



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> [acesso 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