

COMPARAÇÃO ABRANGENTE DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS CLASSES DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS DE PRIMEIRA LINHA: UMA ANÁLISE SISTEMÁTICA, MULTINACIONAL E EM GRANDE ESCALA

COMPREHENSIVE COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIRST-LINE ANTIHYPERTENSIVE DRUG CLASSES: A SYSTEMATIC, MULTINATIONAL, LARGE-SCALE ANALYSIS

Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N, et al. *Lancet*. 2019;394(10211):1816-26.

Comentador: Osni Moreira Filho¹

RESUMO

Num contexto de incerteza, as diretrizes atuais recomendam o uso de qualquer dos agentes de primeira linha para monoterapia da hipertensão arterial, na ausência de indicações específicas. São considerados de primeira linha Diuréticos Tiazídicos ou similares, Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs), Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina 2, Bloqueadores de Canais de Cálcio Dihidropiridínicos e Bloqueadores de Canais de Cálcio não Dihidropiridínicos. Os estudos randomizados não conseguiram refinar os critérios de escolha. Os autores desenvolveram uma estrutura abrangente para análise de dados de mundo real, com uma série de estratégias para minimização de vieses. Usando esta estrutura promoveram um estudo sistemático de larga escala (milhões de pacientes) em uma coorte de novos usuários de terapia anti-hipertensiva. Foram considerados 55 desenlaces (outcomes) de eficiência, tolerância e segurança. Destes os três desenlaces primários de eficiência foram infarto agudo do miocárdio, internação por insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Foram analisados nove banco de dados distribuídos por quatro países (Estados Unidos, Japão, Coreia do Sul e Alemanha). Em uma análise pareando cada classe de fármaco com cada desenlace, obtiveram-se cerca de 22.000 taxas de risco, ajustadas por escore de propensão. Os resultados mostraram ausência de evidências de diferenças na maior parte das comparações realizadas, mas com alguns achados significativos. Os Bloqueadores de Canais de Cálcio não dihidropiridínicos foram inferiores em eficiência em relação às demais classes estudadas. Na comparação entre diuréticos tiazídicos e similares com inibidores da enzima conversora de Angiotensina, houve vantagem em sete de nove dos desenlaces de eficiência em favor dos diuréticos. As conclusões do estudo estão voltadas a viabilidade da nova forma de estudos de dados observacionais na geração de evidência e na equivalência das opções iniciais de monoterapia, com exceção da desvantagem dos bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos e na vantagem dos diuréticos tiazídicos e similares sobre os inibidores da enzima conversora da Angiotensina.

ANÁLISE CRÍTICA

No contexto do tratamento anti-hipertensivo a escolha das medicações é uma demanda diária para todos os profissionais de saúde. Diretrizes de várias sociedades são concordes na escolha de algumas classes de fármacos quando da opção inicial de monoterapia.¹⁻⁴ O uso de Diuréticos Tiazídicos ou similares (DTSs), Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs), Bloqueadores do Receptor AT1 da Angiotensina dois (BRAs), Bloqueadores de Canais de Cálcio (BCCs) é referido nestas diretrizes. Os Bloqueadores Beta-Adrenérgicos não são

considerados como de primeira escolha para monoterapia em algumas diretrizes.^{1,5}

Para a elaboração das recomendações, na hierarquia da geração de evidências, os estudos randomizados, analisados isoladamente ou em conjunto através de metanálises, estão no topo das opções disponíveis. Mas por questões éticas, econômicas e temporais, novos estudos randomizados sobre muitos temas são de difícil ou impossível consecução. Como proceder?

Um novo método que vem ganhando corpo é a análise de grandes registros, no contexto dos chamados *Big Data*.⁶

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência: osnimf@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20202704141-2>

O presente artigo tem por aspecto mais chamativo o uso deste novo conjunto de ferramentas de geração de evidências, para auxiliar BA busca da melhor escolha de monoterapia para Hipertensão Arterial.⁷

Os dados foram obtidos a partir de nove grandes bancos de dados, que chamaremos genericamente de registros. Todos tiveram seu processo de coleta de dados padronizado, dentro de um consórcio, denominado OHDSI (Observational Health Data Science and Informatics).⁸ Os países envolvidos foram Estados Unidos, Japão, Coreia do Sul e Alemanha. Os estudos que envolvem propriamente a pressão arterial são agrupados num projeto denominado LEGEND-HTN (Large-scale evidence generation and evaluation across a network of databases for hypertension).⁹

Para a análise da monoterapia, foram definidas como variáveis independentes a opção de monoterapia inicial para hipertensão com cinco classes de fármacos: 1) Diuréticos Tiazídicos ou similares (DTSs); 2) Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs); 3) Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina 2 (BRAs); 4) Bloqueadores de Canais de Cálcio Dihidropiridínicos (BCC dh); 5) Bloqueadores de Canais de Cálcio não Dihidropiridínicos (BCC ndh).

