



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

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 Engl J Med* 2008 Jun 12; 358 (24): 2560-72. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/24/2560.pdf> [accedido a 26/08/2008]

Introdução

Ensaio clínico anterior não mos-



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