

Nesta secção comentam-se POEMs editados em várias publicações. O termo POEM refere-se a 'Patient-Oriented Evidence that Matters', ou seja 'Evidência que Interessa, Orientada para o Paciente'; são elaborados a partir de estudos de metodologia robusta, sobretudo aleatorizados, meta-análises, revisões sistemáticas e normas de orientação clínica (NOC's) validadas, com resultados ('outcomes') orientados para o paciente. Para informação adicional, consulte o número de Novembro/Dezembro de 2005.¹

Para a leitura correcta e simples dos POEMs, a RPCG publicou no número de Maio/Junho de 2006 um glossário de termos e níveis de evidência que é um auxiliar para a compreensão da taxonomia de graduação de evidência (LOE) que é aplicada na apresentação das conclusões de cada POEM.²

As propostas de texto ou de colaboração para esta secção deverão ser enviadas para o endereço poems.rpcg@gmail.com.

1. Sanchez JP. Simplesmente POEMs. Rev Port Clin Geral 2005; 21: 631-4.

2. Mateus A, Sanchez JP. POEMs: glossário e níveis de evidência. Rev Port Clin Geral 2006; 22: 400-4.

A SUPLEMENTAÇÃO COM FERRO NÃO É BENÉFICA À GRÁVIDA SEM ANEMIA

Comentário ao POEM: Iron for non-anaemic pregnant woman not beneficial. Disponível em: URL: <http://info-POEMs.com> [acedido em 01/08/2007].

Referência: Ziaei S, Norrozi M, Faghizadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin ≥ 13.2 g/dl. BJOG 2007 Oct; 114 (10): 684-8.

A diminuição relativa dos valores de hemoglobina no segundo trimestre de gestação surge como uma das adaptações fisiológicas do organismo feminino à gravidez. De forma a tentar corrigir esta diminuição alguns clínicos advogam que é imprescindível a prescrição de um suplemento de ferro a todas as grávidas com gestações no 2º e 3º trimestres.

A **questão clínica** a que este POEM pretende responder é se existem vantagens na utilização de suplementos de ferro no segundo trimestre de gravidez em mulheres não anémicas.

O **desenho deste estudo** corresponde a um ensaio clínico aleatorizado, controlado e duplamente cego.

Trata-se de um estudo multicên-

trico, desenvolvido por um conjunto de investigadores Iranianos, em seis centros clínicos onde a suplementação com ferro no início do segundo trimestre de gravidez era realizada por rotina.

Os investigadores definiram como critérios de inclusão para participação no estudo o facto da gravidez se encontrar no início do segundo trimestre, índice de massa corporal entre 19,8 e 26 Kg/m², idade compreendida entre 17 e 35 anos, grávidas não fumadoras e ausência de doenças relacionadas com policitemia tais como asma ou hipertensão crónica.

Das 7.429 grávidas que se encontravam a ser vigiadas nos seis centros clínicos apenas 750 se enquadravam nos critérios de inclusão. Destas 750 grávidas, 23 foram excluídas do estudo por não terem voltado ao centro clínico para as consultas de vigilância (21 grávidas) ou por lhes ter sido detectada anemia às 32 semanas de gestação.

As 727 grávidas seleccionadas foram aleatorizadas por dois grupos: intervenção (370) e controlo (357). Às grávidas incluídas no grupo de inter-

venção foi administrado diariamente 150 mg de sulfato ferroso (equivalente a 50 mg de ferro elementar). Às grávidas do grupo controlo foi distribuído um placebo. Todas as participantes foram vigiadas durante toda a gravidez (segundo protocolo local) e até às 6 semanas após o parto. Todas as grávidas receberam 1 mg de ácido fólico diário e foram informadas que não poderiam consumir outros suplementos vitamínicos durante todo o período do estudo. A avaliação laboratorial dos valores de hemoglobina realizou-se entre as 24-28 semanas e entre as 32-36 semanas e foram excluídas as gestantes com valores de hemoglobina inferiores a 10,5 gr/dl no segundo trimestre ou inferiores a 11 gr/dl no terceiro trimestre.

