



mente significativas, não é de excluir um efeito significativo, particularmente devido à correlação existente entre a dose cumulativa de fluticasona e a diferença na estatura. A perda de peso não tinha sido relatada anteriormente em pacientes tratados com corticosteróides inalados; de facto, era de esperar o oposto devido aos seus efeitos sistémicos.

O poder do estudo poderá ter sido insuficiente para detectar uma diferença clinicamente importante na densidade mineral óssea. Além disso, os níveis de cortisol basal são uma medida relativamente insensível de disfunção supra-renal; as medições de cortisol no início e no fim do estudo não foram o melhor método para identificar uma supressão supra-renal transitória durante ou imediatamente após um tratamento de prevenção com fluticasona. Não ficou esclarecido se o maior número de infecções respiratórias e gastrointestinais no grupo da fluticasona está associado ao tratamento ou se é justificado por pequenas diferenças entre os grupos em termos de exposição ao fumo do tabaco e estado de vacinação.

O estudo teve algumas limitações que condicionam a interpretação dos resultados. Apesar de se ter tentado incluir apenas crianças com pieira induzida por vírus, acabaram por ser aleatorizadas nove crianças que viriam a revelar sintomas persistentes de asma. Não foi possível identificar características dos doentes que afectassem a relação benefício-risco do tratamento preventivo. Outra limitação foi a utilização da percepção parental para a presença de uma infecção das vias aéreas superiores de modo a iniciar o trata-

mento preventivo com a fluticasona, em detrimento de um método mais objectivo de detecção de infecção respiratória. Depois, a subjectividade na prescrição médica de corticosteróides sistémicos provavelmente subestima uma associação verdadeira, reforçando, contudo, o significado dos achados do estudo. A última limitação identificada pelos autores do estudo tem a ver com a dose diária de fluticasona utilizada (1.500 µg); a dose mínima e a duração do tratamento necessários para atingir resultados semelhantes permanecem por esclarecer.

Como conclusão, os autores esclarecem que o tratamento preventivo da pieira induzida por vírus com altas doses de fluticasona foi associado a um número menor de episódios de pieira tratados com corticoterapia sistémica, contudo o menor aumento de peso e altura e os potenciais efeitos adversos desconhecidos são causa de preocupação, fazendo com que esta estratégia terapêutica não deva ser recomendada para a prática clínica.

Comentário

São muito controversas as diferentes estratégias de profilaxia da pieira induzida por infecções respiratórias altas virais, principalmente devido a dúvidas em relação ao nível de segurança dos fármacos usados e da sua eficácia.

Os dados encontrados neste estudo, onde foram administradas doses altas de fluticasona, são aplicáveis apenas a um pequeno grupo de crianças em idade pré-escolar com episódios frequentes de pieira por infecções respiratórias superiores virais. Para além disso, a terapêuti-

ca estudada como profilaxia não deverá ser aplicada na nossa prática clínica uma vez que não ficaram bem esclarecidos os efeitos adversos a longo prazo.

Filipa Nóbrega
USF AlphaMouro

CS Dr. Joaquim Paulino, Rio de Mouro

ESTUDO VADT – CONTROLO GLICÉMICO NÃO REDUZ COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES

Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Jan 8; 360 (2): 129-39. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/2/129> [acedido a 10/02/2009]

Introdução

Vários estudos mostraram que o controlo intensivo da glicémia em doentes com diabetes tipo 2 (DM2) reduz a progressão da doença microvascular. Porém, o benefício desse tipo de controlo sobre as complicações macrovasculares é ainda incerto. O objectivo deste estudo foi comparar os efeitos do controlo intensivo com o controlo habitual da glicémia em eventos cardiovasculares.

Métodos

Foi realizado um ensaio aleatorizado, aberto, com dois grupos: tratamento habitual e tratamento intensivo. O estudo teve lugar em 20 clínicas do *Veteran Affairs* norte americano (nos Estados Unidos da América os antigos militares – veteranos – recebem cuidados de saúde pagos pelo estado, ao contrário do que acontece com a maioria da população). Foram seleccionados doentes



com DM2 e má resposta ao tratamento com anti-diabéticos orais em dose máxima ou à insulina. Constituíam critérios de exclusão um valor de hemoglobina A_{1c} inferior a 7,5%; um evento cardiovascular nos seis meses anteriores; insuficiência cardíaca avançada; angina grave; expectativa de vida inferior a 7 anos; índice de massa corporal superior (IMC) a 40kg/m²; creatinina superior a 1,6mg/dL; ou alanina aminotransferase (ALT) superior a três vezes o limite do normal.

O tratamento inicial era escolhido de acordo com o IMC. Os doentes com IMC ≥ 27 começavam com metformina e rosiglitazona e os doentes com IMC < 27 com glimepirida e rosiglitazona. Os doentes atribuídos ao grupo de tratamento intensivo começavam com doses máximas de cada um dos fármacos e os doentes do grupo de tratamento habitual com metade dessa dose. Antes de haver qualquer modificação do tratamento oral, era adicionada insulina – se a hemoglobina A_{1c} não estivesse abaixo de 6% no grupo de tratamento intensivo ou se a hemoglobina A_{1c} não estivesse abaixo de 9% no grupo de tratamento habitual. As alterações seguintes ao tratamento podiam incluir qualquer fármaco aprovado no tratamento da diabetes, à discricção do investigador. O objectivo era obter uma redução de hemoglobina A_{1c} 1,5% maior no grupo de tratamento intensivo. Os restantes factores de risco cardiovascular foram tratados de forma idêntica em ambos os grupos. Foram prescritos ácido acetilsalicílico e uma estatina a todos os doentes, a não ser que apresentassem uma contra-indicação.

