

Tópicos de epidemiologia clínica para o tratamento de hipertensão arterial

Bruce B. Duncan, Murilo Foppa

Resumo

O manejo atual de pacientes com hipertensão arterial deve ser embasado em evidências científicas. A avaliação da terapêutica deve ser priorizada a partir de estudos de base clínico-populacional com análise de desfechos clínicos. Neste artigo, são discutidos os princípios básicos para a leitura crítica de um artigo científico com enfoque terapêutico, reconhecendo potenciais erros na sua elaboração, execução ou análise,

assim como na interpretação e na generalização dos resultados. Para melhor julgar o benefício real das intervenções, devem ser incluídos conceitos de risco basal, benefício relativo e absoluto. Utilizando-se esses conhecimentos, é possível caracterizar melhor o benefício esperado de uma terapia para nossos pacientes, facilitando a aplicação das diretrizes e empregando as medidas mais eficientes no seu tratamento e na prevenção de eventos clínicos.

Palavras-chave: Hipertensão arterial sistêmica; Epidemiologia clínica; Tratamento.

Recebido: 07/10/01 – Aceito: 14/01/02

Rev Bras Hipertens 9: 35-40, 2002

A importância da pesquisa clínica e populacional empregando desfechos clínicos

A hipertensão arterial pode ser caracterizada como doença por causar lesões em órgãos e tecidos como consequência dos níveis pressóricos elevados. Também é um fator de risco para doença aterosclerótica, pois existe

uma associação progressiva entre os níveis pressóricos e a incidência de eventos cardiovasculares (acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio). A importância desses desfechos clínicos impõe a necessidade de identificar os indivíduos com maior risco de apresentá-los e tratá-los de forma adequada para diminuir a probabilidade de que ocorram ou, quando inevitáveis, suas seqüelas.

Além disso, devido ao grande arsenal terapêutico disponível, devemos

medir o impacto de cada intervenção específica sobre os desfechos clínicos, ou seja, desfechos com um significado real ao paciente ou à sociedade, como morte (vida), doença (cura, saúde), recidiva, perda de órgão ou função, dor, custo etc. As pesquisas devem incluir um grande número de pacientes, a fim de termos um número adequado de desfechos e tiramos conclusões confiáveis sobre quais dessas abordagens terapêuticas devam ser re-

Correspondência:

Bruce B. Duncan
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, UFRGS
R. Ramiro Barcelos, 2.600/414
CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS
Tel./Fax: (51) 3330-1380
E-mail: bbduncan@orion.ufrgs.br

comendadas. Essas evidências clínico-epidemiológicas procuram expressar objetivamente a realidade do contexto clínico, permitindo considerar o grau de incerteza que existe sobre o benefício das intervenções baseadas em tal evidência.

O estudo de eventos intermediários na causalidade de doença, como o próprio valor da pressão arterial, embora fundamental na compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos, é insuficiente para justificar intervenções que tragam risco, inconveniência ou custo elevado.

Dessa forma, o tratamento da hipertensão deve basear-se nas intervenções que comprovadamente diminuam os desfechos clínicos, e não simplesmente na modificação de desfechos biológicos ou intermediários (mesmo que estes últimos façam parte do seu mecanismo de instalação ou auxiliem na monitorização do tratamento).

Quantificação do risco na população

O resultado das intervenções é muito evidente nas doenças cujos desfechos sejam muito frequentes. No *Veterans Administration Cooperative Study*¹, na década de 1960, foi apresentada a primeira forte evidência do benefício do tratamento da hipertensão, pois dos 73 pacientes com pressão arterial diastólica entre 115 e 129 mmHg tratados com hidrocloreotiazida, reserpina e hidralazina, nenhum morreu e 2 apresentaram complicações, enquanto nos 70 pacientes que receberam placebo, 27 morreram ou apresentaram complicações no período de 1,5 ano.

Nos estudos mais recentes, os efeitos não são tão marcantes porque seria antiético observar pacientes de tão alto risco sem oferecer-lhes tratamento. Além disso, mesmo que o

aumento do risco de complicação cardiovascular seja progressivo com o aumento dos níveis pressóricos, a distribuição dos níveis pressóricos na população obedece a uma distribuição gaussiana, com poucos indivíduos apresentando valores extremos e a grande maioria dos indivíduos hipertensos apresentando elevações mínimas ou moderadas da pressão arterial. Além disso, a distribuição dos outros fatores de risco – idade, sexo, tabagismo, dislipidemia e diabetes, entre outros – soma-se ao nível pressórico para produzir uma ampla variabilidade na probabilidade de aparecimento de eventos cardiovasculares nos pacientes hipertensos. Alguns indivíduos de alto risco têm uma probabilidade maior que 20% de apresentar um evento cardiovascular nos dez anos seguintes. Entretanto, muitos, apesar de hipertensos, têm um risco menor que 5% de apresentar um evento.

