Virtual Internacional sobre Abordagens Atuais para Avaliação e Tratamento de Infarto do Miocárdio e Isquemia 2008

22. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al; Europa Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46
23. Priori SG, Alio E, Blomström-Lundqvist C et al. For the Task Force on Sudden Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
24. Strauss MH, Hall AS, Tsuyuki RT and McDonald MA. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unravelling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114:838-854
25. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005; 112(22): 3391-9.
26. Moller JE, Dahlstrom U, Gotzsche O, Lahiri A, Skagen K, Andersen GS, et al; OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy. *Am Heart J*. 2004;147(3): 494-501
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362: 759-66.
28. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004 (7470);828-38
29. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, 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; 370:829-40.
30. AHA/ACC Guidelines 2006 for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72
31. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. *Kidney Int* 2003;63:1874-80