

Maria Cristina de Oliveira Izar, MD, PhD

Assistente Doutora da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Coordenadora do Laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Cardiologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

## Rosuvastatina na prevenção de eventos vasculares em homens e mulheres com níveis elevados de proteína C-reativa

Níveis elevados de proteína C-reativa, um biomarcador inflamatório, são preditores de eventos cardiovasculares<sup>1</sup>. Os autores do estudo *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER)<sup>2</sup> postularam que como as estatinas reduzem os níveis de colesterol, bem como os da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as), indivíduos com PCR-as elevada, mas sem dislipidemia poderiam se beneficiar do tratamento com estatinas. Foram incluídos 17.802 homens e mulheres aparentemente saudáveis com níveis basais de LDL-C inferiores a 130 mg/dL e PCR-as superiores a 2,0 mg/L, aleatorizados para receber rosuvastatina 20 mg/dia ou placebo, e seguidos para avaliação da ocorrência dos eventos combinados infarto do miocárdio, AVC, revascularização arterial, hospitalização por angina instável, ou morte de causa cardiovascular. O estudo foi interrompido prematuramente após um período de seguimento de 1,9 anos (mediana), e máximo de 5 anos, e mostrou que a rosuvastatina reduziu o LDL-C em 50%, a PCR-as em 37%. As taxas de desfechos primários foram de 0,77 e 1,36 por 100 indivíduos por ano de seguimento nos grupos recebendo rosuvastatina e placebo, respectivamente, o que demonstrou um benefício de 44% no grupo tratado com a rosuvastatina (*hazard ratio* para rosuvastatina, 0,56; intervalo de confiança (IC) 95% de 0,46 a 0,69;  $p < 0,00001$ ). As taxas de infarto do miocárdio foram 0,17 no grupo rosuvastatina e 0,37 no placebo (*hazard ratio* 0,46; IC 95%, 0,30 a 0,70;  $p = 0,0002$ ); de AVC 0,18 e 0,34 (*hazard ratio* 0,52; IC 95% 0,34 a 0,79;  $p = 0,002$ ); de revascularização do miocárdio ou angina instável 0,41 e 0,77 (*hazard ratio* 0,53; IC 95% 0,40 a 0,70;  $p < 0,00001$ ); as taxas do desfecho combinado de infarto do miocárdio, AVC e morte cardiovascular foram de 0,45 e 0,85 (*hazard ratio* 0,53; IC 95% 0,40 a 0,69;  $p < 0,00001$ ), e de morte por qualquer causa, 1,00 e 1,25 (*hazard ratio* 0,80; IC 95% 0,67 a 0,97;  $p = 0,02$ ), nos grupos rosuvastatina e placebo, respectivamente. Os efeitos do tratamento foram consistentes em todos os subgrupos avaliados. O tratamento com rosuvastatina não causou aumento significativo de miopatia ou câncer, mas houve uma maior incidência de relatos pelos médicos investigadores de novos casos de diabetes. O estudo concluiu que em pessoas aparentemente saudáveis sem dislipidemia mas, com níveis elevados de PCR-as o tratamento com rosuvastatina reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares<sup>3</sup>. O impacto da apresentação desse estudo na Sessão Científica da *American Heart Association* 2008 e de sua publicação no *New England Journal of Medicine* motivou editoriais, comentários e até pesquisas sobre a prática médica antes e após o conhecimento desses resultados. Sabia-se que em pacientes com dislipidemias as estatinas reduzem o risco cardiovascular mesmo em indivíduos que não apresentassem uma história de doença cardiovascular. No entanto, a metade dos primeiros eventos cardiovasculares ocorrem em pessoas cujos valores de LDL-C são inferiores aos valores que indicam um tratamento hipolipemiante. Assim, este estudo contribuiu refinando a nossa capacidade de identificar indivíduos sob risco. Este estudo demonstra que os níveis ótimos de LDL-C são muito mais baixos do que os aceitos, e devem se situar entre 40 e 60 mg/dL. Os indivíduos que não alcançarem estas metas com modificações do estilo de vida isolada, agora podem ter a opção de reduzir os níveis de LDL-C a esse nível, com o auxílio de um cardiologista preventivo. Os comentários enviados pelos leitores (em número de 473) são abrangentes e abordam a necessidade e os custos da dosagem da PCR-as para identificar indivíduos sob risco, entre outros aspectos, e vários alegam a necessidade de um estudo em indivíduos com as mesmas características, porém sem elevação da PCR-as.

