

## Controle Glicêmico Intensivo e Prevenção de Eventos Cardiovasculares: Implicações do ACCORD, ADVANCE e VADT

Posicionamento da American Diabetes Association e declaração científica da American College of Cardiology Foundation e da American Heart Association

O Diabetes é definido por sua associação com complicações microvasculares hiperglicemia-específicas e também implicação de risco, de duas a quatro vezes maior, de doenças cardiovasculares (DCV). Embora as complicações microvasculares possam levar à significativa morbidade e mortalidade prematura, de longe a maior causa de morte em pessoas com Diabetes são as DCVs.

Os resultados de ensaios clínicos randomizados controlados têm demonstrado de forma conclusiva que o risco de complicações microvasculares pode ser reduzido pelo controle intensivo da glicemia em pacientes com DT1 e DT2. No Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) houve uma redução de 60% no desenvolvimento ou progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, no grupo tratado intensivamente (meta A1C <6,05%, média alcançada de A1C ~7%) se comparado com grupo padrão (A1C 9%) durante um período de, aproximadamente, 6,5 anos. A relação entre o controle da glicemia (conforme refletido pela média no estudo de A1C) e o risco de complicações foi de log-linear e estendido para abaixo da variação normal de A1C (<6%), sem limiar observado.

No UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), os participantes recém-diagnosticados com DT2 foram acompanhados por 10 anos e em controle intensivo (média de A1C 7,0%) implicou na redução da taxa de complicações microvasculares global em 25% em comparação com o tratamento convencional (média A1C 7,9%). Aqui, também, as análises secundárias mostraram uma relação constante entre o risco de complicações microvasculares e uma glicemia além da variação normal de A1C, sem limiar glicêmico.

Com base nesses dois estudos controlados de grande porte, juntamente com estudos menores e vários relatórios epidemiológicos, os achados consistentes de redução do risco microvascular relacionada ao controle glicêmico intensivo, levaram a American Diabetes Association (ADA) a recomendar uma meta de A1C <7% para a maioria dos adultos com Diabetes, reconhecendo que objetivos mais ou menos rigorosos podem ser mais apropriados para determinados pacientes. Apesar de muitos estudos epidemiológicos e meta-análises mostraram claramente uma relação direta entre A1C e DCV, o potencial do controle glicêmico intensivo para reduzir eventos cardiovasculares não está tão bem esclarecido. No DCCT verificou-se uma tendência para a redução do risco de eventos cardiovasculares com o controle intensivo (redução do risco de 41% [IC 95% 10-68]), mas o número de eventos foi pequeno. No entanto, os 9 anos de acompanhamento do grupo pós-DCCT mostraram que os participantes, prévia e aleatoriamente selecionados, para o braço intensivo do estudo apresentaram uma redução de 42% ( $P = 0,02$ ) em relação às DCVs e uma redução de 57% ( $P = 0,02$ ) em relação ao risco de infarto do miocárdio (IM) não-fatal, derrame ou morte por DCV, em comparação com aqueles do braço padrão (9).

O UKPDS (DT2) observou uma redução de 16% na incidência de complicações cardiovasculares (IM fatal ou não fatal combinados e morte súbita) no grupo de controle intensivo da glicemia, apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa ( $P = 0,052$ ), e nem de haver alguma indicação de benefícios para outros desfechos cardiovasculares, como derrame. No entanto, numa análise epidemiológica deste grupo do estudo, foi observada uma associação contínua em que, para cada ponto percentual de média A1C menor no estudo (por exemplo, de 8 para 7%), houve uma redução estatisticamente significativa de 18% nos eventos cardiovasculares, mais uma vez sem limiar glicêmico.

Devido às incertezas em curso - se o controle intensivo da glicemia pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares em pessoas com DT2 - vários grandes estudos de longo prazo foram iniciados na última década, para comparar os efeitos do controle glicêmico intensivo *versus* controle padrão sobre desfechos cardiovasculares em participantes relativamente de alto risco com DT2 estabelecida. Em 2008, dois destes ensaios, Action in Diabetes and Vascular Disease



- Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) e Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), foram concluídos e não mostraram redução significativa para as consequências cardiovasculares com controle glicêmico intensivo. Um terceiro ensaio, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), foi encerrado precocemente em razão do aumento da mortalidade em participantes aleatoriamente escolhidos para uma estratégia de controle glicêmico muito rigorosa, com meta A1C <6%. Os resultados destes três estudos principais levaram a ADA, com representantes da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC), a reexaminar as recomendações para metas glicêmicas em pacientes com Diabetes, a maioria deles com DM2.