O *outcome* primário foi o tempo até à ocorrência de um composto de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte por causa cardiovascular, insuficiência cardíaca de novo ou agravamento da existente, intervenção cirúrgica por doença cardíaca, cerebrovascular ou vascular periférica, doença coronária inoperável e amputação por gangrena isquémica. Os *outcomes* secundários foram angina de novo ou agravamento da existente, acidente isquémico transitório de novo, claudicação intermitente de novo, isquémia crítica de um membro de novo e morte por qualquer causa. Foram ainda monitorizadas as complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e os efeitos adversos (incluindo hipoglicémia). A adjudicação dos eventos foi feita por um comité que desconhecia o grupo a que o doente tinha sido atribuído.

Resultados

De 20.027 doentes observados, 1.791 foram aleatorizados: 899 para o grupo de tratamento habitual e 892 para o tratamento intensivo. Não existiam diferenças significativas entre os grupos quanto às características de base. A idade média dos doentes era de 60,4 anos; 97,1% eram homens; tinham diabetes em média há 11,5 anos; a hemoglobina A_{1c} média era de 9,4%; 72% eram hipertensos; 40% já tinha tido um evento cardiovascular prévio; e 52% estavam a fazer insulina. Os doentes foram seguidos, em média, durante 5,6 anos.

O nível médio de hemoglobina A_{1c} diminuiu em ambos os grupos, estabilizando aos seis meses de se-

guimento em 6,9% no grupo de tratamento intensivo e 8,4% no grupo de tratamento habitual. O tempo até à ocorrência do primeiro evento cardiovascular foi igual em ambos os grupos (risco relativo 0,88; IC95% 0,14 – 1,05, $p=0,14$). Houve uma redução do risco relativo de eventos cardiovasculares no grupo de tratamento intensivo de 11,9% (33,5% *versus* 29,5%), mas que não foi estatisticamente significativa. Não houve diferenças entre os grupos nos *outcomes* primário ou secundários, nem mais mortes por causa cardiovascular ou por qualquer causa. O número de mortes súbitas foi três vezes maior no grupo de tratamento intensivo ($p=0,08$).

Em ambos os grupos houve aumento de peso, mas este foi significativamente maior no grupo de tratamento intensivo (+8,1kg *versus* +4,1kg; $p=0,01$).

O efeito adverso mais frequente foi a hipoglicémia, que foi muito mais frequente no grupo de tratamento intensivo ($p<0,001$), bem como o número de efeitos adversos graves (24,1% no tratamento intensivo *versus* 17,6% no tratamento habitual; $p=0,05$).

Não houve diferença entre os grupos nos *endpoints* microvasculares, excepto uma tendência para retinopatia mais grave no grupo de tratamento habitual ($p=0,07$).

Discussão

Apesar de mais de 60% dos diabéticos morrerem por causas cardiovasculares, não se tem conseguido demonstrar que o controlo da glicémia seja um factor independente na redução desse risco. Globalmente, o benefício de reduzir a hemoglobina



A_{1c} de 8,4% para 6,9% parece ser mínimo. Os resultados deste estudo são semelhantes aos dos estudos ADVANCE¹ e ACCORD,² apesar de se examinarem populações ligeiramente diferentes e se usarem estratégias de tratamento diferentes. As taxas de hipoglicemia e o aumento de peso foram maiores nos grupos de tratamento intensivo nestes três estudos.

O estudo apresenta várias limitações. Uma vez que foram estudados veteranos, foram incluídos quase só homens. Os agentes terapêuticos escolhidos talvez tivessem sido diferentes face aos conhecimentos actuais. O acesso a fármacos mais recentes foi limitado. Aconteceram menos eventos cardiovasculares do que o esperado, pelo que o estudo pode ter tido pouca potência estatística para detectar o efeito do tratamento intensivo. E o controlo mais apertado de outros factores de risco cardiovascular pode ter ocultado o benefício conseguido com o controlo da glicemia.

Comentário

No espaço de poucos meses, este é o terceiro estudo que não conseguiu demonstrar que o controlo intensi-

vo da glicemia se traduz em redução de complicações macrovasculares e mortalidade na diabetes tipo 2. No estudo VADT foram incluídos diabéticos com pior controlo metabólico que nos estudos ADVANCE e ACCORD. Seria de esperar que, nestes doentes pior controlados à partida, o benefício do controlo metabólico apertado fosse mais evidente que nos outros dois estudos. Porém, tal não aconteceu. Permanece a dúvida se em diabéticos com menos tempo de doença (neste estudo os diabéticos tinham o diagnóstico em média há 11,5 anos), o controlo agressivo da glicemia poderá trazer vantagens que não foram aqui demonstradas.

O controlo intenso dos outros factores de risco cardiovascular poderá ser de tal modo importante que não existe benefício adicional no controlo da glicemia. Apesar disso, a *American Diabetes Association*, a *American Heart Association* e o *American College of Cardiology* emitiram uma declaração conjunta em que reforçam a importância do controlo da glicemia e exortam os médicos a manterem como objectivo uma hemoglobina A_{1c} inferior a 7%.³ Porém, à luz dos resultados

destes três estudos, talvez esse objectivo não seja benéfico para doentes a partir dos 60-65 anos e com mais de 8 a 10 anos de evolução da doença.

Daniel Pinto

USF S. Julião

Centro de Saúde de Oeiras

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12; 358 (24): 2560-72. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/24/2560> [acedido a 10/02/2009].
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12; 358 (24): 2545-59. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/24/2545> [acedido a 10/02/2009].
3. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009 Jan; 32 (1): 187-92. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/32/1/187> [acedido a 10/02/2009].