



INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ROSUVASTATINA OU ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS?

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiaca. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 Oct 4-10; 372 (9645): 1223-30. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608612398/fulltext> [acedido em 18/09/2008].

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiaca. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 Oct 4-10; 372: 1231-39. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608612404/fulltext> [acedido em 18/09/2008].

Introdução

Vários estudos sugerem que as estatinas poderão ser benéficas em doentes com insuficiência cardíaca crónica e que os ácidos gordos polinsaturados n-3 (PUFA n-3) poderão ter efeitos favoráveis na doença cardiovascular aterotrombótica, incluindo arritmias.

Objectivos

Pretendeu-se investigar a eficácia e segurança da rosuvastatina e dos PUFA n-3 em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, independentemente da causa e fracção

de ejeção ventricular esquerda (LVEF). Foram comparadas a eficácia da rosuvastatina contra placebo e dos PUFA n-3 contra placebo.

Métodos

Foi feito um ensaio aleatorizado, controlado, duplamente cego, multicêntrico (326 centros de cardiologia e 31 de Medicina Interna em Itália). Participaram adultos com insuficiência cardíaca classes II a IV da *New York Heart Association*, de qualquer causa e tratada segundo as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, com um valor de LVEF <40% nos 3 meses anteriores ao recrutamento ou LVEF > 40% com pelo menos um internamento por insuficiência cardíaca no último ano. Foram critérios de exclusão: a existência de indicação ou contra-indicação para o fármaco em estudo, presença de comorbilidades não cardíacas, tratamento no último mês com o fármaco em estudo, síndrome coronária aguda ou revascularização coronária no mês anterior ao recrutamento, cirurgia cardíaca programada para os 3 meses posteriores ao recrutamento, doença hepática activa, gravidez, amamentação e mulheres em risco de engravidar. Para o ensaio com a rosuvastatina foram excluídos ainda doentes com creatinina >221 µmol/L (2,9 mg/dl), transaminases >1,5 vezes o limite superior do normal e creatina fosfocinase (CK) acima do limite superior do normal.

Entre Agosto de 2002 e Fevereiro de 2005 os participantes foram aleatorizados para receber 10 mg/dia de rosuvastatina ou placebo (ensaio da rosuvastatina) e 1g/dia de PUFA n-3 ou placebo (ensaio dos PUFA n-3).

Fez-se uma avaliação clínica ao mês 1, 3, 6 e 12, e depois de 6/6 meses até ao final do ensaio com exame cardiovascular, medição de sinais vitais, electrocardiograma, avaliação da adesão ao tratamento e dos efeitos adversos e determinação analítica. Os participantes receberam o tratamento a cada 6 meses, considerando-se adesão ao tratamento quando este foi administrado durante pelo menos 80% dos dias de observação. Todos os fármacos com eficácia provada na insuficiência cardíaca foram recomendados.

Foram especificados 2 *outcomes* primários (morte por todas as causas e morte ou admissão hospitalar por evento cardiovascular) e 8 secundários (mortalidade cardiovascular, mortalidade cardiovascular ou admissão hospitalar por qualquer causa, morte súbita cardíaca, admissão hospitalar por qualquer causa, por causa cardiovascular ou por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral).

Resultados

Ensaio da Rosuvastatina: Foram aleatorizados 4.631 doentes, seguidos em média durante 3,9 anos, sendo ambos os grupos semelhantes nas características basais. No final do seguimento verificou-se morte por todas as causas em 657 (29%) doentes no grupo da rosuvastatina e 644 (28%) no grupo placebo (RR ajustado de 1,00; IC 95,5% 0,90-1,12; p=0,943). A morte ou admissão hospitalar por evento cardiovascular foi registada em 1.305 (57%) doentes no grupo da rosuvastatina e 1.283 (56%) no grupo placebo (RR ajustado de 1,01; IC 99% 0,91-1,11;



$p=0,903$). Os resultados para os *outcomes* secundários foram semelhantes nos dois grupos e sem significado estatístico. No grupo da rosuvastatina verificou-se redução em 32% dos valores do colesterol LDL após 1 ano de seguimento e em 27% após 3 anos ($p < 0,0001$), sendo que no grupo placebo não houve variação significativa dos valores (ligeiro aumento após 1 ano e diminuição após 3 anos). No final do estudo 790 (35%) doentes do grupo da rosuvastatina e 831 (36%) do grupo placebo descontinuaram a medicação ($p=0,22$), não sendo significativa a descontinuação devido a reacções adversas ($p=0,36$). As reacções gastrointestinais foram as mais registadas em ambos os grupos.