### **O que o ACCORD, o ADVANCE, e o VADT mostraram?**

O estudo ACCORD para controle glicêmico distribuiu aleatoriamente 10.251 participantes com histórico de DCV (idades entre 40-79 anos) ou com risco significativo de DCV (entre 55-79 anos com DCV anatômica, albuminúria, hipertrofia do ventrículo esquerdo ou pelo menos dois outros fatores de risco cardiovascular) para uma estratégia de controle glicêmico intensivo (meta A1C <6,0%) ou controle glicêmico padrão (meta A1C 7,0-7,9%). Pesquisadores usaram vários medicamentos para controle glicêmico nos dois braços de estudo. Os participantes do ACCORD tinham em média 62 anos e Diabetes de duração, em média, de 10 anos, sendo que 35% já estavam sendo tratados com insulina basal. A partir de uma linha de base média de A1C 8,1%, o braço intensivo alcançou A1C de 6,4%, em média, em 12 meses, enquanto o grupo padrão atingiu média A1C 7,5%. Outros fatores de risco foram tratados agressivamente e igualmente em ambos os grupos. O grupo de controle glicêmico intensivo usou mais insulina, em combinação com vários agentes hipoglicemiantes orais, apresentaram um ganho de peso significativamente maior e mais episódios de hipoglicemia severa, se comparado com o grupo padrão.

Em fevereiro de 2008, o estudo de controle glicêmico do ACCORD foi interrompido (os estudos de pressão arterial e de lípidos estão em andamento) por recomendação do board de monitoramento de dados de segurança do estudo, devido à constatação de um aumento na taxa de mortalidade no braço intensivo do estudo, em comparação com o braço padrão

(1,41 versus 1,14% ao ano; 257 versus 203 mortes ao longo de 3,5 anos, em média, de acompanhamento; hazard ratio [HR] 1,22 [IC 95% 1,01-1,46]); também houve um aumento semelhante no número de mortes por causas cardiovasculares. O objetivo primário do ACCORD (IM, AVC ou morte cardiovascular) foi reduzido no grupo de controle glicêmico intensivo, devido à redução nos casos de IM não fatal, embora este dado não tenha sido estatisticamente significativo no encerramento do estudo (0,90 [0,78-1,04], P = 0,16).

As análises exploratórias dos achados de mortalidade no ACCORD (avaliação de variáveis incluindo ganho de peso, uso de qualquer medicamento específico, combinação de medicamentos e hipoglicemia) não foram capazes de identificar a razão do aumento da mortalidade no braço de tratamento intensivo. Nos dois braços do estudo, os participantes que experimentaram hipoglicemia severa apresentaram uma mortalidade maior do que aqueles que não apresentaram. No entanto, houve uma interação complexa entre hipoglicemia, braço do estudo e mortalidade: Entre os participantes com, pelo menos, um episódio de hipoglicemia grave, a mortalidade foi maior no grupo de tratamento padrão, enquanto entre os participantes sem história pregressa de hipoglicemia severa, a mortalidade foi maior naqueles do braço de tratamento intensivo. Outras análises, de subconjuntos pré-especificados, mostraram que os participantes sem DCV prévia e HbA1C <8%, apresentaram uma redução estatisticamente significativa no desfecho primário de DCV.

O estudo ADVANCE, randomizou 11.140 participantes de diferentes pontos da Europa, Austrália/Nova Zelândia, Canadá e Ásia, para uma estratégia de controle glicêmico intensivo (com terapia primária sendo a gliclazida e medicamentos adicionais, conforme necessário, para alcançar uma meta A1C ≤ 6,5%) ou terapia padrão (com qualquer medicamento, menos gliclazida, meta glicêmica definida de acordo com as "orientações locais"). Os participantes do ADVANCE (necessariamente com pelo menos 55 anos de idade e com doença vascular conhecida ou, pelo menos, outro fator de risco vascular) eram um pouco mais velhos e tinham risco de DCV elevado, semelhante aos participantes do ACCORD. Entretanto, apresentavam Diabetes de duração em média 2 anos menor, A1C mais baixa na linha de base (média 7,2%), e quase nenhum uso de insulina no momento de inclusão no estudo.

