



doentes no grupo intensivo que não haviam tido evento cardiovascular antes da aleatorização, ou cujos valores de hemoglobina glicosilada basal eram  $\leq 8,0\%$ , apresentaram menos eventos cardiovasculares fatais ou não fatais que os do grupo padrão. Outros factores como episódios graves de hipoglicemia, diferenças na medicação ou alteração do peso não foram associados com os dados de mortalidade.

### Discussão

Os resultados obtidos indicam que, para doentes com hemoglobina glicosilada média de  $8,1\%$  e factores de risco ou eventos cardiovasculares anteriores, uma estratégia terapêutica para valores de hemoglobina glicosilada inferiores a  $6,0\%$  aumentou a mortalidade após uma média de 3,5 anos de seguimento, comparando com uma estratégia orientada para os  $7,0\%$  a  $7,9\%$ . A maior taxa de mortalidade no grupo intensivo poderá estar relacionada com as várias estratégias terapêuticas, nomeadamente: as diferenças nos níveis de hemoglobina glicosilada atingida; a magnitude e velocidade da sua redução; as alterações dos regimes terapêuticos e taxas de hipoglicemia; as reacções adversas devidas a interacções dos vários fármacos; ou combinações destas, ou outras possibilidades.

Os pontos fortes deste estudo incluem a distribuição aleatória dos indivíduos pelos dois grupos; o seguimento de um grande número de indivíduos de alto risco; uma elevada taxa de seguimento; atingimento e manutenção de uma diferença absoluta nos níveis de hemoglobina glicosilada de  $1,1\%$  durante 3,5 anos; implementação junto das clínicas que

prestam cuidados na comunidade; controlo dos *outcomes* por um comité desconhecendo a distribuição por grupos; estudo concomitante das intervenções sobre a tensão arterial e dislipidemia; auditoria à segurança por um comité independente.

Como pontos fracos, o estudo não avaliou os riscos e benefícios das várias formas de abordagem para baixar os níveis de glicemia; a prevenção do aumento da hemoglobina glicosilada em doentes com diabetes tipo 2 que têm níveis inferiores a  $7,5\%$ ; e a diminuição de hemoglobina glicosilada nos indivíduos que não apresentam factores de risco ou doença cardiovascular.

### Comentário

Na nossa prática diária o empenho no tratamento dos nossos doentes não nos deve fazer esquecer o princípio *primum no nocere*. Este estudo veio revelar uma associação não conhecida entre uma atitude agressiva no controlo metabólico e o aumento da mortalidade. Aguardam-se novos estudos que permitam confirmar estes dados, devendo predominar o bom senso nas atitudes terapêuticas.

André Tomé

Centro de Saúde de São Mamede  
Santa Isabel

### CONTROLO INTENSIVO DA GLICEMIA NO ESTUDO ADVANCE

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008 Jun 12; 358 (24): 2560-72. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/24/2560.pdf> [acedido a 26/08/2008]

### Introdução

Ensaios clínicos anteriores não mos-

traram resultados consistentes quanto ao efeito do melhor controlo glicémico sobre a diminuição das doenças vasculares.

O estudo ADVANCE (*The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) foi desenhado para avaliar os efeitos sobre as principais doenças cardiovasculares de uma estratégia (baseada na utilização de gliclazida de libertação modificada e outros fármacos) de redução dos valores de  $HbA_{1c}$  para um alvo de  $6,5\%$  em doentes diabéticos tipo 2.

### Métodos

Foi feito um ensaio aleatorizado, controlado, multicêntrico (215 centros em 20 países). Os participantes tinham de ter um diagnóstico de diabetes tipo 2 feito depois dos 30 anos, idade  $\geq 55$  anos no início do estudo e história de doença macrovascular ou microvascular *major* ou pelo menos outro factor de risco para doença vascular. Eram critérios de exclusão a existência de indicação ou contra-indicação definitiva para algum dos medicamentos em estudo ou para tratamento a longo prazo com insulina.

Os participantes foram aleatorizados para uma estratégia de controlo glicémico intensivo com um objectivo de  $HbA_{1c} < 6,5\%$  ou de tratamento habitual (onde os níveis de  $HbA_{1c}$  eram definidos pelas *guidelines* locais). Os doentes na estratégia de controlo intensivo recebiam 30 a 120mg diários de gliclazida de libertação modificada e deviam suspender qualquer outra sulfonilureia. A adição de medicamentos para o tratamento da diabetes era decidida



pelo médico assistente, existindo um protocolo de recomendações sugeridas. Os doentes na estratégia de tratamento habitual, se medicados com gliclazida de libertação modificada, deveriam substituí-la por outra sulfonilureia. Os participantes foram também aleatorizados para receber uma combinação fixa de perindopril e indapamida ou placebo.

