

## Estudo ACE – Prevenir a Diabetes e a DCV

C. Pina e Brito

No âmbito de um Simpósio Internacional, que reuniu em Pequim, nos dias 17 e 18 de Janeiro de 2009, os investigadores do estudo ACE (“Acarbose Cardiovascular Evaluation”), decorreu uma Conferência de Imprensa onde foi apresentado e discutido o desenho do estudo, bem como as evidências em que se baseia.

O Prof. Dr. Lars Rydén, Professor Emérito de Cardiologia no Instituto Karolinska (Estocolmo, Suécia) e Co-Presidente da “Task Force” que elaborou as “Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases” (2007) da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes, começou por fazer um breve resumo das evidências relativas à relação entre disglucemia - pré-diabetes, ou seja, tolerância diminuída à glicose (TDG) e/ou glicemia em jejum alterada (GJA) e diabetes - e doença cardiovascular (DCV). O estudo GAMI (“Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction”) mostrou que 66% dos doentes internados devido a enfarte do miocárdio (EM), sem disglucemia anteriormente diagnosticada, tinham de facto pré-diabetes ou diabetes tipo 2. No “Euro Heart Survey”, estudo que incluiu 4.961 indivíduos de 25 países, com doença coronária (DC) aguda ou estável, só 29% eram normoglicémicos. O “China Heart Survey” confirmou os achados do “Euro Heart Survey” e mostrou não haver, a nível da relação entre disglucemia e DCV diferenças epidemiológicas entre as populações europeia e chinesa: dos 3.513 doentes com DC incluídos, 20% tinham diabetes não diagnosticada e 24% tinham TDG não diagnosticada.

Como salientou em seguida o prelector, o GAMI, o “Euro Heart Survey” e o “China Heart Survey” evidenciaram também a importância da prova de tolerância a glucose oral (PTGO) na detecção de disglucemia não diagnosticada em doentes coronários: por exemplo, se tivesse sido utilizada apenas a glicemia em jejum, 2/3 dos casos de disglucemia continuariam não diagnosticados no “Euro Heart Survey” e no “China Heart Survey” 81% dos casos de diabetes tipo 2 e 87% dos casos de pré-diabetes permaneceriam não diagnosticados.

Os indivíduos com pré-diabetes têm um risco mais elevado de desenvolverem diabetes tipo 2 e DC do que os indivíduos normoglicémicos; no entanto, o risco de progressão para diabetes tipo 2 é maior nos indivíduos com TDG do que nos indivíduos com GJA e aumenta de forma linear para



Prof. Dr. Lars Rydén

valores crescentes da PTGO. Meta-análises efectuadas na Europa (DECODE) e na Ásia (DECODA), demonstraram também que os indivíduos com TDG se encontram em risco aumentado (34% superior ao dos normoglicémicos) de morte devida a causas CV, enquanto que a ligação entre GJA e risco CV é menos forte. Verificou-se ainda, relativamente a todo o contínuo disglucémico, existir uma correlação linear entre mortalidade e resultados crescentes da PTGO. Nos indivíduos com diabetes tipo 2 declarada, e

vs. não diabéticos, o risco de DCV está aumentado duas a três vezes nos homens e quatro a cinco vezes nas mulheres.

Ainda de acordo com o Prof. Rydén, é tendo em conta toda a base de evidência disponível que as recentes “Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases” (Recomendações sobre Diabetes, Pré-diabetes e Doença Cardiovascular), da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes preconizam que “todos os doentes com DCV conhecida e diabetes desconhecida” sejam alvo de uma PTGO, porque “os estádios iniciais da hiperglicemia e da diabetes tipo 2 assintomática são melhor diagnosticados por uma PTGO, que nos dá quer os valores da glicemia em jejum, quer os valores da glicemia às duas horas pós-carga”.

As Recomendações salientam que, os indivíduos em risco elevado de diabetes tipo 2 (pré-diabéticos) deverão receber aconselhamento apropriado sobre estilo de vida e, se necessário, efectuar terapêutica farmacológica para reduzir ou atrasar o seu risco de desenvolverem diabetes, o que poderá também diminuir o seu risco de desenvolverem DCV. Em particular, nos indivíduos com TDG, a progressão para a diabetes tipo 2 pode ser atrasada por certos fármacos (tais como a metformina, a acarbose e a rosiglitazona).

O Prof. Rydén terminou a sua exposição afirmando que as referidas Recomendações encorajam uma maior colaboração entre diabetologistas e cardiologistas para melhoria do diagnóstico e do tratamento da pré-diabetes, da diabetes e da DCV.