Esse risco cardiovascular basal é um fator que tem sido incluído em algoritmos de tratamento de algumas diretrizes clínicas (*clinical guidelines*).

Metodologia clínico-epidemiológica resumida

Erros metodológicos no planejamento, na execução ou na análise da pesquisa podem distorcer as conclusões de um estudo, destruindo sua validade interna. Quando isso ocorre, diz-se que houve um erro sistemático (viés, vício, tendenciosidade), porque a verdade foi direcionada para um lado ou para outro. Ao contrário dos estudos feitos em laboratório experimental, estudos em seres humanos são muito propensos a esses tipos de erros, seja pela arbitrariedade dos investigadores na seleção da amostra e na aferição das variáveis estudadas, seja pela dificuldade no controle de outros fatores – além do fator em estudo – que podem influenciar no desfecho clínico. Os

erros sistemáticos podem ser classificados em três grupos – vieses de seleção, aferição e confusão.

Vieses de seleção são aqueles que distorcem os resultados pelo recrutamento diferencial dos participantes ou por perdas diferenciais ao longo do estudo. As distorções ocorrem porque os grupos constituídos na população efetivamente pesquisada não representam os grupos da população de pesquisa que os originou e que deveria estimar a verdadeira magnitude da associação. O ensaio clínico minimiza esse risco pela técnica de randomização.

Para acontecer um viés de aferição, o processo de mensuração deve ser sistematicamente diferente nos dois grupos em comparação. A aplicação de técnicas de mascaramento (ou, em outras palavras, tornar os pacientes e observadores cegos para quem está recebendo o tratamento em estudo) é uma maneira comum de minimizar o risco desse viés em ensaios clínicos.

Vieses por confusão de efeito de variáveis (confundimento) acontecem quando os grupos não são comparáveis para determinada característica, influenciando a associação que queremos estudar. Isso ocorre quando outras variáveis que produzem o desfecho clínico (fatores de confusão, confundidores) estão desigualmente distribuídas nos grupos em comparação. Assim, o confundimento é a falsa aparência de que o fator em estudo produz o desfecho clínico quando, realmente, o efeito é devido ao fator de confusão. Confundidores podem ser controlados na análise dos resultados com técnicas estatísticas (análise estratificada, modelos matemáticos etc.) ou, de forma ideal, na fase de planejamento do estudo, principalmente através da randomização.

Ensaio clínico randomizado e duplo-cego é o delineamento (modelo de investigação) com menor risco de

apresentar esses vieses, motivo pelo qual se deve prestigiá-lo na graduação do nível da evidência para a tomada de decisões clínicas. Atualmente há pouco espaço para experimentos não-randomizados, uma vez que eles estão sujeitos a muitos vieses; por exemplo, não sabemos quais os critérios empregados para definir quem deve ou não receber a intervenção em questão dentro do estudo. Entretanto, para muitas de nossas dúvidas, não dispomos de ensaios clínicos randomizados; por exemplo, é importante saber estimar quais pacientes com hipertensão arterial estão sob maior risco. Devemos, nesses casos, basear nossas condutas nas melhores evidências disponíveis. Essas evidências são originadas em estudos observacionais, como estudos de coorte e estudos de caso-controle (ou seja, delineamentos em que não ministramos o fator em estudo durante a pesquisa). Os estudos observacionais, conforme mencionados, são limitados também pelo controle inadequado de potenciais vieses, sejam eles conhecidos ou não. De uma forma geral, os estudos de coorte e os estudos de caso-controle originados de coortes (estudos de caso-controle aninhados) são mais propensos a produzir resultados válidos. Estudos transversais, estudos de caso-controle de casos prevalentes (aqueles cujos casos podem ter tido o desfecho antes do início do estudo) e, especialmente, estudos observacionais não-controlados têm um potencial tão grande para vícios que raramente contribuem com conhecimento clínico útil.

