



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 suplantar 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



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 ≥ 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_{1c} 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_{1c} 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_{1c}, 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



sobreponíveis ao longo do estudo ($p=0,59$).

Quanto aos *outcomes* secundários, a proporção de doentes que necessitaram de ser hospitalizados foi maior no grupo de controlo do ritmo (64% *vs* 59%, $p=0,06$), bem como os que necessitaram de cardioversão eléctrica (59% *vs* 9%, $p<0,001$). Os restantes foram semelhantes em ambos os grupos. Falceram 445 doentes (32%), a uma taxa de cerca de 10% por ano (80% por causa cardiovascular).

Também não houve diferenças significativas a favor de qualquer das estratégias nos subgrupos pré-definidos.

Discussão

O uso rotineiro de uma estratégia de controlo do ritmo não reduziu a mortalidade por doenças cardiovasculares, quando comparado com a estratégia de controlo da frequência. Além disso, não houve diferença significativa nos *outcomes* secundários, nem evidência de redução da taxa de morte por causa cardiovascular em subgrupos específicos.

Os pontos fortes deste estudo são ter incluído uma amostra representativa da população internacional de doentes com FA e IC e ter comparado directamente a estratégia de controlo do ritmo com a de controlo da frequência especificamente em doentes com IC. Os resultados foram consistentes com outros estudos que não demonstraram benefício do controlo do ritmo na mortalidade ou morbidade em doentes com FA, a maioria dos quais sem IC.

No entanto, estes resultados não podem ser generalizados a doentes com IC e função ventricular preser-

vada, nos quais (principalmente nos idosos) a FA é frequente.

Vários factores podem explicar porque a estratégia de controlo de ritmo não reduz a mortalidade nos doentes com IC. O valor preditivo da FA em doentes com IC pode ser devido a características de prognóstico negativo que tornam a FA mais provável (por exemplo, má função ventricular, activação neuro-hormonal, estado inflamatório) em vez de um efeito independente da FA. O potencial efeito benéfico da manutenção de ritmo sinusal sobre a mortalidade pode ter sido neutralizado pelos efeitos adversos das terapias anti-arrítmicas usadas.

Não se confirmou nenhum dos benefícios enunciados da estratégia de controlo do ritmo. A estratégia de controlo da frequência eliminou a necessidade de cardioversão repetida e reduziu a taxa de hospitalização.

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que o controlo da frequência deve ser considerado como primeira abordagem nos doentes com FA e ICC.

Comentário

Nos Cuidados de Saúde Primários somos frequentemente confrontados com doentes que apresentam simultaneamente IC e FA. É prática comum restaurar e manter ritmo sinusal nestes doentes. No entanto, já que o controlo do ritmo não provou os benefícios esperados (reduzir a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares), talvez valha a pena mudar a nossa conduta e apostar no controlo da frequência como abordagem de 1ª linha.

Marisa Casanova Dias
Centro de Saúde de Odivelas

QUAL O RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO DURANTE A TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO?

Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 May 31; 336 (7655): 1227-31. Disponível em: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/336/7655/1227> [acedido em 16/07/2008]

Introdução

A terapêutica hormonal de substituição (THS) pós-menopausa melhora a qualidade de vida das mulheres com sintomas de privação de estrogénios. Dados recentes indicaram que os riscos potenciais poderiam superar os benefícios a longo prazo. Até 1996, pensava-se que a THS teria pouco efeito no risco de tromboembolismo venoso (TEV), mas estudos observacionais recentes sugeriram associação forte entre THS com estrogénios (isolados ou com progestagénios) e risco aumentado de TEV na pós-menopausa. Dados recentes sugeriram diferenças no risco de TEV consoante a via de administração dos estrogénios.

Objectivo

Estimar o risco de TEV entre utilizadoras de THS tendo em conta o desenho dos estudos, características da THS, características do TEV e antecedentes clínicos.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na *Medline* com palavras-chave relacionadas com THS e TEV, seleccionando-se artigos publicados de 1974 a 2007 em língua inglesa e realizando-se uma meta-análise/revisão sistemática dos estudos com mulheres



em THS que avaliavam o risco de TEV. Foram seleccionados 8 estudos observacionais (7 caso-controlo e um de coorte) e 9 ensaios clínicos aleatorizados e controlados. Os estrogénios utilizados foram 17- β -estradiol, estrogénios equinos conjugados ou estrogénios esterificados com ou sem progestagénios.

Resultados

Os 8 estudos observacionais avaliados definiam como utilizadora actual a mulher a utilizar THS no mês a seis meses antes da sua inclusão no estudo, sendo o *end point* clínico o primeiro episódio de TEV idiopático (diagnóstico de Trombose Venosa Profunda por ecografia ou de Tromboembolismo Pulmonar por cintigrafia pulmonar).