## Expandindo a órbita da prevenção primária além de JUPITER

O aforisma “prevenir é melhor do que remediar” faz sentido quando aplicado a hábitos de vida saudáveis como seguir uma dieta sensata, manter o peso ideal, praticar exercícios regularmente, e não fumar. Porém, com frequência crescente a prevenção cardiovascular inclui tratamento medicamentoso, especialmente com estatinas para a redução do colesterol. As estatinas foram testadas inicialmente em indivíduos de alto risco de eventos coronarianos, e as indicações terapêuticas foram ampliadas posteriormente para incluir aqueles de risco cada vez menor. Os resultados do estudo JUPITER podem ampliar ainda mais a órbita da terapêutica com as estatinas no sentido de incluir mais indivíduos da população geral. Porém, antes da terapia farmacológica ser expandida à prevenção primária as evidências devem ser examinadas criticamente. O JUPITER incluiu indivíduos saudáveis que não apresentavam níveis elevados de LDL-C de acordo com as normas vigentes para início de terapia hipolipemiante em prevenção primária, e com PCR-as acima de 2,0 mg/L. O estudo com cerca de 18.000 indivíduos foi interrompido com 1,9 anos de seguimento, dos 4 anos propostos quando o comitê de monitoramento de segurança notou redução significativa no desfecho primário entre os participantes aleatorizados para receber rosuvastatina (142 eventos primários vs. 251 no grupo placebo), com redução semelhante de todos os desfechos isolados. Esses resultados trazem duas importantes questões sobre a prevenção primária da doença coronária. Devemos expandir as indicações do uso de estatinas? E como devemos utilizar a medida da PCR-as?

As reduções do risco relativo observadas com o tratamento com rosuvastatina no JUPITER foram claramente significantes, mas mais importantes são as reduções no risco absoluto na decisão de recomendação de uma terapia medicamentosa, pois os benefícios absolutos do tratamento devem ser amplos o suficiente para justificar os custos e os possíveis riscos. A proporção de participantes com eventos cardíacos no JUPITER foi reduzida de 1,8% (157 de 8901 indivíduos) no grupo placebo para 0,9% (83 de 8901 indivíduos) no braço recebendo rosuvastatina, 120 participantes foram tratados por 1,9 anos para prevenir um evento. Não há dados sobre a segurança da redução do LDL-C a valores muito baixos em longo prazo (55 mg/dL), como alcançado com a rosuvastatina no JUPITER, valores estes mais baixos do que os alcançados em outros estudos clínicos. A segurança em longo prazo é importante quando se vislumbra que indivíduos de baixo risco, sem doença aparente, farão uso de medicamento hipolipemiante por 20 anos ou mais. Finalmente deve ser considerado o custo do tratamento a longo prazo.

A medida da PCR-as mostrou melhorar a estimativa do risco cardiovascular. Ridker et al. sugeriram em meta-regressão que a redução do risco alcançada no JUPITER foi maior do que a que seria esperada com base no LDL-C. O desenho do JUPITER permite apenas informações indiretas sobre o papel da PCR-as na clínica, já que o estudo não comparou indivíduos com e sem medidas da PCR-as, bem como não comparou a PCR-as com outros marcadores de risco cardiovascular. Da mesma forma, não foram testados os benefícios do tratamento com estatina em indivíduos com PCR-as < 2,0 mg/L. Também o número de participantes selecionados foi elevado (89.890). Até o momento, as diretrizes parecem sensatas em indicar dosagem de PCR-as em indivíduos assintomáticos de risco intermediário, e não como uma medida de rotina. O JUPITER suporta evidências adicionais de que a rosuvastatina é efetiva na redução do risco cardiovascular. As diretrizes para a prevenção primária deverão ser revisadas com base nos resultados do estudo JUPITER, mas o tamanho apropriado e a órbita da terapia com estatinas irão depender do balanço entre os benefícios do tratamento, a segurança com o seu emprego a longo prazo e o custo<sup>4</sup>.

## Da Terra para JUPITER. Identificando novos pacientes para tratamento com estatinas usando os dados do NHANES 1999-2004.