Ao analisar um estudo, além de se controlar erros sistemáticos, é necessário também avaliar a possibilidade de erros aleatórios. A inferência estatística é o método universalmente empregado para avaliar a capacidade de generalização de dados considerados internamente válidos para uma população maior. O erro inerente a esse método é

conhecido como erro aleatório ou amostral, que pode ser expresso em termos probabilísticos. Os testes estatísticos estimam a probabilidade de que o efeito encontrado na amostra em estudo tenha ocorrido tão-somente pelo acaso. Quando a possibilidade é remota (probabilidade pequena de erro), a diferença ou associação é dita estatisticamente significativa.

Como mostrado no quadro 1, há quatro possibilidades de erro/acerto para uma conclusão estatística sobre uma população, inferida a partir dos dados de uma amostra. Em duas possibilidades a conclusão está correta: o teste estatístico mostra significância quando a diferença na população realmente existe; ou o teste não mostra significância quando a diferença na população realmente não existe. Nas outras duas possibilidades, a conclusão é incorreta: o teste estatístico mostra significância quando a diferença na população não existe (erro tipo I ou erro alfa); ou o teste não mostra significância quando a diferença na população realmente existe (erro tipo II ou erro beta).

Antes de iniciar um estudo, o investigador estabelece o limite de erro alfa que ele está disposto a aceitar (valor alfa, geralmente 5%). Se, na análise dos dados, a probabilidade de erro alfa (p alfa) determinada pelo teste estatístico for menor que o valor alfa estipulado, diz-se que o resultado é estatisticamente significativo. Se a probabilidade encontrada for maior que o valor alfa, diz-se que o resultado não é estatisticamente significativo.

Uma técnica alternativa para a avaliação da significância estatística é o intervalo de confiança. Sua vantagem é permitir a avaliação direta da faixa de valores possíveis para uma estimativa, dado o grau de variabilidade indicado pelos dados. Assim, um intervalo de confiança de 95% (equivalente a um valor alfa de 5%) permite dizer que, na ausência de vieses, com repetição da pesquisa em múltiplas amostras, o verdadeiro valor da estimativa cairia dentro de uma faixa de valores assim constituída em 95% das vezes em que o estudo fosse replicado. Intervalos de confiança para medidas de associação que são definidas pela razão entre duas frequências (risco relativo ou razão de chances) indicam significância estatística quando o intervalo de confiança não inclui o valor 1 (ausência de associação). Intervalos estreitos refletem pequena variabilidade, outra informação útil visível do intervalo de confiança.

Quanto maior o número de testes estatísticos realizados na pesquisa, maior a chance de que um deles mostre significância estatística tão-somente pelo acaso. (Quanto maior o número de vezes que um pescador jogar o anzol na água, maior será sua chance de pescar um peixe. Mesmo sem saber pescar, poderá acabar pescando um peixe!) Assim, um resultado estatisticamente significativo em meio a comparações múltiplas com resultados negativos deve ser interpretado com cautela. Essa é uma das grandes razões para a menor valorização de resultados oriundos de análises *a posteriori* de subgrupos ou de hipóteses secundárias

Quadro 1 – A relação entre os resultados do teste estatístico na amostra e a verdade na população

	Diferença na população	
	Presente	Ausente
Diferença encontrada na amostra	Significativa	Erro tipo I ou alfa
	Não-significativa	Erro tipo II ou beta

de ensaios clínicos (por exemplo, quando um remédio não demonstrou um benefício estatisticamente significativo em todos os pacientes, mas somente em um subgrupo de pacientes com uma determinada característica).

Em presença de resultados não-significativos estatisticamente, também é possível estimar a probabilidade de que tal resultado negativo tenha ocorrido tão-somente pelo acaso (neste caso, o p beta). Costuma-se expressar essa probabilidade pelo seu complemento (1 - p beta), o chamado poder estatístico, ou sensibilidade do estudo para detectar um resultado estatisticamente significativo. Quando o poder é pequeno, conclui-se que o estudo não tem sensibilidade suficiente para detectar um resultado significativo.

Medidas de benefício em estudos clínico-epidemiológicos

Os objetivos do tratamento da hipertensão arterial, assim como os de todas as doenças, são a melhora dos sintomas e a diminuição de eventos clínicos. Como a hipertensão arterial cursa de forma assintomática na grande parte das vezes, fica evidente nessa situação a importância negativa dos efeitos adversos e dos custos para o paciente. Diante do leque de opções e da complexidade das decisões, o balanço adequado entre benefício e risco/custo exige fundamentação com a análise de dados de pesquisa clínico-epidemiológica, a partir de duas perguntas. Primeiro, qual é a evidência clínico-epidemiológica de como um tratamento farmacológico funciona? (eficácia). Segundo, qual a melhor opção farmacológica? (eficiência)

A *eficácia* de um tratamento é a evidência clínico-epidemiológica de que ele realmente funciona (traz mais benefícios do que riscos) em pacientes com uma determinada doença, em

condições experimentais rigorosas. Na maioria das vezes, esse contexto experimental é o de um ensaio clínico randomizado e, quando possível, duplo-cego.