Risco de TEV por características da

THS: Encontrou-se associação consistente entre uso de estrogénios orais e risco aumentado de TEV. Os estudos observacionais que avaliavam o risco de um primeiro episódio de TEV durante o uso de estrogénios transdérmicos, encontraram um *Odds Ratio* (OR) de 1,2 *vs* de 2,5 para a via oral. O OR combinado dos estudos observacionais e aleatorizados era 2,4 para as utilizadoras de estrogénios orais e era mais alto que o risco sumário das mulheres em estrogénios transdérmicos, embora ainda nenhum ensaio aleatorizado tenha estudado o efeito dos estrogénios transdérmicos no risco de TEV.

Só um estudo sugeriu diferenças de risco de TEV segundo o tipo de estrogénios: maior com estrogénios equinos conjugados do que com estrogénios esterificados.

Quatro estudos observacionais

indicaram que o uso prévio de THS não se associava a risco aumentado de TEV. Também não foi observada diferença no risco de TEV nas utilizadoras de estrogénios isolados *vs* estrogénios combinados com progestagénios. Quanto à duração do tratamento, estudos observacionais mostraram risco significativamente maior para tratamento durante o primeiro ano (Risco relativo (RR) 4,0) *vs* há mais de um ano (RR 2,1).

Risco de TEV por tipo de diagnóstico: Se realizada a análise restrita para primeiro episódio de TEV idiopático, o risco de TEV com estrogénios orais aumenta significativamente, enquanto os resultados para estrogénios transdérmicos permanecem inalterados. Não existiram diferenças de risco quando avaliado o local do TEV (trombose venosa profunda *vs* tromboembolismo pulmonar).

Mulheres em alto risco de TEV: A combinação de mutações trombogénicas com terapêutica estrogénica oral (sobretudo estrogénios equinos conjugados) aumentou muito o risco de TEV (RR 8) se comparado com mulheres sem mutações e sem terapêutica com estrogénios. Num estudo não foi encontrada diferença entre mulheres com uma destas mutações e terapêutica com estrogénios transdérmicos e aquelas com a mutação que não usaram estrogénios. Num estudo observacional e em dois estudos aleatorizados ficou estabelecida uma associação entre excesso de peso ou obesidade e o aumento do risco de TEV. Noutro estudo, o uso de estrogénios transdérmicos não conferiu risco adicional a mulheres com excesso de peso ou obesidade.

Discussão

Esta meta-análise, de estudos observacionais e ensaios clínicos aleatorizados e controlados, mostrou que durante o uso de estrogénios – e não após terminar esse uso – aumenta o risco de TEV 2 a 3 vezes. Este risco aumentado foi maior durante o primeiro ano de terapêutica e em mulheres em maior risco de TEV. No geral, com um risco de base de TEV de 1 por 1.000 mulheres/ano, seriam de esperar 1,5 eventos adicionais por 1.000 mulheres/ano.

A análise combinada dos estudos observacionais não mostrou aumento significativo do risco de TEV entre as mulheres a usar estrogénios transdérmicos. Este artigo realiza uma análise quantitativa separada, segundo a via de administração dos estrogénios, em mulheres com e sem risco elevado de base para TEV, mostrando aumento substancial no risco de TEV entre as utilizadoras de estrogénios orais com IMC acima de 25 kg/m². Os dados relativos às utilizadoras de estrogénios transdérmicos são baseados em poucos dados e portanto devem ser vistos com precaução, necessitando de mais estudos dirigidos. Outro ponto fraco é a falta de dados relativos ao impacto dos progestagénios. Nesta meta-análise não foi encontrada diferença entre a terapêutica com estrogénios isolados ou combinados com progestagénios, embora estes últimos tenham vindo a emergir como determinantes do risco de TEV. Além disto, um estudo observacional e um aleatorizado (WHI) indicaram que o risco seria maior nas utilizadoras de estrogénios com progestagénios *versus* aquelas com estrogénios isolados. Um estudo observa-



cional sugeriu também diferenças quanto ao progestagénio utilizado.

Quanto ao uso de estrogénios orais foi encontrada bastante heterogeneidade entre os vários estudos, observacionais e aleatorizados, que poderá dever-se à duração do tratamento: quanto menor a duração, maior o risco relativo encontrado. Outra razão será a diferença nos tipos de TEV encontrados: esta heterogeneidade desaparece se excluídos estudos que incluem TEV não idiopático.