A análise das características demográficas e obstétricas dos dois grupos não demonstrou existirem diferenças significativas entre eles no que diz respeito à idade materna, idade gestacional, índice de massa corporal, condições sócio-económicas e nível de hemoglobina anterior ao estudo.

A análise dos resultados após conclusão do estudo revelou que entre os dois grupos não se verificaram diferenças estatisticamente significativas relativamente ao número de partos pré-termo, duração da gravidez, peso à nascença, taxa de mortalidade peri-natal, número de cesarianas e Apgar baixo ao 10º minuto. Foi contudo detectado um número superior de distúrbios hipertensivos [2,7% versus 0,8%; p=0,05] e de recém-nascidos com comprimento ao nascimento inferior ao percentil 10 [15,4% versus 10,1%; p=0,035] no grupo submetido a terapêutica com ferro em relação ao grupo controlo.

Estes resultados poderão ser explicados pela teoria defendida por Mohamed em «Iron supplementa-

tion in pregnancy» publicada em 2000 pela Cochrane Database, que alega que a suplementação com ferro induzirá macrocitose e que esta poderá causar aumento da viscosidade sanguínea capaz de causar diminuição do fluxo útero-placentário, decréscimo na perfusão sanguínea da placenta e como consequência pequenos enfartes placentários.

Nesta perspectiva, a suplementação rotineira com ferro no segundo trimestre de gravidez, em mulheres sem anemia, deve ser cuidadosamente ponderada, na medida em que, para além de não ter efeitos benéficos pode mesmo ser prejudicial ao normal decurso da gestação. **(LOE=1b)**

Helder Sousa
USF Fânzeres- RRE
Porto

A ASSOCIAÇÃO DE FLUTICASONA-SALMETEROL AO BROMETO DE TIOTRÓPIO MELHORA OS SINTOMAS DA DPOC MAS NÃO REDUZ EXACERBAÇÕES

Comentário ao POEM: COPD – combo therapy improves symptoms but doesn't decrease exacerbations. Disponível em: URL: <http://www.infoPOEMs.com> [acedido em 17/08/2007].

Referência: Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 Apr 17; 146 88): 545-55.

O tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) com combinação de corticoterapia inalada, agentes beta agonistas de longa acção e broncodilatadores anticolinérgicos de longa acção é frequente mas pouco estudada.

Questão clínica

Será que a adição de salmeterol ou

da combinação de fluticasona-salmeterol ao brometo de tiotrópio melhora os *outcomes* clínicos na DPOC?

Desenho do estudo

Os autores deste estudo realizaram um ensaio clínico controlado, aleatorizado, duplamente cego, que envolveu 499 doentes com DPOC moderada a severa, pertencentes a 27 centros médicos do Canadá. Os doentes foram divididos em 3 grupos para receber 1 de 3 tratamentos: brometo de tiotrópio/placebo, brometo de tiotrópio/salmeterol, ou brometo de tiotrópio/fluticasona-salmeterol. Todos os doentes apresentavam DPOC com história de pelo menos uma exacerbação no ano anterior, com necessidade de tratamento adicional com corticoterapia oral ou antibioterapia. Os critérios de inclusão adicionais incluíram uma idade superior a 35 anos, história tabágica de pelo menos 10 UMA, e obstrução crónica das vias aéreas documentada por testes de função pulmonar. As dosagens utilizadas neste estudo foram: brometo de tiotrópio 18µg/dia, salmeterol 2 puffs (25 µg/puff) 2x/dia, fluticasona-salmeterol 2 puffs (250/25 µg/puff) 2x/dia. A duração do estudo foi de 52 semanas. Usando uma análise por intenção de tratar, o tratamento combinado não diminuiu a proporção de doentes que sofreram uma exacerbação de DPOC e não reduziu o número total de exacerbações. Os *scores* de dispneia melhoraram em todos os grupos, mas não foram estatisticamente significativos quando comparados com o grupo controlo. No entanto, a adição de fluticasona-salmeterol ao brometo de tiotrópio reduziu a taxa total de hospitalizações, assim como as hospitalizações especificamente relacionadas com a DPOC em cerca de 50%

(taxa de razão de incidência=0.53; P=0.01). Os dois grupos de intervenção foram comparados com o brometo de tiotrópio/placebo. O grupo do placebo teve uma taxa elevada de abandono comparando com o grupo com fluticasona/salmeterol (47% vs 26%), o que poderá ter diluído verdadeiras diferenças entre os grupos numa análise por intenção de tratar. No entanto, analisando apenas os doentes que continuaram o tratamento, não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa nos *outcomes* medidos.