A média dos níveis A1C, obtida nos braços intensivos e padrão, foram de 6,3 e 7,0%, respectivamente, e o intervalo máximo entre os braços levou vários anos para ser atingido. O uso de outros medicamentos que impactam favoravelmente o risco de DCV (aspirina, estatinas, inibidores ECA) foi menor no ADVANCE, se comparado com o ACCORD ou VADT.

O objetivo primário do ADVANCE foi uma combinação de eventos microvasculares (nefropatia e retinopatia) e eventos adversos cardiovasculares maiores (IM, derrame e morte por causa cardiovascular). O controle glicêmico intensivo reduziu significativamente o end point primário (HR 0,90 [95% de CI 0,82-0,98],  $P = 0,01$ ), embora tenha sido devido a uma significativa redução no resultado microvascular (0,86 [0,77-0,97],  $P = 0,01$ ), principalmente o desenvolvimento de macroalbuminúria, sem redução significativa do resultado macrovascular (0,94 [0,84-1,06],  $P = 0,32$ ). Não houve aumento na mortalidade, total ou cardiovascular, no braço intensivo, se comparado ao braço de controle glicêmico padrão.

O VADT distribuiu aleatoriamente 1.791 pacientes com DT2 não controlado, tratados com insulina ou agentes orais em dose máxima (A1C média no início do estudo = 9,4%), para uma estratégia de controle glicêmico intensivo (meta A1C <6,0%) ou o controle glicêmico padrão, com separação A1C planejada de, pelo menos, 1,5%. Algoritmos de tratamento medicamentoso foram utilizados para atingir metas glicêmicas específicas, com o objetivo de utilizar medicamentos similares em ambos os grupos. Os níveis médios A1C de 6,9 e 8,5% foram alcançados nos braços intensivo e padrão, respectivamente, dentro do primeiro ano do estudo. Outros fatores de risco de DCV foram tratados de forma agressiva e igualmente em ambos os grupos, como uma tentativa de alcançar um excelente controle da pressão arterial, com utilização intensa de aspirina e estatina e um alto número de indivíduos que deixaram de fumar.

O resultado primário do VADT foi um composto de eventos cardiovasculares (IM, derrame, morte por causa cardiovascular, revascularização, hospitalização por insuficiência cardíaca e amputação por isquemia). Durante um período médio de 5,6 anos de acompanhamento, a incidência cumulativa de resultado primário não foi significativamente inferior no braço intensivo (HR 0,88,  $P = 0,12$  [0,74-1,05 95% de CI]). Ocorreram mais mortes por DCV no braço intensivo do que no braço padrão (38 versus 29, 11

mortes súbitas versus 4), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Análises de subgrupo post hoc sugeriram que a duração do Diabetes interagiu com a distribuição aleatória de tal modo que os participantes com Diabetes com duração inferior a 12 anos, pareceram se beneficiar mais do controle glicêmico intensivo, em termos DCV, enquanto aqueles com maior duração da doença antes de entrar no estudo tiveram um efeito do controle glicêmico intensivo neutro ou mesmo adverso.

Outras análises exploratórias sugeriram que a hipoglicemia grave, nos 90 dias prévios, foi um forte prenúncio do resultado primário e da mortalidade por doenças cardiovasculares, com uma associação de hipoglicemia severa com mortalidade por qualquer causa apenas para os participantes do braço padrão. Um estudo complementar, incorporado ao VADT principal, mostrou que a linha de base para score de cálcio coronariano ou aórtico, foi capaz de prever futuros eventos cardiovasculares e que o controle glicêmico intensivo reduziu, significativamente, o end point primário de CVD em indivíduos com baixo score de cálcio coronariano, mas não naqueles com alto score na linha de base.

