

ALLHAT: um grande estudo em hipertensão com grandes problemas

Oswaldo Kohlmann Jr., Artur Beltrame Ribeiro
Hospital do Rim e Hipertensão
Disciplina de Nefrologia
UNIFESP – EPM
São Paulo, SP

*ALLHAT*¹ foi um estudo randomizado, duplo-cego prospectivo e comparativo, desenhado para determinar se a incidência do desfecho primário, isto é, doença coronariana fatal e infarto não-fatal, em hipertensos diferia se o tratamento anti-hipertensivo fosse iniciado com um diurético (clortalidona), ou um antagonista de cálcio diidropiridínico (amlodipina) ou um inibidor da ECA (lisinopril) ou ainda um bloqueador alfa-adrenérgico (doxazosin). Cerca de 42.000 pacientes foram recrutados entre 1994 e 1998. Em janeiro de 2000, o grupo tratado com o alfa-bloqueador teve o seu seguimento interrompido por diferenças significativas na incidência de desfechos secundários quando comparado com o grupo clortalidona². Os demais grupos continuaram o seguimento e foram acompanhados por período médio de 4,9 anos.

Os pacientes recrutados tinham idade acima de 55 anos (média de 67 anos), eram hipertensos estágio 1 ou 2 em tratamento anti-hipertensivo ou não e todos tinham pelo menos mais um fator de risco cardiovascular. Pacientes com história clínica de ICC ou com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35% foram excluídos do estudo.

Portanto, a população estudada é de pacientes idosos hipertensos com

risco cardiovascular alto, segundo os critérios da Sociedade Internacional de Hipertensão – Organização Mundial de Saúde³.

Análise crítica da metodologia, resultados e conclusões do estudo

Esquema terapêutico: não-usual e desbalanceado

1) O esquema terapêutico consistia em doses crescentes de clortalidona (12,5 a 25 mg/dia), amlodipina (2,5 a 10 mg/dia), lisinopril (10 a 40 mg/dia) e doxazosin (1 a 8 mg/dia). Visando à meta de redução da pressão para níveis inferiores a 140/90 mmHg, foram utilizadas como drogas de segunda etapa (em associação) simpato-líticas centrais (clonidina e reserpina) ou betabloqueador (atenolol) e, na terceira etapa, o vasodilatador direto (hidralazina).

Aqui temos o primeiro ponto de problema potencial e que pode ter influenciado os resultados: por uma questão de desenho de protocolo, as drogas utilizadas para segunda e terceira etapas do tratamento sequencial eram reconhecidamente sinérgicas a uma das drogas de com-

paração (o diurético clortalidona), mas não para o antagonista de canal de cálcio, amlodipina, ou para o inibidor da ECA lisinopril. Portanto, este desenho favorece um dos grupos (diurético), criando assim um desbalanço. Este desbalanço torna-se mais aparente quando se considera a subpopulação étnica negra que representa cerca de um terço dos pacientes do estudo.

É importante comentar que este ponto pode ter sido crucial nos resultados, uma vez que 58,8%, 64,1% e 74,1% dos pacientes dos grupos clortalidona, amlodipina e lisinopril, respectivamente, foram tratados com associações de medicamentos (soma dos percentuais referentes a pacientes que receberam drogas da etapa 2 ou 3 do tratamento previsto, de pacientes considerados como cruzamento parcial de tratamentos e de pacientes que receberam outras drogas além das listadas para a etapa 2 ou 3).

Este fato provavelmente explica a maior redução da pressão arterial sistólica observada no grupo diurético em comparação aos demais e, em especial, na população do grupo étnico negro.

Mais ainda em decorrência deste desenho do estudo e levando-se em conta que para a maioria dos pacientes foi necessário o emprego

de associações de medicamentos, fica bastante questionável a importância dos resultados uma vez que as associações de hipotensores que tiveram de ser empregadas, especialmente para os grupos do lisinopril e da amlodipina, não refletem a prática clínica, a não ser para o grupo da clortalidona no qual as associações foram sinérgicas. Assim acabou-se por comparar um esquema terapêutico útil na prática clínica (diurético + betabloqueador ou simpato-lítico central) com outros que a experiência clínica já não recomendava.