Conclusão

A adição de fluticasona/salmeterol a uma terapêutica que inclui brometo de tiotrópio reduz o número de hospitalizações e melhora os *scores* dos sintomas de qualidade de vida, mas não reduz a frequência das exacerbações da DPOC. A adição de salmeterol ao brometo de tiotrópio não mostrou efeito no número de hospitalizações nem efeitos clinicamente significativos noutras medidas de qualidade de vida. **(LOE = 1b)**.

Patrícia Ferreira
C.S. São João – Porto

MONTELUKASTE = FLUTICASONA + SALMETEROL PARA ASMA PERSISTENTE MODERADA?

Comentário ao POEM: Montelukast = fluticasone + salmeterol for mild persistent asthma. Disponível em: URL: <http://www.infoPOEMs.com> [acedido em 04/07/2007].

Referência: American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007 May 17; 356 (20): 2027-39.

Pergunta clínica

Existem boas alternativas aos corticosteróides inalados 2 vezes/dia em

doentes com asma moderada persistente?

O *LOCSS (the leukotriene or corticosteroid or corticosteroid-salmeterol)* é um estudo controlado aleatorizado, duplamente cego.

De 1.309 doentes, foram seleccionados 500, que apresentavam asma controlada após tratamento de 4-6 semanas com fluticasona propionato, 100 µg, 2/dia. Foram divididos aleatoriamente em três grupos:

- um grupo, F, recebeu fluticasona propionato 100 µg, 2 vezes/dia;
- outro grupo, M, foi medicado com montelukaste (5 mg/dia para utentes entre os 6-14 anos, 10 mg/dia para utentes com idade superior aos 15 anos), e
- o último, F+S, recebeu fluticasona 100 µg/dia + salmeterol 50 µg/dia (F+S).

O tratamento e o seguimento foram mantidos ao longo de 16 semanas.

O indicador principal escolhido foi o tempo de ineficácia do tratamento, definido como: ocorrência de hospitalização, necessidade de consulta urgente por sintomas de asma, uso de corticosteróides sistémicos, uso de corticosteróides inalados, diminuição do FEV1 mais de 20% em relação a linha de base, entre outros.

Foram estabelecidos como indicadores secundários a avaliação da função pulmonar (débito expiratório máximo de manhã e FEV1), dos sintomas de asma e do uso da medicação por parte dos doentes, o número de dias livres de sintomas e dos registos relativos à qualidade de vida.

Foi realizada por cada uma das 16 semanas do seguimento uma análise *post-hoc* da percentagem dos pacientes com asma controlada.

A idade média dos participantes foi de 30,8 anos; 60,2% eram mu-

lheres e 35,4% negros ou hispânicos.

Relativamente ao indicador principal, a taxa de ineficácia do tratamento foi de 20,2% no grupo F, 20,4% no grupo F+S e 30% no M (risco relativo: 1,6%; IC: 95%, 1,1-2,6, $p = 0,03$). A causa mais comum da ineficácia do tratamento foi a diminuição do FEV1 de 20% ou mais em relação a linha de base.

No que respeita aos indicadores secundários, os valores médios do FEV1 antes da broncodilatação foram mais elevados no grupo F (91,1% em relação ao valor preditivo) e no grupo F+S (91,8% em relação ao valor preditivo) em relação ao M (88,8%) ($p = 0,002$ e $p < 0,001$, respectivamente).

