

A Montanha Pariu um Rato (?) – A Propósito dos Novos Dados do Estudo ACCORD e, Não Só...

R. Duarte

Médico Internista / Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal.

O começo deste Século na Diabetologia iniciou-se com algumas certezas quanto à necessidade da obtenção de um bom controlo metabólico, tanto na Diabetes tipo 1 como na Diabetes tipo 2, com o objectivo de redução das complicações microvasculares da doença mas também, com algumas dúvidas quanto aos benefícios que esse bom controlo metabólico terá na redução das complicações macrovasculares (leia-se, aterosclerose), sobretudo na Diabetes tipo 2, onde estas complicações são a causa primeira de morbidade e mortalidade. Tudo isto, integrado na tomada de consciência de que existe uma verdadeira pandemia global e em crescendo da Diabetes tipo 2. Ora, estudos epidemiológicos observacionais sempre demonstraram e em larga escala, uma associação entre controlo glicémico e eventos cardiovasculares mas, até à data, nenhum estudo de intervenção conseguiu demonstrar de maneira segura uma relação causa-efeito entre o bom controlo glicémico e uma redução dos eventos e da mortalidade cardiovascular.

Por isso, o desenvolvimento de diversos estudos em grande escala, obedecendo a critérios rigorosos e científicos, randomizados-controlados, com intervenção farmacológica e focados em objectivos específicos (“end-points”) de redução da mortalidade e morbidade cardiovascular, prometiam trazer à luz da chamada “Medicina Baseada na Evidência” o esclarecimento quanto ao real efeito do controlo metabólico (leia-se, glicémico) na incidência dessas mesmas complicações e, se possível, estabelecer qual o objectivo glicémico (HbA1c) desejável de obter na Diabetes tipo 2.

Ora, o que nos últimos tempos aconteceu, com a divulgação e publicação destes grandes estudos (ACCORD, ADVANCE e VADT) que envolveram mais de 25 000 diabéticos do tipo 2 e em que foram investidos imensos recursos humanos e financeiros, acabou por ser uma enorme desilusão pois quase todas as questões relacionadas com a inter-relação entre a intensidade do controlo glicémico, a terapêutica farmacológica e as complicações cardiovasculares continuaram por esclarecer.

O ponto mais crítico e paradoxal ocorreu quando no final do inverno de 2008, o Estudo ACCORD foi suspenso devido à intervenção do Comité Externo de Avaliação de Segurança que encontrou uma mortalidade aumentada no braço do estudo onde estavam incluídos os diabéticos sujeitos a uma intervenção mais intensiva com o objectivo de atingir um controlo metabólico optimizado, ou seja, uma HbA1c de 6%. Esta interrupção do estudo e a divulgação desta notícia nos meios de comunicação científicos e gerais foram um travão para todos os que defendiam um controlo intensivo da glicemia à semelhança do que se aconselha para os outros factores de risco cardiovascular, nomeadamente, as alterações lipídicas e a tensão arterial. É conveniente recordar que uma A1c de 6,5% corresponde a uma glicemia estimada de 140 mg/dl (bem acima, ainda, da normoglicemia) e que 7% (valor defendido pela ADA) corresponde a uma média de glicemia de 156 mg/dl. Este é o que se pode chamar o “Paradoxo glicémico do controlo da Diabetes” em contraponto e em contraste com o que, actualmente se exige para a obtenção da “normotensão” arterial e da “normolipidemia” com o que está estabelecido para os níveis de TA (130/80 mmHg) e dos lípidos (por exemplo, 100 mg/dl para a fracção LDL Colesterol). Assim, a “normoglicemia” deixaria de ser um objectivo essencial no controlo da Diabetes tipo 2.

Nas análises sequentes à divulgação destes primeiros resultados do ACCORD e, em simultâneo com a publicação do estudo ADVANCE, em que estes maus resultados não foram confirmados mas em que, também, não foi possível encontrar argumentos suficientemente sólidos para defender a normoglicemia na Diabetes tipo 2, várias explicações plausíveis foram dadas para explicar este “paradoxo glicémico”.

A saber:

1. O aumento de hipoglicemias graves no grupo tratado intensivamente poderia ser o factor desencadeante de uma maior mortalidade num grupo de elevado risco cardiovascular;

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Qual a Intensidade do Controlo Glicémico?

Qual o Tipo de Terapêutica da Hiperglicemia?

Recent Analysis of ACCORD Trial

- "An A1c below 7% alone does not appear to explain the excess deaths in the ACCORD trial and is not necessarily a predictor of mortality risk,"
- "Further, the rate of 1-year change in A1c showed that a greater decline in A1c was associated with a lower risk of death."

Matthew C. Riddle, MD

"We found a 20% higher risk of death for every 1% higher A1c level above 6%, suggesting that lower blood glucose levels may be a worthy target in some patients," Dr. Riddle said. However, "it appears that it is the rapid changes in glucose that may be harmful."

