



MUDAR DE PARADIGMA – PARA ALÉM DOS MARCADORES INTERMÉDIOS

Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality: implications of recent clinical trials. *N Eng J Med* 2008 Jun 12; 358 (24): 2537-9. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMp0803740> [accedido a 22/08/2008]

Durante os últimos anos, a prevenção e o tratamento das doenças cardiovasculares têm assentado no paradigma de que deverão ser atingidos níveis alvo em factores de risco como o colesterol, a pressão arterial e a hemoglobina glicosilada. Porém, vários estudos recentes estão a suscitar discussão acerca da necessidade de rever este paradigma. Apesar destes factores de risco serem determinantes importantes na progressão das doenças cardiovasculares, as estratégias usadas para os modificar podem ser diferentes nos seus resultados para os doentes. A focalização na redução dos factores de risco negligencia a importância da estratégia seguida para o conseguir.

Em 2006, o ensaio ILLUMINATE foi interrompido por aumento da mortalidade dos doentes que estavam a fazer o torcetrapibe (um hipolipemiante) associado a atorvastatina, comparados com o grupo que fazia apenas atorvastatina. Isto apesar dos primeiros terem reduções médias de colesterol LDL de 25% e aumentos do colesterol HDL de 72%. A *Women's Health Initiative* mostrou um aumento de risco cardiovascular com a terapêutica hormonal de substituição, apesar da redução dos valores de colesterol LDL. No estudo ENHANCE, a associação de ezetimibe e sinvastatina não foi superior à sinvastatina isolada na diminuição da progressão de aterosclerose, pese

embora ter atingido maiores reduções do colesterol LDL. A rosiglitazona melhora o controlo glicémico, mas está associada a aumento de risco cardiovascular. A associação de um antagonista dos receptores da angiotensina a um inibidor da enzima de conversão da angiotensina provoca uma maior redução da pressão arterial, mas não reduz o risco cardiovascular e aumenta o risco de outros efeitos adversos.

No número acima citado do *New England Journal of Medicine* são publicados dois estudos – ACCORD e ADVANCE – que testaram estratégias diferentes para conseguir um controlo mais apertado dos valores de glicemia e melhorar os *outcomes* em diabéticos tipo 2. Em nenhum deles o maior controlo metabólico resultou em diminuição das complicações macrovasculares. No estudo ACCORD a estratégia usada estava associada a maior risco de morte. No estudo ADVANCE, apesar do declínio da função renal ser mais lento, o risco de hipoglicemias aumentou.

Assim, a forma como os factores de risco são modificados, e não apenas a dimensão desta modificação, é de importância crucial. O nosso conhecimento sobre os riscos e efeitos adversos dos medicamentos é incompleto e estes podem actuar (positiva ou negativamente) noutros componentes (da fisiologia à adesão ao tratamento) que vão para além do factor de risco a modificar. Além disso, a força do conhecimento científico, que apoia cada estratégia, varia. Enquanto algumas claramente beneficiam os doentes, outras apenas demonstraram o seu efeito sobre os factores de risco ou outros *outcomes* intermédios.

As *guidelines* existentes tendem a estabelecer objectivos muito precisos para níveis-alvo dos factores de risco, mas não são específicas quanto às estratégias a seguir. Se a estratégia conta, então as *guidelines* deveriam fazer eco deste facto e as avaliações de qualidade também. Em primeiro lugar, a referência a níveis-alvo sem mencionar as estratégias a empregar deve ser abandonada. As *guidelines* devem ser baseadas nas estratégias que comprovadamente demonstraram o maior benefício para o doente. Por seu lado, as avaliações de qualidade não se devem limitar a medir a proporção de doentes de um determinado médico que atingiu o valor-alvo de um factor de risco, sem olhar à forma como o objectivo foi conseguido. Em segundo lugar, é necessário ser mais sofisticado na análise dos riscos da doença e das consequências adversas de uma determinada intervenção. Em doentes com baixo risco (baixa probabilidade de eventos) e em doentes mais graves (com maior probabilidade de efeitos adversos do tratamento), o risco da intervenção pode suplantiar o benefício potencial.

A avaliação do benefício de uma intervenção deve ser baseada nos eventos evitados ou nas vidas melhoradas, sempre em benefício do doente. A promulgação das estratégias que demonstrem esses benefícios servirá de incentivo aos fabricantes de medicamentos e dispositivos médicos para conduzirem estudos que meçam os *outcomes* sobre os doentes e não só *outcomes* intermédios. Os estudos ACCORD e ADVANCE recordam-nos a complexidade da prática clínica e que, em úl-



tima análise, precisamos de conhecer os efeitos das nossas intervenções sobre as pessoas, não apenas sobre marcadores substitutos.

