

O QUE NÃO FUNCIONOU EM CARDIOPATIA ISQUÊMICA?

José Verri

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Murilo Foppa

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Associação Hospitalar Moinhos de Vento

Este não é, definitivamente, um artigo convencional. Estamos acostumados a utilizar as informações que mostram quais são as alternativas diagnósticas e terapêuticas que devemos tomar para o benefício do paciente, entretanto, existem intervenções que foram testadas e mostraram-se inadequadas.

Quando um ensaio clínico randomizado (ou uma metanálise) mostra que um determinado tratamento é eficaz (comparado com placebo ou com outro tratamento), ganha muito mais repercussão do que um estudo "negativo". Antes de tudo, é necessário que se considere o enorme significado de um fenômeno conhecido como viés de publicação – muitos estudos negativos são menos atrativos e não são sequer publicados, por diversos motivos: os autores simplesmente deixam de submetê-los, a indústria patrocinadora do estudo não autoriza, ou os periódicos não os aceitam para publicação. Assim, os estudos "positivos", que acabam sendo publicados, contam só uma parte da história sobre um determinado tratamento. Se um único estudo publicado mostra que um tratamento é eficaz, enquanto vários outros, negativos, não publicados (e que, portanto, não chegaram ao nosso conhecimento) não confirmaram este achado, devemos acrescentar automaticamente este novo tratamento à nossa prática clínica?

Note-se que aqui estamos considerando apenas a validade interna dos estudos clínicos, sem levar em conta, por exemplo, sua efetividade (custo-benefício) e a validade externa (aplicabilidade em outra realidade, por exemplo, de resultados obtidos em um ambiente de ensaio clínico randomizado feito em serviços universitários selecionados, no primeiro mundo).

Isto posto, descrevemos a seguir alguns tratamentos que **não** se mostraram eficazes, tanto quanto podemos depreender dos ensaios clínicos (negativos) acidentalmente publicados, que são a **minoria** dos estudos negativos.

ANTIARRÍTMICOS NO INFARTO DO MIOCÁRDIO: O ESTUDO CAST

Pacientes que tiveram infarto apresentam com frequência arritmias ventriculares e também uma incidência elevada de morte súbita por taquicardia/fibrilação ventricular. Baseado nestes pressupostos construiu-se um racional para o uso de antiarrítmicos no infarto agudo do miocárdio que foi incorporado à prática clínica.

Entretanto, no final da década de 80 foi realizado um ensaio clínico randomizado estudando ecainida, flecainida e moricizina e observou-se um aumento da mortalidade dos pacientes alocados para os grupos ecainida, flecainida ¹ e de modo posterior no grupo moricizina ². Este estudo foi encerrado precocemente e determinou um marco da investigação clínica, demonstrando que a utilização do racional fisiopatológico e de desfechos clínicos substitutos não é suficiente para a tomada decisão de intervenções para os pacientes. Em seguida, outro ensaio clínico, avaliando o uso de d-sotalol, também mostrou ausência de benefício ³.

MAGNÉSIO NO INFARTO

O sulfato de magnésio também tem seu uso controverso. Um ensaio clínico com 2316 pacientes, o LIMIT-2 ⁴, mostrou uma redução absoluta da mortalidade, em 30 dias, de 2,5%. Uma metanálise, incorporando 930 pacientes de 8 estudos randomizados menores confirmou este achado, com uma redução relativa de mortalidade de aproximadamente 50% ⁵.

Entretanto, no ISIS-4 ⁶, um grande ensaio clínico de 58.050 pacientes com infarto agudo do miocárdio, não mostrou benefício clínico do uso de sulfato de magnésio no infarto agudo do miocárdio. Argumentou-se que os critérios de seleção dos pacientes, assim como a variabilidade do momento em que foi administrado o magnésio, justificariam os resultados negativos. Entretanto, os pesquisadores analisando em separado estes critérios, não identificaram diferenças relevantes nos resultados principais. Além disso, o que é argumentado como limitação, pode representar na verdade uma vantagem do ISIS-4, por estar mais próximo do que seria a prática nas condições usuais de diversas populações. Uma revisão de 1996 tenta cotejar as situações onde poderia haver benefício do uso de magnésio ⁷.

GIK – SOLUÇÃO POLARIZANTE

Desde a década de 70, vem sendo proposto o uso de substratos metabólicos para a proteção da viabilidade das células em sofrimento isquêmico, um dos mais estudados é a solução polarizante, atualmente chamada como GIK (glicose, insulina, potássio).

Em 1997, uma metanálise envolvendo 1932 pacientes de 9 ECR pequenos estimava que o uso de GIK no infarto agudo salvaria uma vida entre 12 a 72 pacientes tratados ⁸. Uma nova metanálise em 2004, incluindo já 13 ECRs e 4992 pacientes, produziu uma estimativa do benefício de 1 morte para cada 50 pacientes tratados ⁹.

Em 2005, foi publicado um ECR com 20201 pacientes, o CREATE-ECLA ¹⁰, onde não se evidenciou benefício do uso do GIK nos desfechos clínicos avaliados. Cabe ressaltar que a mortalidade, ao redor de 10%, foi semelhante nos grupos que receberam GIK, tanto no ECR como na metanálise de 2004, mas a mortalidade no placebo foi maior na metanálise, sugerindo que o benefício atribuível ao GIK tenha sido "conquistado" com outras co-intervenções para o tratamento do infarto, incorporadas nesse período.