Foram especificados como *outcomes* primários um resultado composto de eventos macrovasculares (morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal) e um resultado composto de eventos microvasculares (nefropatia de novo ou agravamento e retinopatia), que foram considerados individualmente e em conjunto. Definiram-se ainda 26 *outcomes* secundários (morte por todas as causas, insuficiência cardíaca, deterioração visual, demência e hospitalização por mais de 24 horas, entre outros). A hipoglicemia foi definida como valores de glicemia <50mg/dL ou a presença de sinais e sintomas típicos.

## Resultados

Foram aleatorizados 11.140 doentes, seguidos em média durante 5,0 anos. Ambos os grupos eram semelhantes nas características basais.

No final do seguimento, a HbA<sub>1c</sub> média era de 6,5% no grupo de tratamento intensivo e de 7,3% no grupo de tratamento habitual ( $p < 0,001$ ). No grupo de tratamento intensivo a pressão arterial sistólica média foi menor (135,5 contra 137,9;  $p < 0,001$ ), mas o peso médio foi 0,7kg maior ( $p < 0,001$ ) que no grupo controlo. Nos doentes do grupo de tratamento intensivo as consultas foram mais

frequentes (31 contra 11 no grupo controlo) e a utilização de anti-diabéticos orais e insulina foi maior.

A taxa de eventos macrovasculares ou microvasculares *major* (*outcome* primário) foi de 18,1% no grupo de controlo intensivo e de 20,0% no grupo de tratamento habitual ( $p = 0,01$ ). Assim, o número necessário tratar calculado para evitar um evento é de 52 doentes durante cinco anos – intervalo de confiança a 95% (IC95%) 30 a 213. A estratégia de controlo intensivo reduziu a incidência das complicações microvasculares *major* – risco relativo (RR) 0,86 (IC95% 0,77-0,97;  $p = 0,01$ ) – mas não dos eventos macrovasculares *major* – RR 0,94 (IC95% 0,84-1,06;  $p = 0,32$ ).

O controlo intensivo foi associado a uma redução significativa de eventos renais (particularmente o desenvolvimento de macroalbuminúria), mas também a um maior risco de internamento por hipoglicemia (RR 1,07) ou hipoglicemia grave (RR 1,52). Não houve diferenças entre os grupos na mortalidade por todas as causas ou nos restantes *outcomes* secundários.

## Discussão

A estratégia empregue neste estudo permitiu reduzir a HbA<sub>1c</sub> para um valor médio de 6,5% e reduziu a incidência do *outcome* primário combinado (eventos macrovasculares ou microvasculares *major*). Esta redução de 10% foi conseguida sobretudo através da diminuição do risco de nefropatia. Por outro lado, não existiram diferenças quanto à diminuição dos eventos macrovasculares e não houve diminuição do risco de retinopatia. Além disso, en-

controu-se um aumento do risco de hipoglicemia, porém, o risco absoluto desta complicação foi baixo.

A taxa anual de eventos macrovasculares foi inferior à esperada, pelo que o estudo pode não ter tido potência estatística suficiente para detectar uma diminuição do risco destes eventos de menor dimensão (e que seria compatível com os intervalos de confiança calculados).

A maior descida da pressão arterial observada no grupo de controlo intensivo pode explicar até um terço da redução de 10% no risco composto, apesar das razões desta diferença entre grupos na pressão arterial não serem claras.

Ao contrário do estudo ACCORD, não se verificou um aumento de risco de mortalidade no grupo de tratamento intensivo. Estes resultados discordantes poderão dever-se a diferenças no nível inicial de HbA<sub>1c</sub>, no grau e rapidez de diminuição da glicemia e nas estratégias terapêuticas usadas.

O principal benefício do regime de tratamento empregue foi uma redução das complicações renais, indicando que o controlo da glicemia tem um papel importante na prevenção das complicações microvasculares. Não houve redução do risco de complicações macrovasculares, apesar de não se poder excluir um benefício ligeiro.

## Comentário

O estudo ADVANCE apresentou resultados negativos quanto à principal questão colocada pelos investigadores. O controlo agressivo da hemoglobina glicosilada com a estratégia usada não trouxe benefícios na protecção das complicações macro-



vasculares. Nem todas as estratégias para reduzir a hemoglobina glicosilada terão o mesmo impacto sobre a morbidade e a mortalidade. Os resultados díspares entre os estudos ADVANCE e ACCORD são disso um bom exemplo.