Os autores estimaram e descreveram com base no JUPITER o tamanho da nova população em quem o tratamento com estatinas estaria indicado. Usando os dados de 1999-2004 do *National Health and Nutrition Survey* (NHANES)<sup>5</sup> foi estimado que cerca de 57,9% dos adultos mais velhos (homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos), ou 33.547.000 americanos estão em uso de uma estatina ou têm indicação para o seu uso e que 19,2% ou 1.144.000 americanos poderão ser novos candidatos elegíveis para o seu



uso. Estes dados incluem aqueles indivíduos com critérios estritos para inclusão no estudo JUPITER e ainda indivíduos com PCR-as acima de 2,0 mg/L e com LDL-C entre 130 e 160 mg/dL, para quem os dados do JUPITER podem ser ampliados. Assim, em torno de 80% dos idosos teriam indicação do uso de uma estatina. O grupo com nova indicação seria constituído principalmente por mulheres, mais velhas, obesas, hipertensas ou com síndrome metabólica<sup>6</sup>. Pesquisa realizada na homepage do New England Journal of Medicine com a pergunta: “O estudo JUPITER mudaria sua prática médica?” entre 9-26 de novembro de 2008 mostrou os seguintes resultados: (Figuras 1 e 2).

Figura 1. Distribuição dos participantes da pesquisa de acordo com a categoria profissional

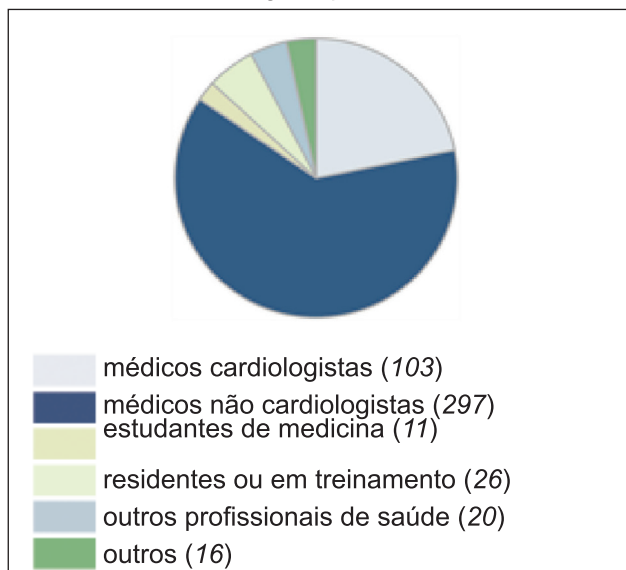
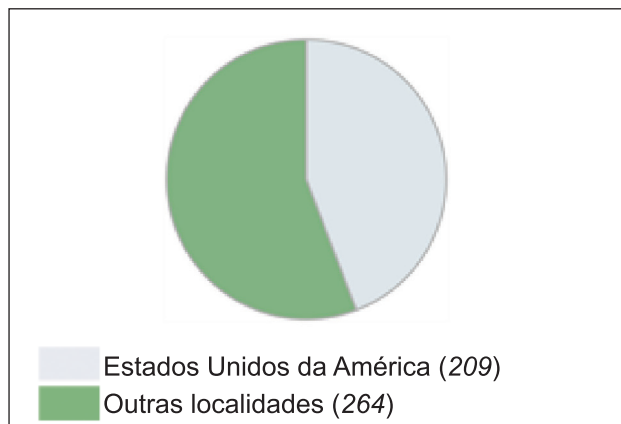


Figura 2. Distribuição dos participantes da pesquisa de acordo com as localidades de origem



1 – Você acredita, com base nos resultados do estudo JUPITER, que a abordagem laboratorial de indivíduos adultos aparentemente saudáveis deva mudar?

Sim, os resultados desse estudo indicam que a abordagem laboratorial de rastreamento deve ser mudada. (49%)

Não, os resultados do estudo não permitem uma base para uma mudança na abordagem laboratorial. (51%)

2 – Você acredita, com base nos resultados do estudo JUPITER, que a indicação terapêutica das estatinas em adultos aparentemente saudáveis deva mudar?

Sim, os resultados desse estudo indicam que a indicação terapêutica das estatinas em adultos aparentemente saudáveis deve mudar. (48%)

Não, os resultados do estudo não permitem uma base para uma mudança na indicação terapêutica das estatinas. (52%)

### Referências:

- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109(21 Suppl 1):II2-10.
- Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al; JUPITER Trial Study Group. *Am J Cardiol* 2007; 100:1659-64.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
- Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention--moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
- Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–55.
- Spatz ES, et al. From earth to JUPITER. Identifying new patients for treatment with statins using the data from NHANES 1999-2004. *Circulation* 2009 (no prelo).