

# Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomized, controlled clinical trial

Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al.

Comentários: Márcio E. Broliato<sup>1</sup>, Flávio D. Fuchs<sup>1</sup>

## RESUMO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte, baseado no ensaio clínico randomizado controlado por placebo CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity). Foram incluídos 7.599 pacientes dos três braços do estudo CHARM. Todos participantes tinham 18 anos ou mais e insuficiência cardíaca (IC) sintomática (classes funcionais NYHA II-IV). O seguimento médio foi de 38 meses. A mortalidade foi o desfecho primário analisado e a admissão hospitalar por IC, o desfecho secundário. Os pacientes receberam candesartano 4-8 mg, uma vez ao dia, aumentados progressivamente até a dose-alvo de 32 mg, uma vez ao dia, ou placebo.

A adesão foi avaliada através de estimativa dos médicos ou contagem de pílulas, se houvesse dúvida. Os pacientes foram classificados como boa adesão (quando ingeriam mais de 80% da dose prescrita) ou pobre (80% ou menos) e avaliados periodicamente. A adesão foi analisada como variável tempo-dependente. Os resultados mostraram que a boa adesão ao tratamento com candesartano ou mesmo com placebo reduziu a mortalidade e a admissão hospitalar por IC, quando comparados àqueles com pobre adesão. As características associadas à melhor adesão foram: homem, não-fumante, em uso de beta-bloqueador, não usando diurético, com menor frequência cardíaca e menor número de comorbidades. Em análise de regressão de Cox, mostrou-se que a boa adesão teve efeito protetor independente sobre a mortalidade, tanto no grupo em tratamento ativo quanto no grupo placebo (*Hazard Ratio* [HR] ajustado 0,70 IC 95% 0,57-0,86  $p < 0,0001$  e HR 0,62 IC 95% 0,51-0,76  $p < 0,0001$ , respectivamente). Maior fração de ejeção também

esteve associado à proteção, enquanto aumento de idade (cada 10 anos), maior número de comorbidades, aumento de classe funcional da NYHA, frequência cardíaca elevada (cada 10 bpm) e sexo masculino associaram-se a maior risco de morte.

## COMENTÁRIO

O estudo foi elogiável em demonstrar o benefício da motivação do paciente em seguir o tratamento. O dado mais chamativo foi de que a mortalidade foi maior em pacientes que receberam candesartano e que tiveram pouca adesão, do que em pacientes que receberam placebo e tiveram boa adesão. A adesão foi analisada como variável tempo-dependente (média de 38 meses de seguimento), evitando que fosse feita apenas a avaliação de um único momento. Isso dá maior validade ao estudo, permitindo melhor compreensão dos resultados. A inclusão de pacientes de 26 países aumenta sua validade externa. Entretanto, um possível viés de aferição, em relação à avaliação da adesão (por estimativa do clínico e, só em caso de dúvida, contagem das pílulas), pode estar presente.

Assim como o resultado de ensaios clínicos anteriores, de pacientes com infarto do miocárdio – CPD e BHAT –, este estudo mostrou que a adesão foi independentemente associada com melhora dos desfechos clínicos, mesmo no grupo controle, sugerindo que a adesão a medicamento ativo ou placebo pode ser marcador de boa adesão a outras práticas de boa saúde, medicamentosas ou não-medicamentosas.

## LEITURA RECOMENDADA

*Lancet* 2005;366:2005-11.