

O buflomedil reduz eventos cardiovasculares na doença arterial periférica

DESENHO DO ESTUDO

Desenho: Ensaio clínico aleatorizado controlado por placebo (*Limbs International Medicinal Buflomedil [LIMB]*).

Alocação: Encoberta.*

Ocultação: Cego (pacientes e assessores de desfecho).*

QUESTÕES DO ESTUDO

Localização: 123 centros na República Tcheca, França, Hungria e Rússia.

Pacientes: 2078 pacientes que tinham idade de 40-90 anos (idade mediana 61 anos, 80% homens) e doença arterial periférica obstrutiva documentada (DAP) e um índice tornozelo-braço em repouso $> 0,30$ e $\leq 0,80$. Os critérios de exclusão eram dor isquêmica no repouso, ulceração ou gangrena, estenose ou oclusão da artéria femoral comum ou ilíaca, oclusão arterial de origem embólica, doença de Buerger ou qualquer doença arterial de origem não aterosclerótica do membro inferior, qualquer fator de confusão na avaliação da DAP ou do efeito do tratamento do estudo, infarto do miocárdio (IM) ou acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos 45 dias, cirurgia vascular ou endovascular nos últimos 45 dias ou planejada para o próximo mês, câncer ativo, baixa expectativa de vida, trombofilia, gravidez ou amamentação.

Intervenção: buflomedil (n = 1043) ou placebo (n = 1035). A dose foi ajustada de acordo com o clearance de creatinina (CC)

(300 mg duas vezes por dia se $CC \geq 40$ ml/min e 150 mg duas vezes por dia se $CC < 40$ ml/min).

Desfechos: eventos cardiovasculares combinados (isto é, morte cardiovascular, IM não fatal, AVC não fatal, deterioração sintomática da DAP ou amputação da perna), mortalidade por todas as causas e eventos adversos sérios.

Período de seguimento: mediana de 2,8 anos.

Seguimento dos pacientes: 99% (100% incluídos na análise por intenção de tratar).

RESULTADOS PRINCIPAIS

O buflomedil reduziu os eventos cardiovasculares mais do que o placebo (tabela). Os grupos não diferiram na mortalidade por todas as causas ou em eventos adversos sérios (tabela).

CONCLUSÃO

O buflomedil no longo prazo reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial periférica.

*veja o glossário.

RESUMIDO DE

Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;**117**:816–22.

Correspondência para: Dr. A Leizorovicz, Service de Pharmacologie Clinique, Lyon, France; al@upcl.univ-lyon1.fr

Fontes de financiamento: Cephalon França.

► Escores de impacto clínico: Medicina interna 6/7; Cardiologia 6/7; Hematologia 6/7; Cirurgia/Vascular 6/7

Buflomedil v placebo por eventos cardiovasculares em doença arterial periférica (DAP)*

Desfechos em 2,8 anos em média	Buflomedil	Placebo	RRR (IC 95%)	NNT (IC)
Eventos cardiovasculares combinados†	9,1%	12%	26% (6 a 43)	31 (17 a 167)
Mortalidade por todas as causas	6,7%	7,6%	12% (-20 a 35)	Não significante
Eventos adversos sérios	22%	23%	6,6% (-10 a 20)	Não significante

*Abreviações definidas no glossário. RRR, NNT e IC calculados a partir dos dados no artigo.

†Inclui morte cardiovascular, IM não fatal, AVC não fatal, deterioração sintomática da DAP ou amputação da perna

Grandes ensaios prospectivos sobre DAP como este ensaio de prevenção secundária de Leizorovicz et al são notavelmente incomuns. Isto é surpreendente dada a alta prevalência de DAP e o risco associado de eventos cardiovasculares. Análises de subgrupos a partir dos estudos em populações mistas de prevenção primária/secundária tipicamente apoiam o uso de agentes antiplaquetários, estatinas e inibidores da enzima conversora de angiotensina para a prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com DAP.¹ Como então o buflomedil se compara com estas intervenções?

Os resultados do estudo de Leizorovicz et al sugerem que o buflomedil é pelo menos moderadamente eficaz na melhora da função do membro na DAP. Estes

efeitos são, entretanto, menores do que os benefícios de programas supervisionados de exercícios.²

Adicionalmente, embora o LIMB seja maior em comparação com a maior parte dos estudos de DAP, ele resultou em relativamente poucos eventos cardiovasculares “graves” (isto é, 1% para AVC, 1% para IM e 4% para morte cardiovascular). Uma análise destes eventos sugere que o estudo teve pouco poder para detectar um efeito sobre eventos cardiovasculares sistêmicos (risco relativo 0,85, IC 95% 0,60 a 1,19). Sem evidências mais persuasivas de eficácia para melhorar o prognóstico cardiovascular da DAP, seria prematuro recomendar o buflomedil para prevenção secundária de rotina. O buflomedil poderia ser mais apropriado para pacientes que recusam ou que são incapazes de participar de programas supervisionados de exercícios.

Daniel G Hackam, MD, PhD, FRCPC
University of Western Ontario
London, Ontario, Canada

1. **Chi YW, Jaff MB.** Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;**71**: 475–89.
2. **Wind J, Koelemay MJ.** Exercise therapy and the additional effect of supervision on exercise therapy in patients with intermittent claudication. Systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;**34**:1–9.