2) Um outro aspecto importante a ser considerado no desenho do esquema terapêutico do *ALLHAT*, pois tem grande potencial de influência sobre os resultados, refere-se à ausência, a não ser em casos de indicação absoluta, de um período de descontinuação (*washout*) do tratamento anti-hipertensivo prévio.

Como 90% dos pacientes incluídos neste estudo estavam sob tratamento prévio (e não sabemos qual era esse tratamento), a passagem direta de um tratamento para outro pode ter gerado sinais e sintomas capazes de serem interpretados erroneamente como um desfecho previsto no estudo, gerando assim uma falsa incidência deste desfecho.

Assim, a exemplo do que se observa na prática clínica, pacientes que estavam sob tratamento prévio (antes do início do estudo) com diurético e que foram randomizados para o grupo da amlodipina ou do lisinopril podem ter apresentado de forma transitória edema de membros inferiores. Considerando-se que este evento faz parte do corolário de sinais e sintomas utilizados no estudo para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, é possível que parte dos relatos de insuficiência cardíaca na realidade constituem-se erros de diagnóstico.

Esta possibilidade nos parece bastante plausível quando analisamos os resultados do desfecho secundário, novos casos de ICC, especialmente para o grupo de pacientes tratados com o lisinopril. Em primeiro lugar observa-se a estranha, e de difícil explicação, separação das curvas de incidência de ICC imediatamente após a instalação do esquema terapêutico (quando se considera a incidência total de ICC), pois os estudos disponíveis e que analisam este desfecho clínico apontam para uma separação das curvas, quando existe efeito de um determinado esquema terapêutico em geral após um ano do início do tratamento. Em segundo lugar, a perda da diferença estatisticamente significativa e favorável ao grupo clortalidona em comparação ao grupo lisinopril observada para a incidência total de ICC, quando se considera agora apenas os casos de ICC internados ou fatais e que, portanto, passaram por um crivo maior do comitê de avaliação dos eventos. Estas observações são sugestivas de que pelo menos parte dos casos considerados como ICC eram erros de diagnóstico. Esta crítica também é válida para os resultados do braço de tratamento com doxazosin publicado anteriormente, no qual o mesmo fenômeno é observado.

Redução da pressão arterial: influência sobre os desfechos

Quando avaliamos a resposta da pressão arterial aos diferentes esquemas terapêuticos, alguns aspectos chamam a atenção:

1) O alto percentual de pacientes nos três grupos que necessitaram o uso associado de hipotensores para atingir e manter a meta de redução da pressão arterial que se situou

entre 60% e 75% da população do estudo. Estes resultados estão de acordo com vários estudos prévios que apontaram a necessidade do uso associado de hipotensores para a manutenção da meta de redução da pressão arterial.

Esse fato é ainda mais impressionante se considerarmos que possivelmente a maior parte da população desse estudo apresentava hipertensão estágio 1. Sem dúvida, os 10% que estavam sem tratamento anti-hipertensivo eram classificados com estágio 1 (média da PA na entrada = 156/89 mmHg) e muito possivelmente também o era boa parte dos 90% restantes que se encontravam sob terapia anti-hipertensiva e que apresentavam adequado controle pressórico médio (145/83 mmHg), pois sabemos que, quanto menos severa é a hipertensão, maior é a chance de se obter adequado controle pressórico (lembrar que, de acordo com estudo *NHANES III*, a taxa de controle pressórico populacional nos EUA é de apenas 27%).

Desse modo, temos aqui um ensinamento de alta importância advindo deste estudo: a necessidade do uso de associação de hipotensores para a imensa maioria dos pacientes, inclusive aqueles rotulados como estágio 1, visando à obtenção e manutenção da meta de controle da pressão arterial.

2) Os níveis da pressão arterial sistólica durante o tratamento foram significativamente mais baixos no grupo da clortalidona. Para o grupo como um todo, essa diferença foi ligeiramente superior a 2 mmHg, sendo que para a subpopulação negra a diferença situou-se entre 4 e 5 mmHg. Publicação recente de uma meta-análise com 61 estudos observacionais e prospectivos envolvendo um milhão de indivíduos adultos⁴, demonstra que diferenças pressóricas semelhantes às observadas no estudo