## 2. Quais são as possíveis explicações para o aumento das mortes por DCV com o controle glicêmico intensivo no ACCORD? —

Várias análises post hoc têm sido incapazes de provar ou refutar causas; na verdade, o modelo do estudo torna tal “prova” indefinida. A randomização para o braço intensivo foi associada com muitos efeitos subsequentes, como maiores taxas de hipoglicemia severa, uso mais frequente de insulina, tiazolidinedionas, outros medicamentos ou combinações de medicamentos e um maior ganho de peso. Tais fatores podem estar associados estatisticamente com uma maior taxa de mortalidade no braço intensivo, mas podem não ser a causa. É biologicamente plausível que a hipoglicemia severa possa aumentar o risco de morte por doença cardiovascular, nos participantes com alto risco de doença cardiovascular. Isto pode ainda ser confundido por hipoglicemia não percebida, particularmente em pacientes com neuropatia cardiovascular autonômica (um importante fator de risco de morte súbita). Morte em razão de um evento hipoglicêmico pode ser erroneamente atribuída à doença coronariana, se não foi feita uma medida da glicose no sangue e já que não existem carac-

---

terísticas de hipoglicemia que possam ser detectadas pós-morte. Outros mecanismos plausíveis para o aumento da mortalidade, no ACCORD, incluem ganho de peso, os efeitos não ainda avaliados de medicamentos ou interações medicamentosas, ou a “intensidade” da intervenção do ACCORD (o uso de múltiplos agentes orais hipoglicemiantes, juntamente com múltiplas doses de insulina, ajustes frequentes na terapia para fazer com que a A1C e a glicemia atinjam metas muito baixas e um intenso esforço para reduzir rapidamente a A1C em 2% nos participantes com Diabetes avançado e múltiplas comorbidades).

Uma vez que o estudo de ADVANCE não mostrou aumento na mortalidade, no grupo de controle glicêmico intensivo, o exame das diferenças entre o ADVANCE e o ACCORD ainda pode oferecer hipóteses adicionais. Os participantes de ADVANCE, em média, apresentavam Diabetes de menor duração ou menos avançado, com duração menor de 2-3 anos e A1C inferior, no começo do estudo, apesar de pouco uso de insulina basal. A A1C também foi reduzida, de forma ainda mais gradual, no estudo do ADVANCE, e não houve ganho significativo de peso com o tratamento glicêmico intensivo. Embora a hipoglicemia severa tenha sido definida de maneira um pouco diferente nos três ensaios, verifica-se que ela ocorreu em menos de 3% dos participantes do ADVANCE, tratados intensivamente por toda a duração do estudo (5 anos em média), comparados com ~ 16% dos indivíduos tratados intensivamente no ACCORD e 21 % no VADT.

É provável que o aumento da mortalidade no ACCORD esteja relacionado com as estratégias gerais para intensificar o controle glicêmico na população do estudo — não apenas o resultado de A1C por si só. O estudo ADVANCE atingiu uma média A1C, no seu braço intensivo, semelhante à média do estudo ACCORD, sem aumento do risco de mortalidade. Assim, os resultados de mortalidade no ACCORD não significam que os pacientes com Diabetes do tipo 2, que podem facilmente atingir ou manter baixos níveis de A1C, com modificações no estilo de vida, com ou sem terapêutica farmacológica, estejam sob risco e precisem “levantar” a A1C.

### **3. Por que nenhum dos ensaios mostra um benefício significativo do controle glicêmico intensivo sobre DCV, no DT2 —, em contraste com muitos estudos epidemiológicos e o follow-up do DCCT? —**

Embora estudos randomizados controlados frequentemente confirmem hipóteses baseadas em evidências observacionais ou estudos fisiológicos de endpoint substituto, não seria a primeira vez que tais ensaios falham. Os resultados dos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT, destacam a necessidade de ensaios clínicos randomizados controlados, que possam oferecer resultados clínicos significativos, como nestes ensaios, para ajudar a responder as questões clínicas mais importantes.

Nos três ensaios sobre redução dos níveis de glicemia, outros fatores de risco de DCV foram tratados para um grau moderado ou alto e, provavelmente, devido a isso, todos apresentavam taxas menores de DCV no braço padrão, do que o inicialmente previsto. A evidência para a prevenção de doenças CV, com o uso de terapia com estatina, controle da pressão arterial, uso de aspirina em participantes de alto risco e outras intervenções é robusta. No DT2, onde outros fatores de risco para DCV são altamente prevalentes, os benefícios adicionais do controle glicêmico severo podem ser difíceis de demonstrar, salvo talvez em ensaios ainda maiores ou mais prolongados. É provável que o benefício real da redução da glicemia sobre DCVs, em pacientes com DT2, mesmo se pudesse ser provado, seria modesto se comparado ao tratamento de outros fatores de risco DCV.

