



## OS FIBRATOS E O RISCO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Referência: Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 29; 375 (9729): 1875-84. Disponível em: <http://www.thelancet.com>. [acedido em 11/05/2010].

### Questão clínica

**Terão os fibratos algum efeito na redução do risco de eventos cardiovasculares?**

### Resumo do estudo

Os autores efectuaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e aleatorizados para determinar o impacto da utilização de fibratos nos eventos cardiovasculares, sendo o *outcome* primário a redução do risco de ocorrência destes eventos. Foi realizada uma pesquisa na *Medline*, *Cochrane Library* e *Embase* para estudos publicados entre 1950 e Março de 2010, utilizando termos MeSH e palavras-chave definidas pelos autores, limitada a ensaios clínicos com pelo menos 100 indivíduos em seguimento em cada grupo. Foram recolhidos dados relativos à ocorrência de eventos cardiovasculares *major* (definidos pelos autores como uma combinação de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral – AVC), eventos coronários, necessidade de revascularização coronária, AVC, insuficiência cardíaca, morte devida ou não a causa cardiovascular, morte por todas as causas, morte súbita, progressão de albuminúria e retinopatia diabética e efeitos secundários relacionados com o fármaco utilizado.

Cumpriram os critérios de inclusão 18 estudos, com um total de 45058 participantes, tendo sido reportada a ocorrência de 2870 eventos cardiovasculares *major*, 3880 mortes e 4552 eventos coronários. Sete estudos avaliaram os efeitos do clofibrato, quatro do bezofibrato, três do fenofibrato, três do gemfibrozil e um do etofibrato. A idade média dos participantes variou entre os 46 e 68 anos.

Obtiveram-se dados relativos aos efeitos da terapêutica com fibratos nos eventos cardiovasculares *major* a partir de cinco estudos, que incluíram 19944 participantes e permitiram registar 2870 eventos cardiovasculares. Quando comparada com o placebo, a utilização de fibratos produziu uma redução global do risco de eventos cardiovasculares *major* de 10% (Risco Rela-

tivo [RR] = 0,9; 95% Intervalo de Confiança [IC] = 0,82-1,00; p = 0,048).

Foi possível extrair dados relativos a eventos coronários a partir de 16 estudos, incluindo 44667 participantes, população onde se registaram 4552 eventos, sendo que a terapêutica com fibratos reduziu o seu risco em 13% (RR = 0,87; 95% IC = 0,81-0,93; p<0,0001).

Dez estudos registaram, no total, 2485 eventos coronários não fatais em 42131 participantes, estando o tratamento com fibratos associado a uma redução do risco em 19% (RR = 0,81; 95% IC = 0,75-0,89; p<0,0001). Os efeitos na necessidade de revascularização coronária foram avaliados em quatro estudos (15834 participantes, 1737 eventos), concluindo-se que a utilização de fibratos reduz significativamente o seu risco (RR = 0,88; 95% IC = 0,78-0,98; p = 0,025).

O risco de insuficiência cardíaca foi descrito em três estudos que apresentaram resultados muito variáveis. No entanto, se excluirmos aquele que apenas incluía participantes com doença cerebrovascular prévia, observamos uma redução do risco de insuficiência cardíaca com o uso de fibratos de 18% (RR = 0,82; 95% IC = 0,7-0,96; p = 0,012).

Foi ainda possível verificar que os fibratos reduzem o risco de progressão da albuminúria em 14% (RR = 0,86; 95% IC = 0,75-0,98; p = 0,028) e da retinopatia diabética em 37% (RR = 0,63; 95% IC = 0,49-0,81; p<0,0001). Apenas quatro estudos avaliaram o efeito desta terapêutica no perfil lipídico que, globalmente, diminui colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos e aumenta o colesterol HDL.

