



## TRATAMENTO DA DISLIPIDÉMIA EM DIABÉTICOS TIPO 2: MELHOR SOZINHO OU (MAL?) ACOMPANHADO?

The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010 Apr 29; 362 (17): 1563-74. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/362/17/1563> [acedido a 22/05/2010].

### Introdução

Sabe-se actualmente que os doentes com diabetes tipo 2 apresentam um aumento do risco cardiovascular que é agravado por inúmeros factores, nomeadamente pela dislipidémia.

Uma vez que trabalhos prévios tinham sido contraditórios, no estudo *ACCORD Lipid Trial* foi testada a hipótese de existir uma redução nos eventos cardiovasculares em diabéticos tipo 2 com elevado risco cardiovascular, quando tratados com uma associação de estatina e fibrato, em comparação com monoterapia com estatina.

### Métodos

O estudo *ACCORD* foi um ensaio aleatorizado realizado nos Estados Unidos da América e Canadá que incluiu diabéticos tipo 2 com HbA1c  $\geq 7,5\%$  e idades compreendidas entre os 40-79 anos se existisse evidência de doença cardiovascular ou idades entre os 55-79 anos se existisse apenas doença sub-clínica ou pelos menos dois factores de risco cardiovasculares. Desta população foram seleccionados doentes para participarem num sub-estudo (*ACCORD Lipid Trial*) devendo cumprir os seguintes requisitos: LDL entre 60-180 mg/dL; HDL  $< 55$  mg/dL nas mulheres ou indivíduos de raça negra e  $< 50$  mg/dL em homens; triglicéridos  $< 750$  mg/dL se não estivessem previamente medicados para tal ou  $< 400$  mg/dL se estivessem sob terapêutica. No *ACCORD Lipid Trial* foram então divididos os pacientes em dois grupos: um de controlo que foi medicado apenas com sinvastatina e um placebo e outro que recebeu a associação de sinvastatina e fenofibrato (sendo a dose de estatina igual para ambos). No final do estudo comparou-se o *outcome* primário: primeira ocorrência de evento cardiovascular major, incluindo enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral não-fatais ou morte por doença cardiovascular.

### Resultados

No *ACCORD Lipid Trial* foram incluídos 5.518 pacientes, com aproximadamente metade dos doentes em cada grupo. A duração média do seguimento foi de 4,7 anos para

o *outcome* primário e 5,0 anos para a taxa de mortalidade total. A taxa anual de *outcome* primário foi de 2,4% no grupo controlo e 2,2% no grupo de estudo ( $p=0,32$ ), sendo a taxa de mortes por todas as causas de 1,6% e 1,5%, respectivamente ( $p=0,33$ ). Relativamente às características basais dos indivíduos, apenas o sexo se revelou importante nos resultados relativamente ao *outcome* primário: nos homens foi de 13,3% nos doentes apenas medicados com sinvastatina e 11,2% naqueles a que se adicionou fenofibrato ( $p=0,01$ ), enquanto no sexo feminino se registaram valores de 6,6 vs 9,1% ( $p=0,01$ ). Verificou-se que nos pacientes que no início do estudo apresentavam valores mais elevados de triglicéridos e menores de HDL, o *outcome* primário foi de 17,3% no grupo controlo e 12,4% no grupo de estudo. Ao longo do estudo verificou-se um aumento da creatinina-cinase  $\geq 10$  vezes o seu limite superior em 0,3% dos doentes do grupo de controlo e 0,4% dos tratados com a associação de fenofibrato à estatina ( $p=0,83$ ).

### Discussão

Os resultados do estudo não provaram a hipótese proposta, ou seja, não demonstraram alteração significativa no *outcome* primário quando se associou fenofibrato à sinvastatina. Os autores sugeriram diferentes explicações para este facto nomeadamente que a adição do fibrato tenha beneficiado apenas um pequeno subgrupo, o que não se terá traduzido no resultado final; verificou-se que no subgrupo com valores mais elevados de triglicéridos e menores de HDL, os pacientes conseguiram atingir maior melhoria nos valores lipídicos com a terapêutica combinada. No estudo, os homens parecem beneficiar da associação farmacológica ao contrário das mulheres, que aparentemente foram prejudicadas com esta. Existe actualmente uma preocupação relativa ao aumento do risco de rabdomiólise quando se associam fibratos a estatinas, no entanto, neste estudo não existiu evidência de tal risco, podendo isto ser devido ao fibrato escolhido.

