

O CONTROLE GLICÊMICO ESTRITO PIORA O RISCO CARDIOVASCULAR NO DIABETES TIPO 2?

Complicações cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2¹. Mais de 60% da morbidade, mortalidade e gastos em saúde com pacientes com diabetes tipo 2 são decorrentes de doença cardiovascular, no entanto o papel do controle glicêmico na redução desse risco ainda é incerto. Poucos são os estudos de intervenção que objetivam avaliar se o controle da glicemia melhora o desfecho cardiovascular. Tanto o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) em diabetes tipo 1² e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) em diabetes tipo 2 recém-diagnosticado³ mostraram um efeito benéfico significativo nas complicações microvasculares, assim como o estudo de Kumamoto em diabetes tipo 2 insulinizados⁴. O *Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM*⁵, estudo em diabéticos tipo 2 insulinizados, no entanto, encontrou uma forte tendência para a piora do desfecho cardiovascular com o controle intensivo.

No dia 6 de fevereiro passado, a comunidade científica envolvida no estudo do diabetes foi surpreendida com a publicação da decisão do *National Heart, Lung and Blood Institute* de interromper o braço intensivo do estudo ACCORD (*Action to control cardiovascular risk in Diabetes*) por aumento da mortalidade cardiovascular⁶. O estudo ACCORD, conduzido pelo *National Institute of Health* dos Estados Unidos e isento de interesses comerciais, era aguardado com ansiedade. Estavam sendo acompanhados 10.152 pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular ou a presença de dois fatores de risco cardiovasculares. Todos os pacientes testavam se a meta de controle glicêmico (A1c menor que 6%) era superior que a meta padrão (A1c entre 7% e 7,9%) na redução das complicações cardiovasculares. Dependendo da presença de hipertensão arterial e dislipidemia testavam também a meta de PA sistólica inferior a 120 mmHg vs inferior a 140 mmHg e o controle da dislipidemia com estatina e fibrato ou estatina e placebo. Não havia determinação de droga específica a ser usada, ou seja, poderiam ser prescritas quaisquer medicações que fossem necessárias para controlar a glicemia. O estudo encontrou que no braço intensivo a A1c média foi de 6,4% e no convencional, de 7,5%. A mortalidade foi de 14/1000 pacientes/ano no grupo intensivo e de 11/1000 pacientes/ano no grupo convencional, razão para que fosse interrompido o braço intensivo. Na mesma semana, foram publicados os resultados da extensão do estudo Steno-2⁷, que consiste na intervenção multifatorial para analisar desfecho cardiovascular relacionado ao controle da glicemia, da hipertensão, da dislipidemia, da obesidade e do tabagismo. Nesse estudo, de 13,3 anos de acompanhamento o grupo intensivo teve uma redução da mortalidade cardiovascular de 43% e de eventos cardiovasculares em 41%.

No dia 14 de fevereiro, o *Data Safety and Monitoring Board* do estudo ADVANCE⁸ (ainda em andamento) analisou seus dados e não confirmou os mesmos achados do ACCORD. O estudo ADVANCE, conduzido na Austrália, tem um desenho semelhante ao ACCORD, no entanto, tanto o braço de controle intensivo da glicemia quanto o de controle padrão ofereciam a melhor opção para o controle da hipertensão arterial e da dislipidemia.

Essa eclosão recente da divulgação de dados aparentemente incoerentes deve servir para algumas reflexões. Devemos distinguir o efeito direto da hiperglicemia na gênese da microangiopatia e o efeito da hiperglicemia na macroangiopatia. A aterosclerose, base da doença macrovascular isquêmica, tem uma fisiopatologia complexa, com vários fatores etiológicos. Uma conclusão inicial baseada nessas premissas é que os esforços para reduzir a glicemia devem ser balanceados entre os riscos e os benefícios. A consideração para uma terapia intensiva da glicemia deve incluir não somente os benefícios para a microcirculação (retinopatia, nefropatia e neuropatia), mas também para as possibilidades de eventuais complicações como hipoglicemia com implicações físicas, mentais, sociais e econômicas. A segunda reflexão deve lembrar que atingir meta de controle glicêmico estrito pode desencadear ganho de peso com piora da hipertensão arterial e da dislipidemia. O próprio UKPDS⁹ demonstrou uma série de potenciais fatores de risco modificáveis para doença arterial coronariana, sendo em ordem de importância através de análise multivariada as concentrações de LDL colesterol, a diminuição do HDL-colesterol, aumento da pressão arterial, a A1c e o tabagismo. O estudo Steno-2 demonstra que é essencial controlar todos os fatores de risco cardiovasculares. Devemos lembrar ainda que a utilização de vários medicamentos, como no caso do ACCORD, necessita de estudos de segurança da interação medicamentosa. Os pacientes com diabetes tipo 2 devem discutir com seus médicos os riscos e benefícios de qualquer intervenção medicamentosa. Isso seguramente não significa que não devam atingir metas glicêmicas normais e sim que devemos tratar com visão multifatorial uma doença multifatorial.

MARCOS TAMBASCIA

Referências

1. Geiss S, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin dependent diabetes. In: Harris M, editor. *Diabetes in America* / National Diabetes Data Group. 2ª ed. Bethesda: National Institute of Health; 1995. p.133-55.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risks of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
4. Shichiri M, Ohkubo Y, Kishikawa H, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23 (Suppl 2) B21-B29, 2000.
5. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin C, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. The Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in type 2. Diabetes Group: Cardiovascular events and correlates in the VA Feasibility Trial. *Arch Intern Med*. 1997;157:181-8.
6. National Heart, Lung and Blood Institute. ACCORD telebriefing prepared remarks [cited 2008 Feb 6]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/ prof/heart/other/accord/index.htm>.
7. Gaede P, Lund-Anderson H, Parvin HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 580-1.
8. Advance. Major International Diabetes Study not confirms increased risk of death reported by US Trial [cited 2008 Feb 6]. Available from: <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080214092156.htm>.
9. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-8.