ALLHAT têm forte impacto sobre a incidência do acidente vascular cerebral e da mortalidade cardiovascular e geral. Assim, as diferenças observadas em favor do grupo clortalidona na incidência dos desfechos secundários AVC, insuficiência cardíaca e doença cardiovascular combinada, em comparação ao grupo lisinopril, podem ser explicadas pela diferença na pressão arterial observada entre os dois grupos. Outro argumento forte a favor dessa explicação é o fato de que a redução de 15% na incidência de AVC no grupo da clortalidona é totalmente devida à redução de 40% deste evento na subpopulação negra, na qual a diferença de pressão sistólica situou-se em 4 a 5 mmHg. Na população não-negra não houve nenhuma diferença (RR de 1,00). Possivelmente para população não-negra não tenha sido observada diferença na pressão arterial, mas esta informação não foi disponibilizada pelos autores do *ALLHAT*. Um terceiro argumento de que o grau de redução da pressão arterial possa explicar as diferenças observadas nos desfechos clínicos advém da comparação dos grupos clortalidona e amlodipina que demonstra que, embora não tenha atingido significância estatística, houve no grupo amlodipina uma redução da ordem de 7% na incidência do AVC para o grupo como um todo, negros e não-negros. Interessante notar que o grupo amlodipina foi o que mais reduziu a pressão arterial diastólica (entre 1 e 2 mmHg a mais que os demais grupos).

Portanto, as diferenças observadas entre os grupos clortalidona e lisinopril tanto para o AVC quanto para a insuficiência cardíaca podem ser explicadas exclusivamente pela diferença de pressão arterial. É também possível que parte da maior incidência de ICC no grupo amlo-

dipina em relação ao grupo clortalidona possa também ser explicada pela diferença observada na pressão arterial sistólica.

Desse modo não se pode afirmar que o tratamento com base no diurético clortalidona seja superior aos esquemas terapêuticos com lisinopril ou amlodipina, uma vez que os níveis tensionais atingidos diferiram, possivelmente como já discutido anteriormente, devido ao emprego de associações de hipotensores não-sinérgicas nos grupos amlodipina e lisinopril.

Desfechos

A informação mais importante de um estudo de desfecho clinicamente relevante é o resultado sobre o desfecho primário, para o qual o poder estatístico foi ajustado. Efeitos nos desfechos secundários podem trazer informações úteis e relevantes, mas devem ser interpretados com um pouco mais de cautela, uma vez que mesmo com grandes populações como a do estudo *ALLHAT*, o poder estatístico é menor para avaliar pequenas diferenças.

No que se refere ao desfecho primário do estudo *ALLHAT* não se observou nenhuma diferença significativa entre os grupos, sendo as três curvas de Kaplan-Meier superponíveis e com RR de 0,98 para o grupo amlodipina e 0,99 para o grupo lisinopril (risco relativo em relação ao regime terapêutico com clortalidona). Portanto, os três tratamentos não diferiram, apesar de o tratamento com base na clortalidona ter reduzido mais a pressão arterial sistólica.

Assim, cabe neste ponto uma pergunta: qual seria o resultado se a pressão arterial tivesse reduzido igualmente nos três grupos? Talvez o resultado até fosse favorável às duas outras drogas.

Essa observação mostra mais uma vez o ponto fraco deste estudo, pois as diferenças na pressão não permitem uma avaliação adequada e definitiva da comparação destes regimes terapêuticos, o que, aliás, era a proposta do estudo.

Entre os desfechos secundários, talvez o mais importante a ser avaliado é o que se refere à mortalidade total e principalmente cardiovascular. Novamente não se observou nenhuma diferença entre os três grupos, quer para a mortalidade total quanto cardiovascular. Portanto, as diferenças observadas nos desfechos secundários AVC e insuficiência cardíaca, entre os regimes terapêuticos com todas as reservas de interpretação já comentadas, situam-se mais no campo da morbidade do que da mortalidade. Novamente no que se refere à mortalidade cabe o mesmo questionamento anterior, isto é, qual seria o resultado se a redução da pressão arterial tivesse sido semelhante?

No que se refere à mortalidade não-cardiovascular, o estudo *ALLHAT* mostrou uma redução significativa de 14% no grupo de tratamento com base no antagonista de cálcio amlodipina em comparação ao grupo clortalidona. As explicações para esta observação não são claras.