O controlo dos sintomas foi melhor sucedido no grupo F e no F+S em relação ao M. A percentagem dos dias em que os participantes utilizaram o inalador de emergência no grupo M foi tendencialmente maior do que no grupo F+S (22,9% *vs* 17,1%, $p = 0,06$) e do que no grupo F (22,9% *vs* 18,2%, $p = 0,09$). Referiram despertares nocturnos devidos a asma um menor número de pacientes no grupo F em relação ao M (16,7% *vs* 25,4%, $p = 0,04$), com uma tendência similar ao do grupo F+S (17,3% *vs* 25,4%, $p = 0,06$). A percentagem dos dias livres de sintomas foi similar nos grupos, de 78,6% a 85,8%.

O *odds-ratio* relativo à asma controlada foi 0,67% (95% CI, 0,47-0,81; $p = 0,03$) para o M quando comparado com o F; 0,57% (0,4-0,81, $p = 0,002$) para o M quando comparado com F+S, e 1,17% (0,82-1,64, $p = 0,37$) para o F+S quando comparado com o F.

No fim do estudo um número maior de doentes do grupo F (69,7%) ou F+S (78,4%) quis manter o tratamento, em relação aos dos grupo M

(56,4%) ($p < 0,001$).

Foram considerados os eventos adversos ao longo das 16 semanas. Não houve diferenças significativas relativamente aos efeitos laterais menor entre os três grupos. Contudo, o número de infecções do tracto respiratório inferior foi menor nos pacientes do grupo M (26,7%) em relação ao F (37,5%) ou F+S (38,5%) ($p = 0,03$ e $p = 0,02$). Da mesma forma, as infecções víricas foram em menor número nos participantes do grupo M (7,3%) em relação ao F (15,5%) e ao F+S (13,7%) ($p = 0,04$ e $p = 0,08$).

Náusea, vômitos e febre verificaram-se mais no grupo F (33,3% e 26,8%, respectivamente) em relação ao M (21,2% e 15,1%) ($p = 0,01$ em ambos os casos).

Os autores concluíram que, nos pacientes com asma controlada com fluticasona inalada 2 vezes/dia pode ser ponderada a substituição para o grau inferior no tratamento, com fluticasona + salmeterol 1vez/dia. O montelukaste oral não é tão eficaz, embora providencie um bom controlo para a maioria dos pacientes. **(LOE=1b)**.

Benedetta Disaró
USF Fânzeres, Rio Tinto. Porto

A VACINA DO HPV NÃO É EFICAZ NO TRATAMENTO DE MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR HPV

Comentário ao POEM: "HPV vaccine not effective in treating women with pre-existing HPV infection". Disponível em: URL: <http://www.infoPOEMs.com> [acedido em 11/10/2007].

Referência: Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particles vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298:743-753.

Questão clínica

A vacina do vírus do papiloma humano tem utilidade em mulheres

com infecção diagnosticada?

Desenho do estudo

Os autores deste estudo realizaram um ensaio clínico controlado, aleatorizado, duplamente cego, que envolveu 2.376 mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 25 anos, com pesquisa de ADN do HPV positivo. Destas, 2.055 (86%) e 1.671 (70%) completaram um *follow-up* de 6 e 12 meses respectivamente. As mulheres foram divididas aleatoriamente em 2 grupos: após consentimento informado, um grupo recebeu três doses da vacina bivalente do HPV 16/18; o outro gru-

po recebeu a vacina da Hepatite A durante 6 meses.

O doseamento do ADN do HPV foi realizado segundo os padrões laboratoriais *standard*. As amostras eram obtidas por auto-colheita ou por um médico durante o exame ginecológico. Os indivíduos que tinham acesso aos resultados das amostras desconheciam qual o tipo de tratamento iniciado.

Segundo a análise com intenção de tratar, a proporção de mulheres sem infecção por HPV 16/18 foi muito similar no grupo vacinado e no grupo controlo aos 6 meses (33,4% e 31,6%, respectivamente) e

aos 12 meses (48,8% e 49,8%, respectivamente).

Conclusão

Este estudo não demonstrou qualquer utilidade na administração da vacina do HPV no tratamento de mulheres com infecção já diagnosticada. A replicação vírica verificou-se ser idêntica à de mulheres que não tomaram a vacina. **(Nível de evidência = 1b).**

Raquel Maria Martins Marques
Unidade de Saúde de Ermesinde
C.S. Valongo e Ermesinde