



ARTIGO DE REVISÃO

Análise da Revisão Cochrane: fibratos na prevenção secundária de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral



Gilberto Pires da Rosa ^a, Diogo Libânio ^b, Luís Filipe Azevedo ^{c,d,e,*}

^a Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^b Serviço de Gastrenterologia, Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-Porto), Porto, Portugal

^c Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^d Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde (CIDES), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^e Cochrane Portugal – Unidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 28 de abril de 2016; aceite a 31 de maio de 2016

Disponível na Internet a 13 de dezembro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Fibratos;
Eventos cardiovasculares;
Acidente vascular cerebral;
Prevenção secundária;
Revisão sistemática

Resumo A influência dos fibratos no risco cardiovascular tem sido o foco de vários ensaios clínicos. Esta revisão sistemática da *Cochrane Collaboration* avaliou o efeito dos fibratos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral, incluindo 13 ensaios clínicos aleatorizados, num total de 16 112 participantes com antecedentes de doença cardiovascular. A terapêutica com fibratos demonstrou um efeito protetor no *outcome* composto acidente vascular isquémico não fatal, enfarte agudo do miocárdio não fatal e morte de causa vascular, especialmente devido à redução do risco de enfarte agudo do miocárdio fatal e não fatal. No entanto, estes resultados baseiam-se em grande parte em estudos que incluem o clofibrato, fármaco retirado do mercado em 2002. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente a efeitos adversos entre fibratos e placebo. Embora insuficientes para sustentar uma prescrição rotineira de fibratos neste contexto, estes dados devem ser tidos em conta aquando da decisão terapêutica em doentes dislipidémicos com antecedentes de doença cardiovascular.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correios eletrónicos: lazevedo@med.up.pt, lfazevedo55@gmail.com (L. Filipe Azevedo).

KEYWORDS

Fibrates;
Cardiovascular
events;
Stroke;
Secondary
prevention;
Systematic review

Analysis of the Cochrane Review: Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke

Abstract The influence of fibrates on cardiovascular risk has been the focus of several clinical trials. This Cochrane Collaboration Systematic Review evaluated the efficacy of fibrates for secondary prevention of cardiovascular events and stroke, analyzing 13 randomized controlled trials, in a total of 16 112 participants with a history of cardiovascular disease. Fibrates showed a protective effect for the composite outcome of non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction (MI) and vascular death, mainly due to reduction in the risk of non-fatal or fatal MI. Nonetheless, these results largely relied on studies including clofibrate, a drug withdrawn from the market in 2002. No statistically significant differences regarding adverse events were found between fibrates and placebo. Although insufficient to support the routine prescription of fibrates in this setting, this evidence should be taken into account when deciding on lipid-modifying therapy in dyslipidemic patients with a history of cardiovascular disease.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Questão clínica

Qual o efeito dos fibratos na prevenção secundária de eventos cardiovasculares e acidente vascular isquémico?

Objetivos

Avaliar o efeito dos fibratos na prevenção de eventos cardiovasculares *major*, incluindo enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte cardiovascular em indivíduos com doença vascular prévia¹.

Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu ensaios clínicos controlados e aleatorizados (RCT), onde foi comparada, em doentes catalogados como de alto risco para recorrência de doença cardiovascular (DCV) e AVC (devido a antecedentes de DCV), a incidência de eventos cardiovasculares nos indivíduos sob terapêutica com fibratos, e controlos (placebo ou ausência de tratamento).

A pesquisa bibliográfica (última pesquisa em outubro de 2014) foi efetuada em seis bases de dados eletrónicas (incluindo a *Cochrane Central Register of Controlled Trials* – CENTRAL, MEDLINE e EMBASE), em registos de ensaios clínicos a decorrer atualmente e em *abstracts* de conferências.

Os autores incluíram RCT com comparação da terapêutica com fibratos com placebo ou ausência de tratamento, independentemente da duração da terapêutica e *follow-up*. O *outcome* primário correspondeu ao *outcome* composto de AVC não fatal, EAM não fatal e morte de causa vascular. Os *outcomes* secundários incluíram os *outcomes* AVC, EAM, morte de causa vascular e morte de qualquer causa, separadamente, e reações adversas. A medida de efeito calculada foi o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) a 95%. Foi realizada análise por intenção de tratar; as meta-análises foram efetuadas com o modelo de efeitos fixos ou aleatórios consoante a heterogeneidade estimada

(considerado *cut-off* para o I^2 de 50%), e foi executada análise de subgrupos relativamente a idade, género e tipo de fibrato usado. Adicionalmente, foi efetuada uma análise de sensibilidade com base na classificação dos ensaios segundo o risco de vieses e uso concomitante de estatina.