Relativamente aos AVC's, a sua ocorrência foi avaliada em oito estudos (27021 participantes, 1391 eventos), não se observando evidência de que os fibratos tenham algum papel protector relacionado com estes eventos (RR = 1,03; 95% IC = 0,91-1,16; p = 0,687).

Foram registadas 3880 mortes em 16 dos estudos (44813 participantes) e não se detectou nenhum efeito desta medicação na mortalidade global (RR = 1,00; 95%



IC = 0,93-1,08;  $p = 0,918$ ), na mortalidade por causa cardiovascular (RR = 0,97; 95% IC = 0,88-1,07;  $p = 0,587$ ) ou na morte súbita (RR = 0,89; 95% IC = 0,74-1,06;  $p = 0,190$ ). Relativamente às 1740 mortes de causa coronária registadas em 13 estudos, a utilização dos fibratos

não demonstrou qualquer efeito (RR = 0,93; 95% IC = 0,85-1,02;  $p = 0,116$ ).

No que respeita aos efeitos secundários, constatou-se que não existe um aumento significativo dos mesmos, para os fármacos estudados.

### Comentário

Numa época em que ninguém contesta a importância da doença cardiovascular no que toca à morbidade e mortalidade a nível mundial, tem sido dada extrema importância aos diferentes constituintes do perfil lipídico e à terapêutica a eles dirigida, nomeadamente ao colesterol LDL e à utilização de estatinas. Neste contexto, esta revisão sistemática vem mostrar que a utilização dos fibratos também tem o seu papel, sugerindo que estes podem reduzir o risco de eventos cardiovasculares *major*, fundamentalmente à custa do seu efeito favorável na redução dos eventos coronários. A terapêutica com fibratos condiciona igualmente uma redução da necessidade de revascularização coronária, da progressão da albuminúria e da retinopatia diabética. Estes são dados que se revestem de grande interesse, numa altura em que os fibratos pareciam perder importância, ainda mais quando alguns estudos não lhes atribuíam qualquer benefício. No estudo ACCORD, a terapêutica combinada de sinvastatina com fenofibrato não mostrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares fatais, enfarte agudo do miocárdio não fatal ou AVC não fatal, quando comparada com a utilização isolada de sinvastatina. No entanto, importa salientar que este estudo apenas incluiu participantes com Diabetes mellitus tipo 2, o que limita a extrapolação de resultados para a população em geral, e não avaliou a utilização de fibratos *versus* placebo.

Contudo, mesmo no trabalho aqui analisado existem *outcomes* onde os fibratos parecem não ter qualquer efeito, nomeadamente na morte súbita e na

mortalidade global ou por causas cardiovasculares, ou no risco de AVC. Neste último caso, sabemos que a sua etiologia está maioritariamente relacionada com a hemorragia ou embolia, factores em que a modificação do perfil lipídico causa pouco impacto, pelo que se compreende a ausência de efeito dos fibratos no AVC. Quanto ao risco de insuficiência cardíaca, convém salientar novamente que os autores apenas conseguiram demonstrar a sua redução excluindo um estudo que apenas incluía participantes com doença cerebrovascular prévia, o que pode constituir uma fonte de enviesamento dos resultados.

Importa referir que este trabalho teve algumas limitações, principalmente resultantes de se basear em dados já publicados: as escolhas feitas pelos autores dos estudos originais analisados condicionam e limitam a revisão, impossibilitando, por exemplo, o estudo de outros sub-grupos de participantes que pudessem ter sido considerados relevantes. De acordo com os autores, houve ainda alguma dificuldade em uniformizar as definições usadas nos diferentes estudos analisados, em especial as relativas aos *outcomes*.

Em conclusão, e embora a magnitude do seu efeito seja mais modesta quando comparada com outros fármacos, a terapêutica com fibratos reduz o risco de doença cardiovascular ao prevenir, principalmente, a ocorrência de eventos coronários. **LOE=1a**

Nuno Jacinto  
USF Eborae  
ACES Alentejo Central II