Daniel Pinto  
USF S. Julião  
Centro de Saúde de Oeiras

## ONDE APOSTAR: CONTROLAR O RITMO OU A FREQUÊNCIA CARDÍACA?

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008 Jun 19; 358 (25): 2667-77. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/25/2667> [acedido a 24/08/2008]

### Introdução

A fibrilhação auricular (FA) e a insuficiência cardíaca (IC) são patologias frequentes, associadas a alta morbidade e mortalidade. A evidência disponível sugere que doentes com IC e FA têm pior prognóstico que aqueles em que se mantém ritmo sinusal e que a FA é um factor de risco independente para a morte.

Dados de 6 estudos não apoiam a estratégia de controlo de ritmo em doentes com FA. No entanto, destes, apenas uma minoria de doentes apresentava disfunção ventricular, pelo que pode não ser aplicável à generalidade dos doentes com IC.

Para determinar se a prevenção da FA melhora a sobrevida em doentes com IC, testou-se a hipótese de a manutenção de ritmo sinusal (controlo do ritmo) reduzir a mortalidade por causas cardiovasculares comparada com o controlo da frequência ventricular em doentes com FA e IC.

### Métodos

Foi efectuado um ensaio multicêntrico, prospectivo, aleatorizado, no Canadá, Estados Unidos, Brasil, Argentina, Europa e Israel. Foram seleccionados doentes com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 35\%$ , história de IC, história de FA e elegíveis para terapêutica de longo prazo em qualquer um dos grupos de estudo.

Foram excluídos doentes com FA persistente por mais de 12 meses, causa reversível de FA ou IC, descompensação de IC 48h antes, uso de anti-arrítmicos por outras arritmias, bloqueio aurículo-ventricular (AV) de 2º ou 3º grau, história de síndrome de QT longo, ablação prévia de um nódulo AV, previsão de transplante cardíaco dentro de 6 meses, insuficiência renal necessitando de diálise, mulheres em idade fértil sem contracepção, esperança de vida <1 ano e idade inferior a 18 anos.

Os doentes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: controlo do ritmo e controlo de frequência. O primeiro grupo foi submetido a terapia agressiva para prevenir a FA. Recomendou-se cardioversão eléctrica seis semanas após a aleatorização em doentes que não obtiveram conversão a ritmo sinusal após terapêutica farmacológica. A amiodarona foi o fármaco de eleição e, ocasionalmente, usou-se sotalol ou dofetilide. Aqueles que não responderam aos anti-arrítmicos foram submetidos a terapêutica não farmacológica. O grupo de controlo da frequência foi tratado com beta-bloqueantes e digitálicos para uma frequência cardíaca (FC) alvo <80 bpm em repouso e <110 bpm numa prova de esforço. Recomendou-se abla-

ção do nódulo AV e *pacemaker* nos doentes que não atingiram a FC alvo com a terapêutica farmacológica.

Para a IC, foi recomendado em todos os doentes o tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores da angiotensina, anticoagulação e a dose máxima tolerada de beta-bloqueantes, assim como desfibrilhador implantável ou res-sincronização ventricular se necessário.

O *outcome* primário foi o tempo até à morte por causa cardiovascular. Os *outcomes* secundários foram: a morte por qualquer causa; acidente vascular cerebral (AVC); agravamento da IC; hospitalização; qualidade de vida; custo da terapêutica; e um resultado composto de morte por doença cardiovascular, AVC ou agravamento da IC.

### Resultados

O estudo envolveu 1.376 doentes: 682 no grupo de controlo do ritmo e 694 no grupo de controlo da frequência. O seguimento médio foi de 37 meses, sendo perdido em 7% dos doentes. A idade média foi de 67 anos e 82% eram homens.

A prevalência de FA no grupo de controlo do ritmo foi 54% e diminuiu para 33% às 3 semanas, 17% aos 4 meses e foi de 27% aos 4 anos. No grupo de controlo da frequência, variou entre 59 e 70%. Durante o seguimento, 58% dos doentes no grupo de controlo do ritmo tiveram pelo menos uma recorrência de FA.

A morte de causa cardiovascular ocorreu em 182 doentes (27%) do grupo controlo do ritmo e 175 (25%) do grupo de controlo da frequência e as curvas de sobrevivência foram