Este estudo mostrou que o acréscimo de fenofibrato à sinvastatina em diabéticos de tipo 2 de alto risco não alterou significativamente a taxa de doença car-



diovascular, o que não suporta o uso desta associação

terapêutica na maioria destes pacientes.

### Comentário

Os fibratos constituem uma arma terapêutica ao nosso dispor para o controlo da dislipidémia, no entanto, a sua eficácia ainda é controversa. Um estudo mostrou que o seu uso reduz a incidência de enfarte agudo do miocárdio não-fatal mas não tem significado na redução de outros eventos cardiovasculares<sup>1</sup> enquanto outros provaram que não há variação significativa na redução da morte por todas as causas;<sup>2</sup> porém noutro estudo foi concluído que o benefício obtido por essa redução poderia ser suplantado pelo aumento do risco de mortalidade por causas não-cardiovasculares.<sup>3</sup> No ensaio FIELD,<sup>4</sup> realizado em diabéticos, não houve redução do risco de eventos coronários primários.

No estudo *ACCORD Lipid Trial* não se provou que o acréscimo de fenofibrato à sinvastatina em diabéticos de tipo 2 de alto risco alterasse significativamente a taxa de eventos cardiovasculares, nem a morte por todas as causas, logo, permanece a dúvida acerca da pertinência do uso desta associação. Existem algumas particularidades no estudo que podem ter influenciado este resultado: por um lado, entre todos os doentes seleccionados para participar neste estudo 37% já apresentavam história prévia de eventos cardiovasculares, logo, uma parte significativa deles não poderiam ser considerados para todas as «parcelas» do *outcome* primário (primeiro evento cardiovascular não-fatal ou morte de causa cardiovascular); por outro lado, cerca de 60% dos participantes no estudo já tomavam estatina antes do início do estudo, o que também poderá ter contribuído para a ausência de diferença significativa nos *outcomes* primários entre os dois grupos.

Os autores verificaram que os doentes que mais beneficiaram em termos analíticos da terapêutica combinada foram aqueles com valores mais baixos de HDL e valores mais altos de triglicéridos, havendo também um benefício relativamente ao *outcome* primário; no entanto, esta foi uma análise de sub-grupo, que não era especificamente um objectivo

no início do estudo, podendo ter assim um valor mais limitado. Por outro lado, na discussão do artigo é referido que os homens beneficiaram mais associação terapêutica enquanto as mulheres foram prejudicadas por esta; no entanto, considera-se esta suposição sem fundamento suficiente uma vez que não foram estudados os *outcomes* primários.

Neste ensaio foi negado o eventual aumento do risco de rabdomiólise pela associação de uma estatina com um fibrato. Na interpretação deste resultado, deve-se ter em conta o facto deste risco ser superior ao associar-se gemfibrozil à estatina, sendo o fenofibrato uma escolha mais segura.<sup>5,6</sup> Neste sentido, o problema é dependente do fibrato escolhido não sendo adequado generalizar conclusões.

Devido ao número crescente de diabéticos com dislipidémia que tratamos na nossa prática clínica, mais estudos deverão ser realizados para melhor esclarecer se é ou não pertinente associar fenofibrato à sinvastatina nesta população, tendo em vista uma prática clínica mais sistematizada.

Raquel Botto  
USF Mactamã  
CS Queluz

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease: a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007 Nov; 154 (5): 943-53.
2. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009 Oct; 122 (110): 962e1-8.
3. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11; 165 (7): 725-30.
4. 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.
5. American Diabetes Association. Standards in Medical Care in diabetes – 2010. *Diab Care* 2010 Jan; 33 Suppl 1: S11-61.
6. Administração Regional de Saúde do Norte. Dislipidémias: Manual de boas práticas. Porto: ARS Norte; 2006.