

EFFECTS OF INTENSIVE GLUCOSE LOWERING IN TYPE 2 DIABETES.
THE ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY
GROUP. THE ACCORD TRIAL.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE.

(N ENGL J MED 2008; 358: 2545-59)

TRATA-SE DE UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO PATROCINADO PELO NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE E POR OUTRAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE AMERICANAS (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH) E AINDA COM SUPORTE DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PARA OS MEDICAMENTOS E APARELHOS UTILIZADOS.

O DIABETES TIPO II TEM UM PAPEL AMPLAMENTE RECONHECIDO COMO UM DOS MAIS IMPORTANTES FATORES DE RISCO (FR) CARDIOVASCULARES (CV). AUMENTOS DE 1% NA HEMOGLOBINA GLICADA (HB1AC), AJUSTADOS PARA OUTROS FR, ESTÃO ASSOCIADOS COM UM AUMENTO DE 18% NO RISCO DE EVENTOS CV E 12 A 14% NO RISCO DE MORTE. ENTRETANTO, APESAR DAS RECOMENDAÇÕES VIGENTES NAS DIRETRIZES PARA UM CONTROLE MAIS RIGOROSO DA HB1AC, TAL CONDUTA NÃO FOI TESTADA EM ESTUDOS PROSPECTIVOS COM GRANDE NÚMERO DE PACIENTES TENDO COMO OBJETIVO PRIMÁRIO A ANÁLISE DE DESFECHOS CV.

COM ESTE OBJETIVO FOI PROPOSTA A REALIZAÇÃO DESTE PROTOCOLO DE PESQUISA VISANDO AVALIAR SE O CONTROLE MAIS RIGOROSO DA HB1AC (TRATAMENTO INTENSIVO – HB1AC MENOR QUE 6%) COMPARADO A UM CONTROLE MENOS RIGOROSO (TRATAMENTO PADRÃO – HB1AC ENTRE 7% E 7,9%) RESULTARIA EM DIMINUIÇÃO DE EVENTOS CV (MACROVASCULARES).

A POPULAÇÃO DO ESTUDO FOI COMPOSTA DE DIABÉTICOS TIPO II COM HB1AC MAIOR QUE 7,5%, IDADE ENTRE 40 E 79 ANOS EM PORTADORES DE DOENÇA CARDIOVASCULAR; OU IDADE ENTRE 55 E 79 ANOS EM PORTADORES DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICA, ALBUMINÚRIA, HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA OU DOIS FR. TRATAVA-SE, PORTANTO DE UMA POPULAÇÃO DE ALTO RISCO CV.

FORAM RANDOMIZADOS 10251 PACIENTES EM UM DESENHO FATORIAL 2x2 PARA A META DE HB1AC MENOR QUE 6% OU PARA A META DE HB1AC ENTRE

7% E 7,9%. OS PACIENTES TAMBÉM FORAM SELECIONADOS PARA UMA META DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA MENOR QUE 120 OU 140 mmHg E AINDA PARA TRATAMENTO COM FENOFIBRATO OU PLACEBO. AS VISITAS MÉDICAS FORAM REALIZADAS COM MAIOR FREQUÊNCIA NO GRUPO SELECIONADO PARA O TRATAMENTO INTENSIVO.

O DESFECHO PRIMÁRIO ANALISADO NO ESTUDO FOI INFARTO DO MIOCÁRDIO NÃO FATAL, ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NÃO FATAL OU MORTE CARDIOVASCULAR.

OS DESFECHOS SECUNDÁRIOS FORAM MORTALIDADE POR QUALQUER CAUSA, DOENÇA MICROVASCULAR, HIPOGLICEMIA, COGNIÇÃO E QUALIDADE DE VIDA.

O COMITÊ INDEPENDENTE PARA ANÁLISE DOS DESFECHOS SE REUNIU A CADA 06 MESES E OPTOU POR INTERROMPER O ESTUDO PREMATURAMENTE EM FEVEREIRO DE 2008 EM VIRTUDE DO ACHADO DE MAIOR MORTALIDADE POR QUALQUER CAUSA NO GRUPO RANDOMIZADO PARA O TRATAMENTO INTENSIVO (17 MESES ANTES DA DATA PROGRAMADA).