Resultados

Treze ensaios cumpriram os critérios de inclusão, com um total de 16 112 participantes. Seis ensaios incluíram apenas participantes do sexo masculino. Dois ensaios recrutaram doentes com história de doença cerebrovascular, um recrutou doentes com DCV (doença coronária ou AVC), nove recrutaram pacientes com doença coronária e um recrutou doentes com doença arterial periférica dos membros inferiores e angina controlada. O clofibrato foi utilizado em três ensaios, o bezafibrato em três ensaios, o fenofibrato em dois ensaios e o gemfibrozil em três ensaios. Dois ensaios utilizaram estatinas, tanto no grupo da intervenção como no grupo controlo. Apenas um dos ensaios contemplou um braço de ausência de tratamento, com os restantes a apresentarem placebo como comparador. A duração mínima de tratamento foi de 12 meses e a máxima de oito anos. O risco de viés foi classificado como de «baixo risco» em ensaios com os parâmetros adequada geração de sequência de alocação e avaliação cega de *outcome* classificados como de baixo risco; de «alto risco» em ensaios classificados, nos parâmetros referidos, como de alto risco ou risco incerto. Seis ensaios foram classificados como de «baixo risco» de vieses e sete como de «alto risco» de vieses.

Relativamente ao *outcome* primário composto (AVC não fatal, EAM não fatal e morte de causa vascular), foi encontrado um efeito protetor dos fibratos através de uma meta-análise pelo modelo de efeitos fixos (RR 0,88, 95% IC 0,83-0,94, $I^2 = 45%$; Tabela 1). Todavia, um modelo de efeitos aleatórios excluindo os ensaios que utilizam o clofibrato (retirado do mercado em 2002, por dúvidas relativamente ao seu perfil de segurança) não demonstrou efeito protetor

Tabela 1 Summary of findings para o *outcome* primário e *outcomes* secundários mais relevantes

Comparação entre fibratos e controlo na prevenção secundária de doença cardiovascular e AVC						
População ou doentes: prevenção secundária de doença cardiovascular ou AVC						
Intervenção: fibratos						
Comparador: controlo						
Outcomes	Efeitos absolutos antecipados (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	N.º de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com controlo	Risco com fibratos				
<i>Outcome</i> composto de AVC não fatal, EAM não fatal e morte de causa vascular (<i>outcome</i> primário)	População do estudo		RR 0,88 (0,83-0,94)	16 064 (12 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	I ² = 45%
<i>Outcome</i> composto de AVC não fatal, EAM não fatal e morte de causa vascular excluindo o clofibrato	233 por 1000	205 por 1000 (194-219)	RR 0,90 (0,79-1,03)	10 320 (7 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^a	I ² = 50%
EAM (não fatal ou fatal) durante o tratamento e período de <i>follow-up</i> estabelecido	População do estudo		RR 0,86 (0,80-0,93)	13 942 (10 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	I ² = 24%
Morte de qualquer causa durante o tratamento e período de <i>follow-up</i> estabelecido	204 por 1000	183 por 1000 (161-210)	RR 0,98 (0,91-1,06)	13 653 (10 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^a	I ² = 23%
AVC (isquémico ou hemorrágico, não fatal ou fatal) durante o tratamento e período de <i>follow-up</i> estabelecido	190 por 1000	163 por 1000 (152-177)	RR 1,03 (0,91-1,16)	11 719 (6 RCT)	⊕⊕○○ Baixa ^a	I ² = 11%
	185 por 1000	182 por 1000 (169-196)				
	83 por 1000	86 por 1000 (76-96)				

O risco no grupo da intervenção (e o seu IC a 95%) é baseado no risco assumido no grupo do comparador e no efeito relativo da intervenção (e o seu IC a 95%).

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Graus de evidência do grupo de trabalho GRADE

Elevada qualidade: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito se encontra próximo da estimativa do efeito.