Além disso, os três estudos compararam os tratamentos, para níveis A1C na parte mais “plana” das curvas de risco glicemia-DCV (média A1C 6,4-6,9% no braço intensivo, em comparação com 7,0-8,4% no braço padrão). Seus resultados não devem ser extrapolados para implicar que não há benefício cardiovascular com a redução da glicemia, em indivíduos com um controle muito pobre (por exemplo, A1C > 9%) e um controle bom (por exemplo, A1C <7%).

Todos os três ensaios foram realizados em participantes com Diabetes estabelecido (duração média de 8-11 anos) e uma ou outra manifestação de DCV conhecida ou múltiplos fatores de risco, sugerindo a presença de aterosclerose estabelecida. A análise de subconjuntos, dos três ensaios, sugere um benefício significativo do controle glicêmico intensivo para DCV,

em participantes com Diabetes de menor duração, menor A1C no começo do estudo e/ou na ausência de DCV conhecida. A conclusão do estudo de follow-up do DCCT, de que o controle glicêmico intensivo iniciado em indivíduos relativamente jovens, livres de fatores de risco CV, foi associado com uma redução de 57% das principais DCVs, dá suporte para a hipótese acima. Note que o benefício para DCVs, no DCCT-EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) demandou 9 anos de acompanhamento, depois do final do DCCT, para assim se tornar estatisticamente significativo.

Um relatório recente, com 10 anos de follow-up do UKPDS descreve, para os participantes originais e aleatoriamente distribuídos, para o controle glicêmico intensivo, em comparação com aqueles com controle glicêmico convencional, reduções a longo prazo em IM (15% com sulfoniluréias ou insulina como farmacoterapia inicial e 33% com metformina como farmacoterapia inicial, ambas estatisticamente significativas) e em todas as causas de mortalidade (13 e 27%, respectivamente, ambas estatisticamente significativas). Estes resultados respaldam a hipótese de que o controle glicêmico, no início do curso do Diabetes do tipo 2, pode oferecer benefícios em termos de DCV. Como ocorre com as complicações microvasculares, pode ser que o controle glicêmico desempenhe um papel mais importante, muito antes da doença macrovascular se desenvolver e um papel insignificante ou nenhum, se a doença já estiver bem avançada.

Pessoas com DT1, no qual a resistência à insulina não é predominante, tendem a apresentar menores taxas de concomitante obesidade, hipertensão e dislipidemia, se comparados com os indivíduos com DT2, porém também estão sob alto risco DCV. É possível que a DCV seja mais fortemente mediada pela glicemia no DT1 e que ao intervir na glicemia é possível melhorar as condições CV, muito mais em pacientes com DT1, do que em pacientes com DT2.

Finalmente, a incapacidade dos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT em demonstrar a redução significativa de DCVs com o controle glicêmico intensivo, também pode sugerir que as estratégias atuais para o tratamento de hiperglicemia em pacientes com DT2 mais avançado, possam ter consequências de contrapeso para DCVs (como hipoglicemia, ganho de peso ou outras alterações metabólicas). Os resultados de estudos de longo termo sobre DCVs, utilizan-

do medicamentos anti-hiperglicêmicos e mudanças no estilo de vida (como o estudo Look AHEAD [Action for Health in Diabetes]), cirurgia bariátrica, ou outras terapias emergentes, possam esclarecer melhor essa questão.

#### **4. Quais são as implicações destes resultados para o atendimento clínico?**

Os benefícios do controle glicêmico intensivo, para as complicações microvasculares e neuropáticas, são bem estabelecidos para o DT1 e 2. O estudo ADVANCE contribuiu para esta base de evidências, demonstrando uma redução significativa no risco de aparecimento ou agravamento de albuminúria quando a A1C média foi reduzida para 6,3%, em comparação com o controle glicêmico padrão que atingiu A1C 7,0%. A falta de uma redução significativa no número de eventos CV, com o controle glicêmico intensivo, nos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT não deve fazer com que os médicos abandonem a meta geral de A1C <7,0% e, assim, desconsiderar o benefício de um bom controle para complicações microvasculares graves e debilitantes.