"Patients with the [consistently] lowest A1c levels had the lowest risk. The excess mortality risk was in those patients who failed to achieve and sustain A1c levels between 6% and 7%.

"Those who easily achieved target A1c levels . . . had the lowest risk of death," Dr. Riddle said. "It is those who struggle to achieve low A1c levels that have the highest risk of death."

Riddle MC, Duckworth WC. New analysis from ACCORD and VADT. American Diabetes Association 2009 Scientific Sessions; June 9, 2009; New Orleans, LA.

2. A utilização de terapêutica antidiabética inadequada (por exemplo, especulou-se que a utilização da rosiglitazona em mais de 80% dos doentes podia estar implicada na maior mortalidade cardiovascular) o que não se veio a confirmar;
3. A intensidade e a rapidez com que foi reduzida a A1c poderiam ser factores condicionantes para o aumento dos episódios de isquemia em doentes com risco cardiovascular elevado.

Ora, no mais recente Congresso da ADA realizado em Junho deste ano, foram apresentados por N. Riddle, novos dados deste estudo numa análise epidemiológica mais detalhada. Destacam-se as seguintes conclusões:

1. O controlo intensivo em si mesmo não foi a causa para o aumento da mortalidade cardiovascular;
2. Uma A1c <7% não explica o excesso de mortalidade e não foi, obrigatoriamente, um preditor de risco. Aliás e pelo contrário, houve uma correspondência entre a taxa de redução anual de A1c e a diminuição da mortalidade;
3. Houve um aumento de 20% de risco de morte por cada 1% acima do valor de A1c de 6%. Doentes com uma A1c consistentemente baixa tinham o risco mais baixo;
4. O excesso de risco de morte existia naqueles doentes em tratamento intensivo e que falharam no objectivo de atingir valores consistentes de A1c entre 6-7%;
5. Não se encontrou uma relação directa entre os episódios de hipoglicemia e a mortalidade aumentada.

Em conclusão: o excesso de mortalidade encontrado no braço da terapêutica intensiva apenas ocorreu naqueles indivíduos que não conseguiram atingir de modo consistente uma A1c inferior a 7%.

O que significa isto, então?

Provavelmente, as razões pelas quais o ACCORD e outros estudo similares não conseguiram demonstrar conclusões convincentes prendem-se com os seguintes factos:

- 1º *A selecção dos doentes* – Doentes com longa duração da doença, de idade avançada e co-existência de co-morbilidades e aterosclerose presentes condicionam a relação custo-benefício da terapêutica quer pelo grau de gravidade dos efeitos secundários dos diversos fármacos, quer no aparecimento de eventos cardiovasculares e da mortalidade em geral (de etiologia cardiovascular ou outra).
- 2º *A redução do risco cardiovascular global* – A optimização do tratamento dos factores de risco cardiovascular (TA, lípi-

dos e tabaco) em todos os diabéticos intervenientes nos estudos reduziu bastante o risco cardiovascular e o numero total de eventos em relação ao previsto e ao que se considerava previsível.

- 3º *Duração insuficiente dos estudos* – em face da redução do número de eventos em relação ao previsto, a duração dos diversos estudos não terá sido suficiente para que se pudesse observar uma diferença significativa ao longo do tempo entre os 2 grupos em estudo. Tanto mais, que parece haver uma relação temporal entre o início da intensidade terapêutica e a redução das complicações da Diabetes (como observado no estudo Steno-2 e UKPDS, por exemplo).

Conclusão Final

Em face do exposto, parece-nos que é legítimo adoptar a norma de "bom senso" que a ADA adoptou com a seguinte afirmação:

- *Objectivos de A1c superiores a 7% podem ser apropriados para doentes com história de hipoglicemia grave; expectativa de vida limitada; complicações microvasculares avançadas e co-morbilidades extensas e nos diabéticos de longa duração em quem seja difícil atingir os objectivos apesar de uma educação para a gestão da doença, autocontrolo glicémico e doses eficazes de terapêutica hipoglicemiante, incluindo a insulina. (Evidência nível C).*

Apesar do nível de evidencia desta conclusão ser baixo (Nível C), a recente história da diabetes tipo 2 e destes megasaios clínicos parecem corroborar a ideia de que a individualização dos objectivos metabólicos e da terapêutica continua a ser a base da actuação clínica na Diabetes tipo 2 onde a Medicina Baseada na Evidência dos ensaios clínicos randomizados-controlados deve dar lugar, de momento, ao que alguns autores, nos quais me incluo, defendem ser a "Patient Oriented Evidence – Based Medicine" (POEM).

Nota

O autor aconselha vivamente a leitura do artigo intitulado: "Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration?" da autoria de S. Del Prato, publicado em: *Diabetologia*. 2009; 52: 1219-1226.