A Prof. Dra. Chang Yu Pan, Directora do Departamento de Endocrinologia do Hospital Geral de Pequim (Pequim, China) e do “Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism”, e co-presidente do ACE, depois de salientar que o acordo verificado entre os resultados do “Euro Heart Survey” e do “China Heart Survey” e os resultados das meta-



Prof.ª Dra. Chang Yu Pan

análises europeia (DECODE) e asiática (DECODE), sublinha a importância global de diagnosticar a pré-diabetes e a diabetes nos doentes em risco CV, em particular nos doentes coronários, independentemente do grupo étnico a que pertençam, abordou a relação entre hiperglicemia pós-prandial e DCV e a importância de reduzir a primeira.

O DECODE e o DECODA mostraram que a hiperglicemia pós-prandial está associada a um aumento da mortalidade total e CV e por isso, as “Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases” afirmam como Evidência Classe I - Nível A que a glicemia pós-prandial (pós-carga) fornece melhor informação sobre o risco futuro de DCV do que a glicemia de jejum e que nos indivíduos com níveis de glicemia de jejum normais, a glicemia pós-prandial (pós-carga) elevada também constitui um factor de previsão de risco CV. Afirmam ainda que um controlo melhorado da glicemia pós-prandial poderá diminuir o risco CV e a mortalidade, preconizando que para obter esse desiderato possam ser utilizados anti-diabéticos orais (ADO) como a acarbose, um inibidor das alfa-glucosidases intestinais.

Como explicou a Prof.ª Pan, a acarbose reduz os níveis pós-prandiais de glicemia e os níveis de HbA1c, podendo ser utilizada em monoterapia ou em combinação com outros ADO ou insulina. Na diabetes tipo 2, evidenciou, na meta-análise MeRIA (“Metaanalysis of Risk Improvement Under Acarbose”), reduzir significativamente o risco de qualquer evento cardiovascular (angina de peito, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral) em 41% ( $p=0,0061$  vs. placebo) e de enfarte do miocárdio em 64% ( $p=0,012$  vs. placebo). Em alguns países, a acarbose é também o único ADO apro-

vado para prevenir a progressão de pré-diabetes para diabetes tipo 2, sobretudo com base nos resultados do estudo STOP-NIDDM (“Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus”). Nesse estudo, efectuado em indivíduos pré-diabéticos (TDG), a acarbose reduziu significativamente o risco de progressão para diabetes tipo 2 em 36% ( $p=0,0003$  vs. placebo) e de ocorrência de qualquer evento cardiovascular em 49% ( $p=0,03$  vs. placebo); a redução do risco de enfarte do miocárdio foi de 91%. O tratamento com acarbose reduziu também significativamente a pressão arterial sistólica ( $p<0,001$  vs. placebo) e diastólica ( $p=0,0089$  vs. placebo) e a ocorrência de novos casos de hipertensão arterial (-34% vs. placebo;  $p=0,006$ ).

Durante a sua exposição, a Prof.ª Pan salientou ainda a vasta e muito positiva experiência chinesa com a acarbose, recordando que, para otimizar a adesão à terapêutica, esta deve ser administrada de acordo com o método de titulação recomendado (“start low, go slow” = começar com uma dose baixa e subi-la lentamente) - 50mg/1xdia, ao jantar, gradualmente aumentados para um máximo de 50mg/3xdia, no início de cada refeição.

O Prof. Dr. Rory Holman, Professor de Medicina da Diabetes na Universidade de Oxford e Director da Unidade de Estudos Clínicos de Diabetes da Universidade de Oxford (Oxford, Reino Unido), e co-presidente do ACE começou por explicar que este foi iniciado em 2007, inclui doentes cardiovasculares pré-diabéticos e tem como objectivo avaliar se, nesse tipo de população, a acarbose pode atrasar ou evitar a eclosão de novos casos de diabetes tipo 2 e/ou de novos eventos cardiovasculares. O estudo ACE ([www.ace-trial.com](http://www.ace-trial.com)) incluirá aproximadamente 7.500 doentes de 150 centros da República Popular da China (incluindo Hong Kong). A coordenação do ACE está a



Prof. Dr. Rory Holman

cargo da Unidade de Estudos Clínicos de Diabetes da Universidade de Oxford. Os doentes elegíveis manterão a terapêutica cardiovascular padrão e serão aleatorizados para tratamento com acarbose ou placebo, durante um período mínimo de 4 anos (prevê-se que o ACE termine em 2013).

O “endpoint” primário do ACE é um “endpoint” composto – ocorrência de morte de causa CV, paragem cardíaca resuscitada, EM não fatal ou AVC (fatal ou não fatal). Os “endpoint” secundários incluem o diagnóstico de novos casos de diabetes tipo 2 e a ocorrência de eventos CV individuais ou morte. O Prof. Holman concluiu a sua exposição salientando que o ACE é um estudo clínico de larga escala que terá implicações a nível mundial para o tratamento futuro dos doentes com pré-diabetes e DCV.