Explicações biológicas suportam a diferença de risco encontrada entre a administração transdérmica *vs* oral de estrogénios, visto a primeira evitar o efeito de primeira passagem hepática que poderá alterar o equilíbrio entre factores procoagulantes e mecanismos anti-trombóticos. Foram encontradas uma concentração maior dos fragmentos protrombina 1+2, menor concentração de antitrombina e resistência aumentada a proteína C nas utilizadoras de estrogénios orais. Estudos recentes indicam que este efeito na hemostase não se verifica com estrogénios transdérmicos.

Implicações clínicas: O risco de TEV é substancialmente maior no primeiro ano de terapêutica, ao contrário do risco de AVC ou cancro da mama. As novas recomendações sugerem o uso da menor dose possível de THS pelo menor tempo possível, pelo que a redução do risco de TEV é agora mais importante no perfil de segurança da THS. Isto é ainda mais relevante em mulheres com mutações protrombóticas conhecidas ou índice de massa corporal aumentado, que deverão ponderar a não utilização de estrogéneos orais. A via de administração dos estrogéneos e os

tipos de hormonas utilizados parecem importantes no perfil de segurança da THS. Estudos futuros sobre o uso de estrogénios transdérmicos irão clarificar a aparente segurança relativamente ao risco de TEV.

Comentário

As *Recomendações sobre Menopausa da American Association of Clinical Endocrinologists* (2006) sublinham os sintomas vasomotores moderados a graves como indicação formal para THS sistémica (segundo a FDA) após equacionada a relação risco-benefício individual. Constitui contra-indicação formal um episódio prévio ou actual de TEV idiopático. O estudo WHI, que forneceu a evidência mais sólida relativa ao risco de TEV com THS, incluiu mulheres com idade média de 63 anos (só 10% de participantes dos 50 aos 54 anos) e só 16% em menopausa há menos de 5 anos. Portanto, mulheres mais velhas, anos após a menopausa e com mais factores de risco cardiovascular relativamente à maioria das mulheres que iniciam THS na prática clínica.

Estudos observacionais sugerem risco relativo aumentado de TEV de pelo menos duas vezes (TVP e TEP) em mulheres pós-menopausa a fazer THS (3,5 em 1.000) *vs* placebo (1,7 em 1.000).

As *Recomendações da Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* relativas a THS e TEV (2004) realçam que, apesar do risco relativo aumentado de TEV durante o uso de THS, o risco absoluto é baixo, devendo ter-se em conta o benefício global para a mulher em causa. O risco de TEV nos estudos foi maior em mulheres com factores de risco

pró-trombóticos conhecidos, como maior idade, excesso de peso ou obesidade e Factor V de Leiden. Ao prescrever THS é importante colher a história de factores de risco de TEV, tais como: insuficiência venosa dos membros inferiores, obesidade, osteoartrose, idade, diabetes, hipertensão arterial e tabagismo, principalmente se ocorreu episódio de TEV anterior ou em familiares de primeiro ou segundo grau. Segundo a *Reunião de Consenso Canadano sobre a Menopausa da Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (2006), na presença de múltiplos factores de risco, em mulheres sem TEV prévio, poderá ter de ser evitada a THS, já que constitui factor de risco independente para TEV.

Estudos bioquímicos e alguns estudos clínicos sugerem que estrogénios transdérmicos poderão ter menor risco de TEV que a via oral, podendo ser preferidos nas mulheres com factores de risco para TEV. São necessários mais estudos para clarificar o papel de diferentes formulações, doses e vias de administração de estrogénios e progestagénios para o risco de TEV.

Marta Marquês
USF da Cova da Piedade
Centro de Saúde de Almada

MONITORIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE COLESTEROL: ERRO DE MEDIDA OU VERDADEIRA MUDANÇA?

Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, Simes RJ, Tonkin A. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med* 2008 May 6;148(9):656-61. Disponível em: <http://www.annals.org/cgi/content/full/148/9/656> [acedido a 25/08/2008]

Introdução

A utilização de terapêutica para a dis-



lipidemia, bem como a monitorização do perfil lipídico, têm aumentado nas últimas décadas. A maioria das *guidelines* publicadas dão indicações sobre a abordagem inicial da hipercolesterolemia, mas não são tão específicas quanto à sua subsequente monitorização, sugerindo avaliações com intervalos de quatro meses a anuais.

Objectivo

Pretendeu-se estimar, em doentes medicados com pravastatina: 1) A variabilidade da resposta inicial à terapêutica; 2) A sustentabilidade da resposta inicial e a sua variabilidade a longo prazo; 3) A capacidade para detectar mudanças a longo prazo nos níveis de colesterol (sinal) sobre um fundo de variação individual de curto prazo (ruído).