Os Standards of Medical Care in Diabetes da ADA e a declaração científica sobre a prevenção da AHA e ADA defendem o controle dos fatores de risco não glicêmicos (por meio de controle da pressão arterial, diminuição dos lipídeos com terapia de estatinas, aspirinas e as mudanças no estilo de vida) como a principal estratégia para a redução dos casos de DCVs em indivíduos com Diabetes. As taxas mais baixas do que previstas de DCV nos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT, bem como o recente acompanhamento de longo prazo de fator de risco múltiplo, do estudo Steno-2, fornecem uma sólida confirmação do conceito de que a atenção integral para o Diabetes envolve o tratamento de todos os fatores de risco vascular e não apenas a hiperglicemia.

A evidência de um benefício cardiovascular com o controle glicêmico intensivo continua forte para as pessoas com DT1. No entanto, as análises dos subgrupos nos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT sugerem a hipótese de que pacientes com menor duração do DT2 e sem aterosclerose estabelecida podem colher benefícios cardiovasculares com o controle glicêmico intensivo. Por outro lado, é possível que os riscos em potencial do controle intensivo da glicemia possam superar seus benefícios em outros pacientes, como aqueles com uma duração muito longa de

Diabetes, histórico conhecido de hipoglicemia grave, aterosclerose avançada e idade/debilidade avançada. Certamente, os profissionais devem estar atentos para evitar a hipoglicemia severa em pacientes com doença avançada e não devem tentar atingir de forma agressiva níveis de A1C próximos ao normal em pacientes em que tal objetivo não possa ser alcançado de forma razoável, fácil e segura.

As evidências obtidas a partir dos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT não sugerem a necessidade de mudanças maiores nas metas de controle glicêmico, mas sim esclarecimentos adicionais sobre a linguagem que tem sempre enfatizado a individualização:

**Doença microvascular:** A1C abaixo ou em torno de 7% tem se mostrado eficaz para reduzir as complicações microvasculares e neuropáticas do DT1 e 2. Por conseguinte, a meta de A1C para adultos, não grávidas, em geral, é <7%. Recomendação nível-A da ADA; recomendação classe I (nível de evidência A) da ACC/AHA.

**Doença macrovascular:** No DT1 e 2, ensaios randomizados controlados sobre efeito do controle glicêmico intensivo versus padrão, não demonstraram uma redução significativa nos resultados cardiovasculares durante a parte aleatória de ensaios. No entanto, o follow-up, a longo prazo, no DCCT e nos grupos UKPDS sugerem que o tratamento com metas A1C abaixo ou em torno de 7% nos anos imediatamente após o diagnóstico de Diabetes está associado com a redução, no longo prazo, do risco de doença macrovascular. Até que sejam apresentadas mais evidências, o objetivo geral de <7% parece razoável. Recomendação nível-B da ADA; recomendação classe IIb (nível de evidência A) da ACC/AHA.

Para alguns pacientes, diferente do objetivo geral anterior, metas glicêmicas individualizadas podem ser apropriadas:

As análises de subgrupos de ensaios clínicos, tais como no DCCT e UKPDS e as evidências microvasculares do ensaio ADVANCE sugerem um benefício pequeno, mas gradual, nos resultados microvasculares com valores de A1C mais próximos ao normal. Portanto, para pacientes individualmente selecionados, os provedores de cuidados de saúde podem, razoavelmente, sugerir metas A1C ainda mais baixas do que o objetivo geral de <7%, sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento. Tais pacientes podem incluir aqueles com curta

duração de Diabetes, longa expectativa de vida e nenhuma doença cardiovascular significativa. Recomendação nível-B da ADA; recomendação classe IIa (nível de evidência C) da ACC/AHA.

Por outro lado, metas de A1C menos rigorosas do que o objetivo geral de <7% podem ser adequadas para pacientes com histórico de hipoglicemia severa, expectativa de vida limitada, complicações micro ou macrovasculares avançadas, extensas co-morbidades ou ainda aqueles com Diabetes de longa data em quem o objetivo geral é difícil de ser alcançado apesar da educação de auto-gerenciamento do Diabetes, monitoramento de glicose adequado e doses efetivas de múltiplos agentes que promovem a redução da glicose, incluindo insulina. Recomendação nível-C da ADA; recomendação classe IIa (nível de evidência C) da ACC/AHA.