Comentário

Nos últimos meses temos assistido ao crescimento de um movimento na comunidade médica que pede uma mudança na forma como investigamos. As revistas mais importantes (*New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*, *The Lancet*, entre outras) têm publicado editoriais sucessivos que apelam a essa mudança. Aos médicos não pode bastar investigação sobre parâmetros analíticos ou um órgão, é preciso avaliar o benefício para a pessoa no seu todo.

Daniel Pinto
USF S. Julião
Centro de Saúde de Oeiras

DIABETES TIPO 2: AUMENTO DA MORTALIDADE COM A REDUÇÃO AGRESSIVA DA GLICEMIA

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 6; 358 (24): 2545-59. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0802743> [acedido a 24/08/2008]

Introdução

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença metabólica caracterizada pela elevação permanente da glicemia. Vários estudos demonstram maior risco cardiovascular para valores elevados de hemoglobina glicosilada, sugerindo que níveis inferiores diminuiriam o risco cardiovascular. Este estudo pretende determinar se uma atitude terapêutica agressiva no sentido da normalização dos valores de hemoglobina gli-

cosilada (<6,0%) reduziria os eventos cardiovasculares, comparando com estratégias menos intensivas.

Métodos

Este é um estudo clínico multicêntrico, a decorrer em 77 centros clínicos nos Estados Unidos da América e Canadá. Foram recrutados voluntários com diabetes mellitus tipo 2, um nível de hemoglobina glicosilada $\geq 7,5\%$, com idade entre 40 e 79 anos e doença cardiovascular, ou com idade entre 55 e 79 anos com evidência de aterosclerose, albuminúria, hipertrofia ventricular esquerda, ou pelo menos 2 factores de risco cardiovascular (dislipidemia, hipertensão, fumador ou obesidade). Os critérios de exclusão foram episódios frequentes ou recorrentes de hipoglicemia grave, recusa em realizar controlo da glicemia no domicílio ou injeção de insulina, índice de massa corporal >45 , valores de creatinina $>1,5\text{mg/dL}$, ou outra doença grave. Os 10.251 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber alvos terapêuticos de hemoglobina glicosilada $<6,0\%$ ou entre 7,0 e 7,9%. Adicionalmente, houve doentes aleatoriamente designados para baixar os níveis de tensão arterial com terapêutica intensiva ou padrão, e destinados a receber fenofibrato ou placebo, mantendo controlo de lipoproteínas com sinvastatina. Todos os doentes deram o seu consentimento informado.

O primeiro *outcome* pré-especificado foi o primeiro evento de enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causas cardiovasculares. O segundo *outcome* refere-se a morte por qualquer causa. Uma comissão vi-

giou ambos os *outcomes*, garantindo a segurança dos doentes e o controlo do eventual benefício do estudo. A 8 de Janeiro 2008 o comité independente concluiu que o aumento da mortalidade verificado com a atitude terapêutica agressiva superava qualquer potencial benefício e recomendou a interrupção do estudo.

Resultados

Um total de 10.251 indivíduos, 38% mulheres, com uma média de idade de 62,2 anos e uma mediana de hemoglobina glicosilada de 8,1%, foram distribuídos aleatoriamente pelos grupos de terapêutica intensiva e padrão. As características base de ambos os grupos eram semelhantes. O tempo médio de seguimento até à decisão de interrupção do estudo foi de 3,5 anos. Ao fim de um ano, os valores da mediana de hemoglobina glicosilada desceram de 8,1% para 6,4% no tratamento intensivo, e para 7,5% no tratamento padrão. Os valores inferiores de hemoglobina glicosilada no grupo de terapêutica intensiva estiveram associados com uma maior exposição a fármacos de todas as classes e a uma maior frequência de ajustes terapêuticos.

No grupo de terapêutica intensiva, a taxa de enfarte de miocárdio não fatal foi inferior à do grupo padrão (3,6% *vs* 4,6%), mas a taxa de morte por causas cardiovasculares foi superior (2,6% *vs* 1,8%); não houve diferenças estatisticamente significativas relativamente ao acidente vascular cerebral não fatal (1,3% *vs* 1,2%). A taxa de mortalidade por qualquer causa no grupo de tratamento intensivo foi superior à do grupo padrão (5,0% *vs* 4,0%). Os primeiros resultados sugerem que