



ARTIGO RECOMENDADO DO MÊS

Comentário a: «*The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control*»

Comment on: "The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control"

The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1511939

Abstract

BACKGROUND. The most appropriate targets for systolic blood pressure to reduce cardiovascular morbidity and mortality among persons without diabetes remain uncertain.

METHODS. We randomly assigned 9361 persons with a systolic blood pressure of 130 mm Hg or higher and an increased cardiovascular risk, but without diabetes, to a systolic blood-pressure target of less than 120 mm Hg (intensive treatment) or a target of less than 140 mm Hg (standard treatment). The primary composite outcome was myocardial infarction, other acute coronary syndromes, stroke, heart failure, or death from cardiovascular causes.

RESULTS. At 1 year, the mean systolic blood pressure was 121.4 mm Hg in the intensive treatment group and 136.2 mm Hg in the standard-treatment group. The intervention was stopped early after a median follow-up of 3.26 years owing to a significantly lower rate of the primary composite outcome in the intensive-treatment group than in the standard-treatment group (1.65% per year vs. 2.19% per year; hazard ratio with intensive treatment, 0.75; 95% confidence interval [ci], 0.64 to 0.89; $P < 0.001$). All-cause mortality was also significantly lower in the intensive treatment group (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.60 to 0.90; $P = 0.003$). Rates of serious adverse events of hypotension, syncope, electrolyte abnormalities, and acute kidney injury or failure, but not of injurious falls, were higher in the

intensive treatment group than in the standard-treatment group.

CONCLUSIONS. Among patients at high risk for cardiovascular events but without diabetes, targeting a systolic blood pressure of less than 120 mm Hg, as compared with less than 140 mm Hg, resulted in lower rates of fatal and nonfatal major cardiovascular events and death from any cause, although significantly higher rates of some adverse events were observed in the intensive-treatment group.

Comentário

Uma das poucas áreas incontroversas em medicina é a que nos diz que a hipertensão arterial é um dos fatores de risco cardiovasculares mais importantes e que o seu tratamento eficaz reduz a incidência de eventos cardiovasculares¹. No *Global Burden of Disease Study*, por exemplo, a HTA foi o mais importante fator de risco a nível global², um resultado até inesperado mas importante deste estudo epidemiológico. Por esta razão, pareceu-nos que a seleção do ensaio SPRINT para Artigo Recomendado do Mês poderia ser particularmente útil, dado até o impacto extraordinário que teve na comunidade clínica.

O estudo SPRINT foi um ensaio clínico aleatorizado e controlado que comparou – em 9361 doentes, com idade igual ou superior a 50 anos, e com tensão arterial sistólica (TAS) entre 130-180 mmHg, e um risco cardiovascular (CV) aumentado (mas excluindo doentes com diabetes *mellitus* ou acidente vascular cerebral prévio) – dois esquemas de terapêutica anti-hipertensiva: um intensivo (TAS alvo < 120 mmHg) e um padrão (TAS alvo < 140 mmHg). Utilizaram-se todas as classes de anti-hipertensores, priorizando-se a utilização de clortalidona como agente de primeira linha, diuréticos de ansa (para participantes com doença renal crónica) e betabloqueantes (para indivíduos com doença coronária), combinados com modificação no estilo de vida. Os *outcomes* (resultados) primários foram um resultado combinado definido como primeira ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos CV: mortalidade CV; doença coronária (sem enfarte do miocárdio ou outra síndrome coronária aguda); acidente vascular cerebral; insuficiência cardíaca aguda descompensada (por não serem relevantes para esta análise, não comentaremos os *outcomes* secundários, exceto os que têm a ver com a segurança). Durante o tempo mediano de seguimento (3,26 anos), a TAS média no grupo submetido a terapêutica

intensiva foi de 121,5 mmHg, enquanto no grupo submetido a terapêutica padrão foi de 134,6 mmHg. O estudo foi interrompido quando o *outcome* primário foi atingido em 5,2% dos doentes no grupo experimental e em 6,8% dos doentes no grupo de controlo (redução do risco absoluto de 1,6%, relativo de 24% e número necessário tratar de 63). O número médio de fármacos necessários para atingir a TAS alvo foi de 2,8 no primeiro grupo e de 1,8 no segundo.

Este estudo foi massivamente divulgado entre a comunidade médica, tendo havido diversas sugestões que estes resultados deveriam entrar imediatamente nas Normas de Orientação Clínica do tratamento da hipertensão arterial.

Mas será, de facto, assim?

Uma primeira reflexão sobre estes resultados alerta que, apresentados de outra maneira, eles são de facto muito modestos: de 1000 doentes tratados durante 2,3 anos, quando baixamos a TAS de 140 para 120 mmHg, uma média de 16 pessoas beneficia, 22 serão lesadas e 962 ficarão na mesma. Ou seja, durante um período de 2,3 anos, 98% dos doentes não têm qualquer benefício! Esta situação é explicada pela dimensão do efeito: como o estudo estava desenhado para detetar diferenças muito pequenas – 20% numa taxa basal de 2,2% – o significado estatístico, ainda que presente, pode não ter significado clínico³.

Uma segunda reflexão incide sobre a iatrogenia: se olharmos para os números globais, verificamos que eventos adversos graves ocorreram mais frequentemente no grupo de terapêutica intensiva do que no grupo de controlo (4,7 *versus* 2,5%). Este fenómeno é absolutamente lógico, já que para atingir os valores tensionais alvo (< 120 mmHg), os doentes do grupo intensivo tiveram que fazer um fármaco extra, a juntar aos quase dois que em média já faziam anteriormente. Um importante dado é que menos de metade dos doentes do grupo de tratamento intensivo atingiu uma pressão sistólica inferior ao alvo pré-determinado (o que nos dá uma pista do que poderá acontecer na prática clínica...). Para sublinhar os problemas deste estudo, numa publicação ulterior para análise do subgrupo de doentes com mais de 75 anos e sem diabetes, os autores sugerem não haver iatrogenia aumentada no grupo intensivo, baseando-se na taxa global de efeitos adversos (48,4 *versus* 48,3%), ainda

que cada uma das taxas absolutas dos efeitos adversos individuais fosse sempre mais alta⁴!

Este tipo de estudos, em que se sugerem generalizações abusivas, são perigosos e podem induzir mais iatrogenia do que benefício, pelo que os resultados do ensaio SPRINT devem, na nossa opinião, ser ignorados na prática clínica de doentes idosos hipertensos. Temos de ter enorme cuidado em generalizar resultados positivos provenientes de uma percentagem pequena de doentes de alto risco, a doentes de baixo risco (em que nem sequer estão provados os benefícios de tratamento agressivo da TA). Esta é uma situação em que se terá de falar com os doentes e apresentar o previsível impacto de modo compreensível, definindo a abordagem em base individual.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–60.
3. Ortiz E, James PA. Let's Not SPRINT to Judgment About New Blood Pressure Goals. *Ann Intern Med*. 2016;164:692–3.
4. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs. Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged > / = 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:2673–82.

António Vaz Carneiro
Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa
de Cardiologia, Portugal
Correio eletrónico: avc@medicina.ulisboa.pt