Métodos

Para este estudo foram analisados doentes da base de dados LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*), com níveis de colesterol total compreendidos entre 155 e 271 mg/dL e de triglicéridos inferiores a 443 mg/dL. No estudo LIPID entraram 9.014 doentes (Austrália e Nova Zelândia) que haviam tido uma síndrome coronária aguda nos 3 a 36 meses antecedentes à entrada no estudo. Estes foram aleatorizados para fazer 40 mg de pravastatina ou placebo ficando com um seguimento médio de seis anos. As concentrações de colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos foram avaliadas à data da aleatorização, aos 6 meses, aos 12 meses e depois anualmente, durante mais 5 anos.

Resultados

No início do estudo contou-se com

9.014 doentes. Destes, 83% eram do sexo masculino e a média de idades foi de 62 anos. O valor médio inicial de colesterol foi de 218 mg/dL, com um intervalo de 116 mg/dL a 355 mg/dL.

Ao longo do estudo apenas se perdeu um doente para o *follow up* e faleceram 5% dos doentes do grupo de estudo e 6% do grupo controlo. Foram excluídos do estudo, no grupo da pravastatina, 6% no primeiro ano, 11% no terceiro ano e 19% no final do estudo por terem interrompido a medicação. No grupo controlo foram excluídos 3% no primeiro ano, 9% no terceiro ano e 24% no final do estudo por terem iniciado terapêuticas anti-colesterolémicas.

Varição da resposta inicial ao tratamento: seis meses após entrada no estudo, ambos os grupos apresentaram uma ligeira diminuição dos valores de colesterol, sendo esta mais significativa no grupo que estava a fazer pravastatina. A diminuição inicial média observada foi de 45 mg/dL, calculando-se que a verdadeira redução possa variar entre 16 e 73 mg/dL.

Varição a longo-prazo nos doentes e entre os grupos: após a fase inicial, onde se registou uma diminuição dos valores de colesterol, verificou-se um ligeiro aumento entre os 6 e os 60 meses. No grupo da pravastatina o aumento médio foi de 5,4 mg/dL, o que corresponde a um aumento anual médio de 0,7%.

A variação individual, a curto prazo, foi de 7%, sendo o intervalo de confiança para uma variação única de colesterol de +/- 31 mg/dL, o que corresponde à soma da margem de erro do método com a variação in-

tra-individual.

No final do estudo, os níveis de colesterol LDL no grupo controlo foram de 151 mg/dL e no grupo de estudo 108 mg/dL. A variação ao longo do estudo no grupo placebo foi de 12, 16 e 17 mg/dL ao ano, 3 anos e 5 anos, respectivamente. No grupo da pravastatina a variação foi de 19, 20 e 22 mg/dL no mesmo período de tempo.

Ainda se verificou que a variação dos valores de colesterol ocorreu independentemente quer da variabilidade no grupo, quer da variabilidade individual.

Discussão

Este estudo demonstra que, após a introdução de terapêutica, a variação dos valores de colesterol total e colesterol LDL ocorrem muito lentamente ao longo do tempo.

O coeficiente de variação individual estimado (7%) é semelhante a outros estudos em que foram feitas determinações com o intervalo de um ano.

O ligeiro aumento dos valores de colesterol total registado em ambos os grupos nos primeiros anos ocorre à custa da variabilidade biológica dos indivíduos e da própria avaliação analítica. Apesar disso, a introdução de terapêutica com estatinas é benéfica, pois a redução dos valores iniciais compensa a escalada subsequente.

A principal limitação deste estudo prendeu-se com o facto de apenas se avaliar uma estatina (pravastatina) e uma dosagem única (40 mg). Provavelmente outras respostas poderiam surgir com o uso de outras estatinas ou com a utilização de outras doses. Por outro lado, po-



derá haver alguma atenuação dos resultados por se terem utilizado valores imputados nos indivíduos que iniciaram ou pararam o tratamento. Por fim, uma terceira limitação do estudo foi a assunção dos resultados de cada análise como valor verdadeiro de colesterol, quando o mesmo deve ser um valor aproximado calculado a partir de múltiplos doseamentos.

Clinicamente, a principal impli-

cação deste estudo é que, após a introdução da terapêutica e subsequente redução dos valores de colesterol, não há necessidade de reavaliação antes de 3 a 5 anos. Isto contradiz o que geralmente é recomendado. No entanto, muitos dos testes realizados em curtos intervalos de tempo vão apresentar resultados falso-positivos, devido às variações de curto prazo e ao erro analítico.

Comentário

Numa altura em que a gestão de custos em saúde é cada vez mais importante, os pedidos frequentes para avaliação do perfil lipídico podem ser absolutamente desnecessários, não acrescentando nada à abordagem do doente. Este estudo vem corroborar esta ideia, dando indicações para protelar esta avaliação para um espaço de 3 a 5 anos.

Susana Medeiros

USF AlphaMouro

Centro de Saúde Dr. Joaquim Paulino

Rio de Mouro