A forma básica de avaliar, em termos quantitativos, o benefício de uma terapia é o *risco relativo* (RR) (Quadro 2). Por exemplo, no MRC Trial³, um estudo clássico em hipertensão avaliando os efeitos terapêuticos de diurético e betabloqueador, o grupo de pacientes tratados apresentou somente 55% de acidentes vasculares encefálicos (AVEs) em comparação ao grupo-placebo, ou seja, um risco relativo de 0,55. Em termos técnicos, diz-se que houve uma *redução relativa de risco* (RRR) de eventos de 0,45 (ou 45%) com a intervenção (RRR = 1 - RR).

A *efetividade* pode ser descrita como o impacto de uma medida nas condições em que ela é realmente aplicada. Utilizando-se o exemplo anterior, os pacientes estudados eram adultos abaixo de 65 anos com poucos fatores de risco. Com isso, mesmo os pacientes não-tratados apresentavam

uma taxa de eventos baixa, de 2,6 eventos a cada 1.000 pacientes observados por ano. Como no grupo tratado a incidência de AVEs foi reduzida em 45% (RRR), houve 1,2 AVE a menos para cada 1.000 pacientes tratados por um ano (redução absoluta de risco ou RAR). A utilização de uma medida de densidade (pacientes.ano) permite que analisemos pacientes com tempo de seguimento diferente, ou seja, 1 paciente seguido por 10 anos ou 10 pacientes seguidos por 1 ano correspondem aos mesmos 10 pacientes.ano.

Um estudo similar foi realizado posteriormente em pacientes idosos⁴, com risco absoluto maior, cuja incidência de AVEs no grupo-placebo foi de 10,8 AVEs a cada 1.000 pacientes estudados por ano. Nesse estudo, a incidência de AVEs no grupo tratado foi de 8,1 AVEs a cada 1.000 pacientes estudados por ano, uma redução relativa do risco de 25%, demonstrando uma eficácia menor do tratamento. Porém, a redução de 25% de AVEs em uma população com 10,8 AVEs a cada 1.000 pacientes estudados por ano propicia uma redução absoluta de

Quadro 2 – Medidas de avaliação de benefício ou impacto de um tratamento ou medida preventiva

Medida	Fórmula para cálculo
<i>Risco absoluto</i> Número de eventos que aparecem na população durante o estudo (incidência)	RA = $\frac{\text{Número de eventos}}{\text{População e tempo}}$
<i>Risco relativo</i> Razão entre a incidência de eventos dos tratados e dos não-tratados (determina a força da associação)	RR = $\frac{\text{Incidência nos tratados}}{\text{Incidência no placebo}}$
<i>Redução relativa de risco</i> Proporção de eventos que deixam de ocorrer com o tratamento	RRR = 1 - RR
<i>Redução absoluta de risco</i> Número de eventos que deixam de acontecer nos indivíduos tratados	RAR = Inc. tratados - Inc. placebo, ou RRR x risco basal estimado do paciente
<i>Número que necessita ser tratado</i> Número de indivíduos a serem tratados por determinado tempo para evitar um evento	NNT = 1/RAR

risco de 2,7 AVEs a cada 1.000 pacientes tratados por ano. Ou seja, o tratamento evita mais que o dobro de eventos nos pacientes de maior idade, o que demonstra a importância de avaliar o benefício de uma terapia em termos absolutos, e não relativos, para a tomada de decisões terapêuticas.

Mesmo que seja impossível prever quem entre nossos pacientes irá realmente sofrer um evento cardiovascular num futuro próximo, podemos estimá-lo através de variáveis clínicas como idade, sexo, presença de outros fatores de risco e, principalmente, a presença já manifesta de doença cardiovascular. Isso é feito comparando-se o perfil de risco de nosso paciente com o dos pacientes estudados por longos períodos de tempo em grandes estudos de coorte que apresentaram (ou não) eventos. Um escore de risco frequentemente utilizado é baseado na coorte de Framingham². Esses estudos, com o emprego de técnicas de modelagem matemática, podem produzir estimativas de risco baseadas na presença ou no nível de múltiplos fatores de risco simultaneamente. A validade desses escores, isto é, a capacidade de prever eventos acuradamente, é maior se o escore foi avaliado em uma amostra diferente daquela que foi empregada para criá-lo. O escore de Framingham, mesmo que testado em outra amostra, é baseado basicamente em norteamericanos brancos de meia-idade e da classe média, fazendo com que a força de predição seja maior quando aplicada em indivíduos de ambientes e estilos de vida semelhantes.

