



## DESCIDA DO VALOR DA HEMOGLOBINA A<sub>1c</sub> EM DIABÉTICOS TIPO 2 – QUANTO MAIS MELHOR?

Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA<sub>1c</sub> in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010 Feb 6; 375 (9713): 481-9. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61969-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61969-3/fulltext) [acedido a 22/03/2010].

### Introdução

Ensaio clínico em diabéticos tipo 2 levantaram questões sobre a segurança da descida dos valores de hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) para valores próximos do normal. O objectivo deste estudo foi investigar a associação entre mortalidade por todas as causas e o valor de HbA<sub>1c</sub> em diabéticos tipo 2 seguidos em cuidados de saúde primários e determinar se essa eventual associação era independente do regime terapêutico da diabetes.

### Métodos

Estudo retrospectivo que incluiu diabéticos tipo 2 com idade igual ou superior a 50 anos seleccionados a partir de uma base de dados de cuidados de saúde primários do Reino Unido. Foram incluídos diabéticos com intensificação recente do seu regime terapêutico e criados dois grupos – um que incluiu doentes que passaram de monoterapia oral para terapêutica combinada com hipoglicemiantes orais (grupo 1) e outro constituído por doentes que iniciaram insulina, isoladamente ou em associação com hipoglicemiantes orais (grupo 2). Excluíram-se os doentes com diabetes secundária e aqueles cuja exposição à mudança de regime terapêutico foi inferior a 12 meses. O *end-point* primário foi a mortalidade por todas as causas e o secundário foi a ocorrência de um primeiro evento cardiovascular maior. Foi determinado um valor médio de HbA<sub>1c</sub> desde a data da intensificação do regime terapêutico até à ocorrência de um dos *end-points* ou à mudança adicional do tratamento farmacológico.

### Resultados

Foram incluídos no primeiro grupo 27.965 diabéticos, com uma HbA<sub>1c</sub> média inicial de 9% e no segundo grupo 20.005 diabéticos, com uma HbA<sub>1c</sub> média inicial de 10%. O seguimento médio para o grupo 1 foi de 4,5 anos e para o grupo 2 de 5,2 anos. Foram registadas menos mortes no grupo 1. Os diabéticos com uma HbA<sub>1c</sub> mediana de 7,5% tiveram o menor risco de mortalidade. Os valores mais baixos (mediana de 6,4%) e mais altos

(mediana de 10,5%) de HbA<sub>1c</sub> estiveram associados a maior risco de mortalidade em ambos os grupos, descrevendo um padrão de associação em «U». Após a data de início do estudo foram registados eventos cardiovasculares maior em 8,2% dos diabéticos incluídos no grupo 1 e em 11,9% dos incluídos no grupo 2. Com a introdução do valor médio de HbA<sub>1c</sub> no modelo estatístico, o risco de progressão para doença cardiovascular em todos os doentes manteve o padrão de associação em «U». O tratamento com insulina (grupo 2) esteve associado a maior risco de um primeiro evento cardiovascular maior (risco relativo de 1,31, intervalo de confiança a 95% de 1,22-1,42).

### Discussão

Este estudo mostra que um valor médio de HbA<sub>1c</sub> de 7,5% está associado a uma menor mortalidade e menor progressão para eventos cardiovasculares. Uma diminuição ou aumento deste valor médio associa-se a maior risco de eventos adversos. O padrão de associação em «U» foi semelhante nos dois grupos de tratamento, o que sugere que o risco de mortalidade com base no valor da HbA<sub>1c</sub> é independente do regime terapêutico. Adicionalmente, verificou-se uma diferença entre a mortalidade nos dois grupos, estando o tratamento com insulina associado a uma maior mortalidade. Estes resultados vão de encontro aos do estudo ACCORD, que revelou um aumento da mortalidade nos doentes diabéticos com doença cardiovascular ou factores de risco para doença cardiovascular e um valor de HbA<sub>1c</sub> de 7,5% que foram submetidos a um controlo glicémico rigoroso (com HbA<sub>1c</sub> alvo <6%). A maior mortalidade nos doentes submetidos a um controlo mais rigoroso no valor da HbA<sub>1c</sub> poder-se-á dever à hipoglicémia. O estudo VADT mostrou uma associação entre episódios de hipoglicémia intensa e um aumento de 88% do risco de morte súbita. Como limitações deste estudo refere-se a não uniformidade dos registos, com valores de HbA<sub>1c</sub> não estandardizados, bem como a não aleatorização da amostra.



## Conclusões

Valores baixos e elevados de HbA<sub>1c</sub> estiveram associa-

dos a uma maior mortalidade e a um maior número de eventos cardiovasculares em diabéticos tipo 2.

### Comentário

As várias normas de orientação clínica sobre diabetes definem um valor de HbA<sub>1c</sub> abaixo do qual se deseja manter um diabético. Mas algumas questões se levantam: até onde poderemos ir na descida desse valor? Este estudo, embora retrospectivo, observacional e não controlado, parte de dados do mundo real, obtidos a partir de registos de Médicos de Família, indo os seus resultados de encontro aos de outros estudos recentes.

Foram incluídos apenas os diabéticos com idade superior a 50 anos que necessitaram de aumentar o tratamento, tendo sido demonstrado neste grupo que um valor de HbA<sub>1c</sub> de 7,5% se associou a uma menor mortalidade e menor progressão para eventos cardiovasculares. A taxa de mortalidade foi equivalente entre os diabéticos com valores de HbA<sub>1c</sub> abaixo de 6,7% e aqueles com valores superiores a 9,9%, um resultado surpreendente e que põe em causa muito do que foi ensinado aos médicos nos últimos anos. O resultado entra ainda em aparente contradição com estudos anteriores que mostraram haver um aumento da mortalidade acompanhando a subida dos valores de HbA<sub>1c</sub>.<sup>1</sup> Essa contradição é desfeita quando temos em conta que aqui foram estudados diabéticos que tinham sido sujeitos a uma intensificação do regime terapêutico. Assim, os diabéticos que conseguem valores baixos de HbA<sub>1c</sub> com uma combinação de cuidados alimentares, exercício físico e metformina provavelmente terão um risco mais baixo que aqueles em que estas medidas não são suficientes para atingir o controlo metabólico. Nestes últimos, a intervenção farmacológica para obter me-

lhor controlo metabólico provavelmente só é benéfica até serem atingidos valores de HbA<sub>1c</sub> de 7,5%. A intensificação da intervenção farmacológica para procurar atingir valores inferiores parece ser prejudicial, levando a um aumento da mortalidade.

Neste trabalho não foram estudadas as causas de morte, mas uma das hipóteses para o excesso de mortalidade verificado nos diabéticos com valores mais baixos de HbA<sub>1c</sub> é a existência de hipoglicémias em maior número e mais graves.

A maior mortalidade registada no grupo submetido a terapêutica com insulina poder-se-á dever à maior idade dos doentes, ao número mais elevado de comorbilidades e à maior duração da sua diabetes, indicando que este grupo era constituído por pessoas com doença mais grave. Por outro lado, continua a faltar uma demonstração convincente acerca dos efeitos da insulina na redução da mortalidade de diabéticos tipo 2.

A confirmação destes resultados noutros estudos tem implicações importantes nos cuidados prestados aos doentes diabéticos tipo 2, com a eventual definição de um valor mínimo de HbA<sub>1c</sub> nas normas de orientação clínica sobre diabetes.

Vanda Proença  
USF São Julião – CS Oeiras

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the european prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-20.