Em relação ao desfecho secundário insuficiência cardíaca, além dos comentários já feitos anteriormente, cabe ressaltar que a diferença observada a favor do grupo clortalidona em comparação ao grupo lisinopril, além de surpreendente, situa-se frontalmente contra aos resultados de uma famosa e respeitada meta-análise, The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration⁵ que demonstrou em cerca de 8.000 pacientes uma redução de 8% de incidência da ICC, quando os inibidores da ECA foram comparados com a terapia convencional (diurético

e betabloqueador). Embora essa diferença não tenha sido significativa, situa-se no lado oposto ao descrito no *ALLHAT*.

Alterações de parâmetros laboratoriais: segurança e prognóstico futuro

Como era esperado, os pacientes, do grupo tratado com o diurético clortalidona apresentaram maior frequência de alterações no perfil de lípidos, da glicemia e nos níveis séricos de potássio.

1) As alterações do perfil lipídico, embora discretas, foram significativas e poderiam inclusive ter sido de maior magnitude, caso boa parte dos pacientes não tivesse recebido pravastatina em decorrência do desenho do estudo que se propunha também avaliar no mesmo contexto o benefício ou não da redução do colesterol com uma estatina. Assim, por força do desenho do estudo, não é possível fazer uma análise adequada do impacto do tratamento com o diurético clortalidona nesta população sobre o perfil lipídico.

2) Em relação ao potássio plasmático, não só os níveis séricos foram significativamente menores no grupo clortalidona em relação aos demais, como a incidência de hipocalcemia ($K^+ < 3,5$ mEq/l) foi muito maior no grupo clortalidona, cerca de 5 a 10 vezes mais que o observado nos grupos amlodipina e lisinopril respectivamente (8,5% vs. 1,9%, vs. 0,8%). Este dado é de relevância clínica, pois implicará na instituição de medidas visando à reposição deste íon ou através de medidas não-farmacológicas ou com o uso de medicamentos retentores de potássio. É importante lembrar que existem estudos clínicos e experimentais que associam menores níveis séricos de potássio à maior morbidade e morta-

lidade cardiovascular. Assim, é possível que, ao longo do tempo, se esta alteração não for corrigida, incorra em aumento de morbidade e mortalidade especialmente cardiovascular, tamponando assim parte do benefício observado com este tratamento. O fato de o estudo *ALLHAT* não ter relatado maior morbidade ou mortalidade no grupo clortalidona, apesar de um percentual significativo de pacientes ter apresentado hipocalcemia, não afasta a possibilidade acima indicada, uma vez que as observações feitas são válidas para o período do estudo que foi de 4,9 anos e não necessariamente é válida para períodos de seguimento maior. Esta cautela é relevante, pois o tempo de tratamento de um paciente hipertenso (em geral mais de 20 anos) vai muito além do seguimento médio deste estudo.

3) Também como era esperado, os pacientes do grupo clortalidona apresentaram níveis glicêmicos médios um pouco maiores que os dos demais, principalmente em comparação com o grupo lisinopril.

Mais ainda e seguramente de maior relevância é a observação de que o tratamento com base na clortalidona se acompanhou de aparecimento de novos casos de diabetes (pacientes que apresentavam valores glicêmicos de jejum normais e que durante o estudo atingiram níveis superiores a 126 mg/dl): cerca de 43% a mais que o grupo lisinopril e 18% a mais que o grupo amlodipina.

Estes resultados estão de acordo com observações de estudo prévio, o *CAPP6*, que observou incidência de novos casos de diabetes, cerca de 20% a mais no grupo de tratamento convencional (diurético e betabloqueador). Em paralelo, vale a pena recordar que no estudo *LIFE7* foi relatada uma incidência de novos casos de diabetes, cerca de 25% maior no

grupo tratado com o betabloqueador atenolol em relação ao grupo que recebeu o antagonista da angiotensina II, o losartan.

Assim, desse modo é possível que este aumento de 43% de novos casos de diabetes no grupo clortalidona observado no estudo *ALLHAT* e que é quase o dobro de outros estudos se deva provavelmente ao fato de boa parte dos pacientes ter sido tratada com clortalidona e atenolol, que era uma das opções para a segunda etapa do tratamento.

O aparecimento de novos casos de diabetes associado ao uso de um determinado tratamento é de alta importância clínica, pois seguramente implica, ao longo do tempo, o prognóstico do paciente, além de acrescentar novas medidas terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas ao esquema de tratamento do paciente. É amplamente reconhecido que a instalação de diabetes melito aumenta de forma muito significativa o risco cardiovascular do paciente⁸.