<u>COMENTÁRIOS SOBRE A METODOLOGIA, RESULTADOS E CONCLUSÕES DO ESTUDO:</u>

- AS CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS GRUPOS FORAM HOMOGÊNEAS COM RELAÇÃO A TODAS AS VARIÁVEIS ANALISADAS INCLUSIVE PESO, IMC, IDADE MÉDIA, PRESSÃO ARTERIAL, HB1AC E DROGAS UTILIZADAS.
- A DECISÃO PELO ENCERRAMENTO PRECOCE DO ESTUDO FOI TOMADA EM VIRTUDE DO ACHADO DE MAIOR MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS. CONVÉM COMENTAR QUE NÃO HOUE DIFERENÇA NA ANÁLISE DO DESFECHO PRIMÁRIO E QUE COMO O PERÍODO DE FOLLOW UP FOI INFERIOR AO DESENHO PROPOSTO A ANÁLISE DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS PODE ESTAR SUJEITA A ERROS.
- COM O DESENVOLVIMENTO DO PROTOCOLO ALGUMAS DIFERENÇAS ENTRE OS GRUPOS TORNAM-SE EVIDENTES:

- A HB1AC É REDUZIDA RAPIDAMENTE (4 MESES) PARA 6,7% E 7,5% NOS GRUPOS DE TRATAMENTO INTENSIVO E PADRÃO. CHAMA A ATENÇÃO O FATO DE QUE A META PROPOSTA PARA O CONTROLE DA HB1AC NÃO FOI ATINGIDA NO PRIMEIRO GRUPO E QUE A PROPOSTA DE UMA REDUÇÃO RÁPIDA DA GLICEMIA PODE TER SIDO CAUSA DOS EPISÓDIOS DE HIPOGLICEMIA QUE FORAM MAIS FREQUENTES NO GRUPO DE TRATAMENTO INTENSIVO E PODEM TER CONTRIBUÍDO PARA AS DIFERENÇAS ENCONTRADAS NOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS.

- MAIOR NÚMERO DE DROGAS HIPOGLICEMIANTES FOI UTILIZADO NO GRUPO DE TRATAMENTO INTENSIVO (METIFORMINA 94,7% x 86,9%; GLIMEPIRIDA 78,2% x 67,6%; ROSIGLITAZONA 91,2% x 57,5%, ETC) O QUE ERA ESPERADO UMA VEZ QUE A META ERA MAIS RIGOROSA, POR OUTRO LADO O USO MAIS FREQUENTE DE ALGUMAS CLASSES DESTES MEDICAMENTOS (PRINCIPALMENTE DAS GLITAZONAS) PODE TER INTERFERIDO NA MAIOR INCIDÊNCIA DE RETENÇÃO HÍDRICA E GANHO DE PESO NESTE GRUPO (O GANHO MÉDIO DE PESO APÓS TRÊS ANOS FOI DE 3,5 KG NESTE GRUPO COMPARADO COM 0,4 KG NO GRUPO DE TRATAMENTO PADRÃO) E TAMBÉM DEVE SER LEVADO EM CONTA NA ANÁLISE DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS.

- UM NÚMERO MENOR DE PACIENTES NO GRUPO DE CONTROLE MAIS INTENSO DA HB1AC RECEBEU INIBIDORES DA ECA QUANDO COMPARADO À TERAPIA PADRÃO (69,7% x 71,9%).

• VALE RESSALTAR QUE NESTE MOMENTO, A LUZ DAS PUBLICAÇÕES ATUAIS E APESAR DOS POSSÍVEIS VIÉSES NOS RESULTADOS DO ESTUDO ACCORD, A META PARA O CONTROLE DA HB1AC EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II DEVE SER DE 7% E QUE NOVOS ESTUDOS SERÃO NECESSÁRIOS PARA AVALIAR OS EFEITOS DE UMA REDUÇÃO MAIS AGRESSIVA SOBRE OS EVENTOS MACROVASCULARES.

WEIMAR KUNZ SEBBA BARROSO