Foram definidas como variáveis dependentes 55 diferentes desenlaces (*outcomes*), sendo três primários (Infarto Agudo do Miocárdio, internação por Insuficiência Cardíaca e Acidente Vascular Cerebral), seis secundários e 46 de segurança e tolerância.

O número de pacientes analisados girou em torno de 4,9 milhões de indivíduos. O modelo envolveu a análise pareada de cada variável independente com cada variável dependente, ou seja, para cada uma das cinco opções de anti-hipertensivos e cada uma das 55 opções de desenlaces, em cada um dos nove registros. Isto gerou cerca de 22.000 taxas de risco ajustadas por escore de propensão, calibradas. A ferramenta de análise consistiu num conjunto de *softwares* de código aberto, desenvolvidos pelo consórcio.

Existe toda uma discussão sobre o uso deste método como uma emulação de um Ensaio Randomizado.⁶ Ou seja, os dados são tratados para simular um ensaio randomizado. Perguntas clinicamente relevantes que não seriam respondidas pela ausência do estudo, teriam suas respostas passíveis de construção a partir destes novos métodos.

O processo de minimização e controle de possíveis vieses foi dirigido a partir de princípios do novo método, num total

de dez, entre eles a análise dos dados em larga escala, o desenho de análise pré-especificado e a publicação dos dados no todo independentemente dos efeitos estimados.

Especificamente quanto aos resultados, o tempo médio de seguimento dos pacientes foi acima de dois anos, com cerca de um quarto dos pacientes observados por mais de cinco anos. Nas comparações entre as classes não houve diferença significativa com respeito à maior parte dos desenlaces.

Porém, na comparação entre os DTSs e os IECAs, houve vantagem para os tiazídicos em sete dos nove resultados primários e secundários. Nos resultados primários de eficiência, os tiazídicos ou similares mostraram maior eficiência que os IECAs em Infarto do Miocárdio (Taxa de Risco 0,84 – 95% de Intervalo de confiança entre 0,75 e 0,95), Internações por Insuficiência Cardíaca (TR 0,83 - 95% IC 0,74 – 0,95) e AVC (TR 0,83 – 95% IC 0,74-0,95).

Houve desvantagem dos BCC não dihidropiridínicos e as outras quatro classes de fármacos.

Quanto aos efeitos adversos, os DTSs tiveram um maior risco de hipocalemia e hiponatremia em relação às outras quatro classes. O risco de tosse e angioedema foi maior entre os IECAs em relação aos DTSs.

CONCLUSÃO

Num contexto de análise de grandes registros, com ferramentas para minimização de vieses, numa população que inicia monoterapia com DTSs, IECAs, BRAs, BCCs dh e BCC ndh, houve desvantagem no uso dos BCC não dihidropiridínicos em relação às demais classes e vantagem no uso DTSs em relação aos IECAs.

Os dados precisam ser plotados e integrados dentro do corpo atual de evidências para definir as futuras diretrizes de monoterapia inicial para Hipertensão Arterial.

Mas um importante chamamento do estudo se encontra no estudo e conhecimento desta nova ferramenta de análise, o estudo dos *Big Data*. Métodos engenhosos de controles de vieses auxiliam na obtenção das melhores evidências possíveis em estudos de não intervenção.

Muitas perguntas clinicamente relevantes estão definitivamente órfãs dos estudos randomizados que as responderiam, mas o aperfeiçoamento do estudo dos grandes bancos de dados de registro médico possivelmente nos balizará na obtenção das melhores respostas possíveis.

REFERÊNCIAS

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- National Guideline Centre (UK). Hypertension in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 Aug.
- Malachias MVB SW, Plavnik FL, Rodrigues CIS, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:1-83.
- Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract*. 2020;70(691):90-1. doi: 10.3399/bjgp20X708053.
- Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-64. doi: 10.1093/aje/kwv254.
- Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet*. 2019;394(10211):1816-26. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32317-7.
- Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): Opportunities for Observational Researchers. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:574-8.
- Schuemie MJ, Ryan PB, Pratt N, et al. Principles of Large-scale Evidence Generation and Evaluation across a Network of Databases (LEGEND). *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(8):1331-7. doi: 10.1093/jamia/ocaa103.