Moderada qualidade: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito se encontre próximo da estimativa do efeito, mas há a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa qualidade: a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa qualidade: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

^a Mais de 75% dos estudos incluídos não reportaram os detalhes da aleatorização e quatro ensaios sofreram perdas de *follow-up* ou desistências de menos de 20%.

neste *outcome* composto (RR 0,90, 95% IC 0,79-1,03; $I^2 = 50\%$; Tabela 1). No entanto, analisando o *outcome* EAM isoladamente, o modelo de efeitos fixos demonstra uma redução de risco significativa (RR 0,86, 95% IC 0,80-0,93, $I^2 = 24\%$; Tabela 1) que se mantém mesmo após a exclusão dos ensaios que utilizam o clofibrato (RR 0,85, 95% IC 0,76-0,94; $I^2 = 47\%$). Relativamente a reações adversas, dois ensaios reportaram o risco de miopatia e seis ensaios o risco de eventos gastrointestinais (GI); agregando os dados relativos a estas reações adversas, não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos fibrato e placebo (para miopatia RR 0,86, 95% IC 0,31-2,35, $I^2 = 0\%$; para eventos GI RR 1,02, 95% IC 1,00-1,04, $I^2 = 42\%$).

Na análise de subgrupos, não foram encontradas diferenças no efeito protetor dos fibratos para o *outcome* primário relativamente à idade (indivíduos com mais de 65 anos *versus* indivíduos mais jovens) e género. Contudo, na análise de subgrupos relativamente ao tipo de fibrato (clofibrato, bezafibrato e gemfibrozil) apenas o clofibrato manteve um benefício significativo no *outcome* primário (RR 0,86, 95% IC 0,74-1,00, $I^2 = 51\%$).

Na análise de sensibilidade, somente um estudo foi incluído na comparação entre a adição da terapêutica com fibrato (fenofibrato) ao tratamento com sinvastatina *versus* sinvastatina isoladamente, não revelando diferença no *outcome* primário composto entre os dois braços (RR 0,9, 95% IC 0,74-1,09).

Salienta-se o facto de que uma análise de sensibilidade, incluindo apenas os ensaios classificados como de «baixo risco» de vieses, demonstrou um efeito preventivo significativo dos fibratos no *outcome* primário (RR 0,85, 95% IC 0,79-0,91, $I^2 = 47\%$).

Conclusão

Os fibratos podem ter um efeito protetor no *outcome* composto de AVC não fatal, EAM não fatal e morte de causa vascular, em indivíduos com antecedentes de DCV; no entanto, esta proteção é principalmente devida à redução do risco de EAM fatal e não fatal. Estes resultados, contudo, são em grande parte sustentados por ensaios que incluem o clofibrato, um fármaco retirado do mercado em 2002.

Comentário

Os fibratos são uma classe de fármacos usada predominantemente nas dislipidemias devido ao seu papel estabelecido na redução dos triglicéridos e aumento do colesterol HDL^{2,3}. No entanto, o seu efeito no risco cardiovascular ainda gera debate, com numerosos ensaios clínicos a reportarem resultados inconsistentes. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2010 demonstrou uma redução no risco de eventos cardiovasculares *major*, especialmente pela prevenção de eventos coronários⁴. O papel específico dos fibratos na prevenção primária e secundária, contudo, é ainda uma questão não resolvida.

A presente revisão sistemática e meta-análise sugere que os fibratos podem ter um papel na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, principalmente EAM e eventos relacionados. Estes resultados, no entanto, devem ser interpretados cuidadosamente. Cinco dos 13 ensaios incluídos utilizaram o clofibrato, fármaco retirado do mercado em 2002 por questões de segurança relacionadas com um aumento da mortalidade global. De salientar que, excluindo estes ensaios da análise, o efeito protetor dos fibratos apenas se manteve no *outcome* secundário EAM. Adicionalmente, o número limitado de estudos enfraquece os resultados e a validade de algumas das análises realizadas, nomeadamente na comparação entre os diferentes fibratos e na avaliação da mais-valia do acréscimo do fibrato à terapêutica com estatinas. Finalmente, ao interpretar os resultados, deve ser tomado em atenção o facto de que foi encontrada heterogeneidade moderada na maioria dos *outcomes*.

Apesar destas limitações, certas conclusões interessantes podem ser inferidas desta análise, nomeadamente a ausência de diferenças significativas no efeito dos fibratos entre os géneros e diferentes grupos etários, e, igualmente, a ausência de diferenças entre os grupos fibrato e placebo relativamente a reações adversas.

Implicações para a prática clínica

Este estudo sugere que os fibratos podem ter um papel na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. No entanto, mais do que alterar as indicações para início de terapêutica com fibratos, este estudo deve constituir um dado adicional a ser considerado na altura de escolha da terapêutica antilipidémica em doentes dislipidémicos com antecedentes de DCV.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Wang D, Liu B, Tao W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:Cd009580.
2. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
3. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, et al. 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;154:943-53.
4. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1875-84.