

A TERAPÊUTICA DE LONGA DURAÇÃO COM FIBRATOS NOS DIABÉTICOS TIPO 2 NÃO REDUZ OS EVENTOS CORONÁRIOS MAJOR MAS REDUZ OS EVENTOS CARDIOVASCULARES TOTAIS

Referência: Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 26; 366 (9500): 1849-61.

Pergunta Clínica

Nos Diabéticos tipo 2 qual é o efeito da terapêutica de longa duração com fenofibratos nos eventos coronários?

Os Diabéticos tipo 2 têm um maior número de partículas aterogênicas densas e pequenas relativamente aos não diabéticos, mesmo com valores de colesterol LDL semelhantes. Estes pacientes tendem também a ter níveis de colesterol HDL mais baixos e níveis de triglicéridos mais elevados. Apresentam taxas de doença coronária 3 e 4 vezes mais elevada e uma maior mortalidade associada ao enfarte do miocárdio. Em análises *post hoc* os fibratos mostraram reduções nos eventos coronários nos Diabéticos tipo 2.

Keech A et al realizaram o *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)* um estudo clínico multinacional (63 centros na Austrália, Nova Zelândia e Finlândia) aleatorizado e controlado, com o objectivo de avaliar o efeito dos fenofibratos nos eventos cardiovasculares dos Diabéticos. Foi estipulado como *end-point* primário os eventos coronários fatais e não fatais e como *end-points* secundários todos os eventos cardiovasculares *major* (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral), eventos cardiovasculares totais (eventos cardiovascular *major* e revascularização

coronária ou carotídea) e todas as causas de mortalidade. Foram incluídos no estudo 9.795 participantes, dos 50 aos 75 anos (média etária de 62 anos, com 63% de homens) com o diagnóstico de Diabetes tipo 2, níveis de colesterol total 115-250mg/dL e com mais um dos seguintes critérios: colesterol total/colesterol HDL maior ou igual a quatro ou níveis de triglicéridos 88-440mg/dL. Todos os diabéticos incluídos não podiam estar medicados com qualquer terapêutica anti-lipidémica no início do estudo. Foram excluídos pacientes com insuficiência renal, doença hepática crónica, doença vesicular sintomática ou com ocorrência de um evento cardiovascular três meses antes do estudo. Os participantes foram aleatorizados para dois grupos: a um grupo (n=4.895) foi dado 200mg/dia de fenofibrato e ao outro grupo (n=4.900) um placebo. Durante cinco anos estes pacientes foram consultados cada 1 a 6 meses. A análise foi feita com *intention to treat*, tendo-se obtido os dados de 99% dos participantes. Proporções semelhantes dentro de cada grupo descontinuaram o tratamento (10% no grupo placebo vs 11% no grupo com fenofibrato) e mais pacientes do grupo placebo (17%) do que do grupo com fenofibrato (8%; p<0,0001) iniciaram novos tratamentos com outros anti-lipidémicos. Não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas na redução do risco (redução do risco relativo: RRR 11%; IC 95% -5 a 24; p=0.16) de doença coronária fatal e não fatal (*end-point* primário). No entanto, os pacientes tratados com o placebo tiveram mais enfartes do miocárdio não fatais (RRR 24%; IC 95% 6 a 38; p=0,010), com um número necessário a tratar (NNT) de 101 (IC 95% 58 a 404). Para o *end-point* secundário doença cardiovascular total houve uma redução significativa de 10% (IC 95% 1 a 9;

$p=0,035$), resultando num NNT de 70 (36 a 1.056). Também para a revascularização ocorreu uma redução significativa de 21% (IC 95% 8 a 29; $p=0,03$) com um NNT de 55 (IC 95% 34 a 136). Para a mortalidade total houve um aumento não significativo (6,6% no grupo placebo vs 7,3% no grupo com fenofibrato; $p=0,18$). O fenofibrato esteve associado a uma diminuição da progressão da albuminúria ($p=0,002$) e a uma diminuição das retinopatias com indicação para tratamento com *laser*. O efeito terapêutico obtido foi maior nos pacientes sem doença cardiovascular (prevenção primária) e naqueles com menos de 65 anos. Houve um pequeno aumento, não significativo, de pancreatite (0,5% vs 0,8%; $p=0,003$) e embolismo pulmonar (0,7% vs 1,1%; $p=0,022$), mas não ocorreram outros efeitos adversos importantes. Dos resultados deste estudo conclui-se que os fenofibratos nos Diabéticos tipo 2 não reduzem os eventos coronários *major*, mas reduzem a mortalidade cardiovascular total, principalmente através da redução dos enfartes do miocárdio não fatais e da redução da revascularização. No entanto, os autores chamam a atenção de que a alta taxa de iniciação de nova terapêutica anti-lipidémica no grupo placebo pode ter mascarado um benefício moderadamente maior do tratamento com o fenofibrato. **(LOE=1b)**

Filipa Almada Lobo
USF Horizonte