Assim, as mesmas considerações feitas para o impacto da hipocalcemia no prognóstico de um paciente considerando se as necessidades de tratamento por longos períodos, como é caso da hipertensão arterial, são válidas e ainda mais relevantes no que concerne ao aparecimento de diabetes melito.

Desse modo, existe chance razoável de que, se o período de seguimento do estudo *ALLHAT* fosse maior, por exemplo 10 anos, os resultados seriam bem diferentes, com uma taxa de morbidade e mortalidade cardiovascular maior no grupo clortalidona comparado aos demais, em decorrência do impacto dessas alterações metabólicas e iônicas.

Obviamente, enquanto estudos de maior duração não forem feitos, essas dúvidas não serão dissipadas. Assim, será que não deveríamos seguir um

princípio básico da justiça humana que diz “na dúvida, pró-réu”, ou seja, na incerteza não acrescentar riscos ao paciente?

Conclusões e considerações econômicas

As conclusões principais e de relevância clínica deste estudo deveriam ressaltar:

1) A importância da redução da pressão arterial: quanto maior a redução, maior o benefício.

2) A necessidade do uso de combinações de anti-hipertensivos para a obtenção e manutenção do pressórico para a maioria dos pacientes, mesmo naqueles com hipertensão arterial classificada como estágio I.

3) A maior redução da pressão arterial observada no grupo clortalidona, pode explicar as diferenças observadas e que, portanto, não é possível afirmar que determinado anti-hipertensivo traga maior benefício que outro e, por isso, deva ser utilizado preferencialmente.

4) Que as observações feitas são pertinentes ao grupo específico de pacientes incluídos no estudo e pelo

tempo de seguimento médio que foi de quase cinco anos. Extrapolações para outras populações, como, por exemplo, para pacientes mais jovens na quarta década de vida com perfil de risco cardiovascular menor, e para tempo de seguimento maior deverão ser feitas com muita cautela, pois existe chance razoável de o resultado ser diferente.

Aspectos econômicos

Considerações econômicas levando-se em conta o custo das medicações e apenas os desfechos observados no período de seguimento médio deste estudo, sem considerar a possibilidade de que complicações decorrentes das alterações metabólicas e iônicas induzidas possam afetar a taxa de eventos em um período mais prolongado, que é o usual para o paciente hipertenso, são no mínimo questionáveis. O custo do tratamento dessas alterações e complicações advindas tanto no que se refere à necessidade de adição de novos medicamentos no esquema terapêutico, necessidades de propedêutica clínico-laboratorial adicional e especializada, bem como custos hospitalares entre outros, deve seguramente fazer parte da equação, quando estamos ava-

liando o impacto econômico de um tratamento em longo prazo.

Em conclusão, o estudo *ALLHAT*, de patrocínio exclusivo de fonte governamental e, portanto, sem o envolvimento da indústria farmacêutica interessada na comercialização dos medicamentos, cuja proposição seria a definição do melhor tratamento para o hipertenso entre quatro classes farmacêuticas, infelizmente terminou por não responder adequadamente a seu objetivo e mostrou mais uma vez as limitações e distorções metodológicas em um estudo deste tipo. Mais ainda, por questões metodológicas, acabou-se por utilizar esquemas terapêuticos que praticamente nada têm a ver com a prática clínica, o que coloca em dúvida a real importância destes resultados para o médico clínico.

Isso nos sinaliza que é cada vez mais necessário que a comunidade se proponha a fazer ensaios clínicos em hipertensos que reflitam a realidade da prática clínica nos seus diferentes aspectos, inclusive em relação ao tempo de acompanhamento, para que conclusões e ensinamentos mais precisos possam ser ofertados à comunidade de profissionais da saúde que trata desses pacientes.

Referências

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients 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;228(23): 2981-97.
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlortalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2000;283:1967-75.
3. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. *J Hypert* 1999;17:151-83.
4. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared on conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension. The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611-6.
5. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE-Inhibitors, calcium antagonists and others blood-pressure-lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomized trials. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
6. 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;360:1903-13;
7. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 8. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I- Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type-2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993;11(3):309-17.