Para a redução de risco primário e secundário de DCV, em pacientes com Diabetes, os profissionais de saúde devem continuar a seguir as recomendações baseadas em evidências para o tratamento da pressão arterial, incluindo hipolipemiantes como estatinas, prevenção com aspirina, cessação do tabagismo e hábitos de vida saudáveis, recomendadas nos Standards of Medical Care in Diabetes da ADA e nas diretrizes da AHA/ADA para a prevenção de CVD primária. ■

## Recomendações das ADA/EASD/IDF para Médicos e Indivíduos com Diabetes, sobre a Utilização da Terapia com Incretina e Doença Pancreática

### Junho de 2013

A terapia com incretina se refere ao uso de medicamentos como agonistas do receptor GLP-1 e inibidores DPP-4, que são utilizados para melhorar o controle do Diabetes e incrementar a perda de peso, sejam isolados ou combinados com outros medicamentos, tais como a metformina ou a insulina. Estudos regulatórios e ensaios clínicos extensivos examinaram a eficácia e a efetividade desses agentes em comparação com placebo e terapias ativas, incluindo outros membros desta classe de medicamento.

Estes estudos demonstraram superioridade universal no controle glicêmico e para a perda de peso, em comparação com o placebo e, pelo menos, equivalência, se não superioridade, às terapias ativas, tais como sulfoniluréias, TZDs e insulinas de ação prolongada. Mais de 80.000 indivíduos foram incluídos em ensaios com end points cardiovasculares, solicitados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA. Tais estudos têm Boards de Monitorização de Dados de Segurança, revisando as informações dos pacientes, em termos de segurança. Um estudo, o **SAVOR**, já foi encerrado e os achados preliminares, anunciados publicamente, não sugeriram resultados adversos. Nenhum estudo foi encerrado por questões de segurança.

Recentes estudos epidemiológicos em camundongos e um recente estudo envolvendo autópsia em humanos provocaram certa inquietação em relação a esses agentes (predominantemente *sitagliptina* e *exenatida*, em virtude de seu tempo no mercado e, conseqüente, maior exposição dos pacientes), que podem estar associados a alterações pancreáticas variando entre pancreatite a lesões pré-malignas. Um workshop do **National Institutes of Health**, em junho de 2013, revisou as associações epidemiológicas entre o Diabetes e o carcinoma de pâncreas, mostrando um risco aumentado em cerca de 82% para malignidade associada com a doença, independentemente da terapia. A FDA apresentou uma revisão completa da patologia pré-clínica de amostras de todos os produtos no mercado e ainda em desenvolvimento, bem como de três amostras adicionais solicitadas, não encontrando qualquer relação com doença pancreática. As discussões envolvendo o estudo com humanos autopsiados identificaram limitações significativas do estudo e sugeriram explicações alternativas para os resultados relatados pelos investigadores.

A American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes e a International Diabetes Federation estão empenhadas em melhorar a vida de todos os indivíduos com o Diabetes, garantindo que um amplo espectro de terapias seguras e eficazes esteja disponível para atender às necessidades das diversas populações afetadas por esta doença. As três organizações acreditam firmemente que os indivíduos que se tratam com esses medicamentos, ou aqueles que podem considerar sua administração, devem ser informados sobre todas as informações disponíveis em termos de potenciais riscos e vanta-

gens, a fim de que possam tomar as melhores decisões possíveis sobre o seu tratamento e cuidados, em conjunto com os seus provedores de cuidados com a saúde. Neste momento, não há informações suficientes para modificar as recomendações atuais de tratamento. Nenhum paciente deverá interromper o medicamento sem antes consultar seu provedor de saúde. Seu provedor deverá levar em consideração as respostas terapêuticas dos pacientes e a ocorrência de eventos adversos, ao considerar a possibilidade de manter ou alterar a terapia estabelecida.

A American Diabetes Association está comandando o Stop Diabetes®, lutando pelos indivíduos afetados pela doença, para impedir a progressão do Diabetes e suas conseqüências letais. A Associação financia a pesquisa a prevenção, cura e gerenciamento do Diabetes, oferecendo serviços para centenas de comunidades, providenciando informações objetivas e confiáveis, além de dar voz aos que têm seus direitos negados por causa do Diabetes.

Fundada em 1940, missão do ADA é prevenir e curar o Diabetes, bem como melhorar a vida de todos os indivíduos afetados pela doença. Para mais informações, ligue para American Diabetes Association através do número 1-800-Diabetes (1-800-342-2383) ou visite [www.Diabetes.org](http://www.Diabetes.org). Informações de ambas as fontes estão disponíveis em Inglês e Espanhol. ■