Infelizmente, não temos tais escores de risco da população brasileira. Até

que sejam criados, as escalas de risco desenvolvidas em outros países são provavelmente melhores do que nada.

Assim sendo, intervenções que nos protegem dos eventos de forma similar, em termos relativos, podem produzir um benefício amplamente diverso em pacientes de baixo ou elevado risco. Isso faz com que intervenções, mesmo eficazes, possam ser de utilidade variável, até o ponto que, em pacientes de baixo risco, os parafeitos, os custos e as incomodações da terapia possam ser maiores que os benefícios previstos.

Outra maneira de expressar a magnitude de um efeito terapêutico em termos absolutos é o número de pacientes que precisam receber tratamento para evitar um evento (*Número que necessita ser tratado*, ou NNT), o inverso da redução absoluta de risco (RAR). Seguindo os exemplos acima, para evitar 2,7 eventos nos pacientes com risco basal semelhante ao estudo nos idosos, quando a incidência anual é de 10,8%, precisariam ser tratados 1.000 indivíduos por um ano. Assim, o número de pessoas que necessitam de tratamento (para evitar um evento) é 370 (1.000/2,7). Já em pacientes com menos de 65 anos, cuja RAR é 1,2 AVE/1.000 pacientes.ano, é necessário tratar aproximadamente 850 pacientes por 1 ano para evitar um evento (NNT = 1.000/1,2), ou seja, deve-se tratar um número quase três vezes maior de pacientes para se evitar um acidente vascular encefálico.

Uma vez identificadas várias medidas terapêuticas comprovadamente eficazes e efetivas, cabe escolher a(s) mais eficiente(s). Para tanto,

utilizam-se modelos conhecidos em epidemiologia com o nome de análise de *eficiência*. A determinação de custo-efetividade e custo-utilidade, medidas frequentemente empregadas para caracterizar eficiência, vai além dos objetivos deste artigo. Mas, basicamente, essas medidas de eficiência comparam as diferenças em alguma medida absoluta de efetividade (por exemplo, RAR) de duas estratégias de tratamento, com a diferença entre o custo dessas duas estratégias.

Com isso, a decisão terapêutica ideal em pacientes com hipertensão arterial baseia-se no emprego de intervenções que atinjam o benefício esperado no paciente em questão (eficazes e efetivas), com o melhor aproveitamento dos recursos disponíveis e menor desconforto para o paciente.

Hoje em dia, essas decisões complexas são analisadas e debatidas por especialistas em conferências de consenso, resultando em diretrizes e protocolos assistenciais aplicáveis na prática clínica.

Essas recomendações genéricas encontradas nas diretrizes devem ser interpretadas para a decisão de aplicação em um determinado paciente. A compreensão desse processo e dos princípios e ferramentas da epidemiologia clínica empregados facilita essa decisão. Quanto maior a solidez da compreensão desses conceitos, melhor é a habilidade para selecionar e aplicar diretrizes clínicas baseadas em evidências, permitindo a individualização das decisões de acordo com as características do nosso paciente.

Abstract

Topics in clinical epidemiology useful in the treatment of hypertension

Management of hypertensive patients should be evidence based. In this regard, therapeutic alternatives should be evaluated with trials utilizing clinical endpoints. In this article, we discuss basic principles of critical appraisal of such investigations, recognizing potential pitfalls in their

development, conduct, and analysis, as well as in the interpretation and generalization of their results. The concepts of baseline, relative and absolute risk should be distinguished and utilized in such appraisal. These concepts permit the estimation of a patient's absolute risk of having a clinical endpoint, as well as the benefit expected from a given intervention, thus facilitating the application of the broad concepts provided by clinical guidelines to the daily practice of prescribing therapy for individual patients.

Keywords: High blood pressure; Clinical epidemiology; Treatment.

Rev Bras Hipertens 9: 35-40, 2002

Referências

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
3. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J* 1985; (*Clin Res Ed*) 291: 97-104.
4. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304: 405-12.