BETABLOQUEADOR NA FASE AGUDA DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

Há evidências consistentes demonstrando redução de novos eventos cardiovasculares e mortalidade com o uso de betabloqueadores em quase todo o espectro da cardiopatia isquêmica. Diversos estudos sugerem redução da mortalidade, com o uso precoce de betabloqueador, ao redor de 10%, dentre eles o ISIS-1, com mais de 16000 pacientes ¹¹.

Entretanto, um grande ensaio-clínico chinês recentemente

publicado, o COMMIT¹², estudando 45852 pacientes com infarto agudo do miocárdio, mostrou que a redução esperada de um reinfarto e de uma fibrilação ventricular para cada 200 pacientes tratados foi contrabalanceada por um paciente com choque cardiogênico a cada 100 pacientes tratados.

Estes resultados divergentes podem estar relacionados à população estudada ou à evolução das demais medidas terapêuticas nos últimos vinte anos. Considerando todas as evidências mostrando o benefício dos betabloqueadores, estes novos achados não devem servir para suspender seu emprego, mas como alerta na avaliação clínica dos pacientes na fase aguda, tentando identificar aqueles com maior risco de instabilidade hemodinâmica ou, talvez, adiando o início de seu emprego.

VITAMINA E EM PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Outro exemplo de mudança de paradigma baseado na evolução das evidências disponíveis é o uso de Vitamina E na prevenção de infarto e morte. Em estudos observacionais¹³ e no ensaio clínico randomizado CHAOS¹⁴, com 2002 coronariopatas, o uso de alfa-tocoferol reduziu pela metade a incidência de infarto, sem qualquer redução na mortalidade (achado este não explicado pelos autores). A extensão do Estudo HOPE, o HOPE-TOO¹⁵, avaliando mais de 4000 pacientes com diagnóstico de vasculopatia e/ou diabetes não mostrou redução de mortalidade, eventos cardiovasculares ou de câncer. Ensaio clínico semelhante também refutaram o potencial benefício das vitaminas^{16,17} e o estudo CARET¹⁸, publicado ao mesmo tempo, foi interrompido prematuramente devido ao excesso de casos de câncer de pulmão, mortes por câncer de pulmão, e mortalidade total, assim como o ATCB¹⁹ que encontrou um aumento significativo de mortes de causa cardíaca.

REPOSIÇÃO HORMONAL PÓS-MENOPAUSA

A reposição de estrógeno após a menopausa reduz em 15% a 20% o colesterol LDL e aumenta na mesma proporção o colesterol HDL. Os estudos observacionais realizados nas décadas de 80 e 90, bem delineados, demonstraram de maneira consistente que a reposição de estrógeno reduz em 40% a 50% a mortalidade por cardiopatia isquêmica^{20,21,22}. A despeito disso, o estudo de prevenção secundária HERS²³ não mostrou redução significativa na incidência de infarto ou morte cardiovascular pela reposição de estrógeno e progesterona. Também no *Womens Health Initiative*²⁴, um ensaio clínico de prevenção primária em mais de 16000 mulheres, não houve benefício cardiovascular ou redução de mortalidade com o uso de TRH. Ainda argumenta-se que os resultados poderiam ser mais favoráveis se fossem consideradas características específicas como fumo, idade do início da TRH, tipo de hormônio, tempo de tratamento e via de administração, porém, as evidências disponíveis para tal são muito mais fracas para a implementação de uma terapia preventiva.

CONCLUSÕES

Revisamos brevemente neste artigo algumas alternativas terapêuticas propostas, ou já empregadas, em cardiopatia isquêmica, que, quando avaliadas de modo crítico em estudos bem delineados, mostraram-se ineficazes. Na prática clínica, as decisões devem basear-se nas melhores evidências disponíveis, mesmo que incompletas ou com graus de evidência mais fracos. O mais importante é que devemos estar sempre atentos para a contínua evolução do conhecimento para incorporar, assim como excluir, intervenções terapêuticas à nossa prática clínica.

Além disso, os exemplos acima permitem algumas inferências:

- o racional fisiopatológico não é suficiente para a tomada de decisões clínicas;
- o benefício das intervenções deve ser medido através de desfechos clínicos relevantes;
- as populações estudadas devem ser adequadamente caracterizadas (em suas semelhanças e diferenças);
- níveis de evidências mais fracos (estudos observacionais) são mais factíveis a conclusões equivocadas, inerentes ao seu delineamento;
- decisões baseadas em ensaios clínicos com amostras pequenas, podem mostrar somente parte da realidade, em especial pela preferência de publicação dos estudos com resultados

favoráveis;

- O emprego de metanálises pode não ser suficiente se os artigos que as compõem não conseguem representar o efeito real dos tratamentos;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
2. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:227-33.
3. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
4. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992;339:1553-58.
5. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;86:774-79.
6. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-85.
7. Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: overview of available evidence. *Am Heart J* 1996;132:487-95.
8. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-56.
9. Timmer JR, van dH, I, Ottervanger JP, De LG, van't Hof AW, Bilo HJ, Zijlstra F. Glucose-insulin-potassium infusion as adjunctive therapy in myocardial infarction: current evidence and potential mechanisms. *Ital Heart J* 2004;5:727-31.
10. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.
11. Randomized trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
12. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32.
13. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
14. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-86.

15. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.
16. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
17. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-49.
18. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-1155.
19. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715-20.
20. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
21. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-61.
22. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO, III. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;336:683-90.
23. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.