Ensaio dos PUFA n-3: Foram aleatorizados 7.046 doentes, seguidos em média durante 3,9 anos, sendo ambos os grupos semelhantes nas características basais. No final do seguimento verificou-se morte por todas as causas em 955 (27%) doentes no grupo dos PUFA n-3 e 1.014 (29%) no grupo placebo (RR ajustado de 0,91; IC 95,5% 0,83-0,10; $p=0,041$). A morte ou admissão hospitalar por evento cardiovascular foi registada em 1.981 (57%) doentes no grupo dos PUFA n-3 e 2.053 (59%) no grupo placebo (RR ajustado de 0,92; IC 99% 0,85-0,10; $p=0,009$). Assim, o número necessário tratar calculado para evitar uma morte é de 56 doentes e para evitar um evento cardiovascular é de 44 doentes durante 4 anos. Os resultados para os *outcomes* secundários foram globalmente menores no grupo dos PUFA n-3, adquirindo significado estatístico em 4 destes. Foram admitidos no hospital por arritmias ventriculares 97 (3%)

doentes do grupo PUFA n-3, em comparação com 132 (4%) do grupo placebo ($p=0,013$). Não foram registadas diferenças nos níveis de colesterol LDL entre os dois grupos. No final do estudo 1.004 (29%) doentes do grupo dos PUFA n-3 e 1.029 (30%) do grupo placebo descontinuaram a medicação ($p=0,45$), não sendo significativa a descontinuação devido a reacções adversas ($p=0,87$). As reacções gastrointestinais foram as mais registadas em ambos os grupos.

Discussão

A rosuvastatina não mostrou ser eficaz nos *outcomes* primários e secundários definidos neste estudo, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, independentemente da idade, causa da insuficiência cardíaca e LVEF. Estes resultados vão de encontro aos do estudo CORONA, também aleatorizado e controlado, que avaliou o efeito da rosuvastatina na mesma dosagem em doentes com insuficiência cardíaca de causa isquémica. Os vários estudos que mostraram efeito benéfico das estatinas em vários *outcomes* em doentes com insuficiência cardíaca, incluindo a mortalidade, foram metodologicamente mais fracos. Apesar da ausência de benefícios clínicos, a rosuvastatina associou-se a diminuição significativa dos níveis de colesterol LDL. Como limitações do estudo, os autores apontam a não adesão de cerca de um terço dos doentes à totalidade do tratamento. Contudo, e pela metodologia utilizada, consideram não afectar os resultados clínicos finais. Uma vez que as estatinas apenas diferem na sua potência, avaliada pela diminuição do colesterol LDL, e ao usar-se neste estudo

uma dose baixa duma estatina potente, os resultados poderão extrapolar-se para a classe das estatinas.

Os PUFA n-3 mostraram ser eficazes na redução da mortalidade por todas as causas e da mortalidade e admissão hospitalar por evento cardiovascular, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática, independentemente da idade, causa da insuficiência cardíaca e LVEF, quando administrados a longo prazo na dose de 1 g/dia. Embora o benefício seja discreto, os PUFA n-3 interferem nos mecanismos envolvidos na progressão da insuficiência cardíaca, diminuindo sobretudo a probabilidade de arritmias fatais e não fatais. Os efeitos benéficos dos PUFA n-3 a nível cardiovascular já haviam sido demonstrados no estudo *GISSI-Prevenzione Trial*, com uma redução significativa da mortalidade em doentes após enfarte do miocárdio.

Comentário

Numa época em que a indústria farmacêutica nos apresenta inúmeros estudos sobre a eficácia das estatinas a vários níveis, teremos de ter uma atitude crítica face aos mesmos. O primeiro estudo mostrou que as estatinas, embora diminuam o colesterol LDL, não têm benefício clínico em doentes com insuficiência cardíaca sintomática. O segundo estudo, pelo contrário, mostrou que o tratamento com os PUFA n-3 neste grupo de doentes pode ter benefício clínico a longo prazo, sendo um tratamento seguro em associação com os fármacos com eficácia comprovada na insuficiência cardíaca.

Vanda Proença
USF S. Julião
Centro de Saúde de Oeiras