

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

Papel da inflamação na prevenção primária e secundária da aterosclerose

As primeiras evidências de que a proteína C-reativa (PCR) poderia ser um biomarcador na doença cardiovascular foram reconhecidas após a publicação do *Physicians' Health Study*, um grande estudo de coorte que incluiu cerca de 22.000 homens inicialmente saudáveis que foram seguidos prospectivamente. Nesse estudo, os níveis basais de PCR no quartil superior associaram-se ao risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral (AVC)¹. Outros estudos confirmaram estes achados em diferentes populações, incluindo os idosos. Além disso, a PCR tem sido incorporada aos algoritmos de risco para reclassificar indivíduos em categorias de risco superior ou inferior do escore de Framingham. Estudos com estatinas apontavam que esse biomarcador trazia aspectos interessantes. No estudo CARE² (*Cholesterol and Recurrent Events*), entre os sobreviventes a um infarto do miocárdio, os níveis de PCR tenderam a se elevar no braço alocado para placebo, enquanto o tratamento com a pravastatina reduziu esse biomarcador inflamatório. Já no estudo *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS)³, um estudo de prevenção primária, o tratamento com a lovastatina reduziu a incidência do primeiro evento coronário não apenas em indivíduos com colesterol elevado, mas também naqueles com PCR de alta sensibilidade (PCR-as) elevada, mesmo com níveis lipídicos considerados baixos. No entanto, não houve benefícios do tratamento se tanto o LDL-C e a PCR-as fossem baixos.

Recentemente, o estudo JUPITER testou a hipótese de que a redução da PCR com estatinas na prevenção primária em indivíduos sem hipercolesterolemia poderia ser benéfica. Em 17.802 participantes aparentemente saudáveis com LDL-colesterol < 130 mg/dL e PCR ≥ 2 mg/L, o tratamento com rosuvastatina 20 mg comparado a placebo, reduziu em 44% os componentes do desfecho primário composto (morte, infarto do miocárdio não fatal, AVC, necessidade de revascularização ou internação por angina), o que foi reproduzido em todos os subgrupos analisados, homens e mulheres, caucasianos, afro-descendentes e hispânicos, e mesmo em pacientes que não apresentavam outros fatores de risco clássicos além da idade, mas apenas a PCR elevada. Houve redução do LDL-colesterol em 50% e da PCR em 37% com o uso da rosuvastatina, e não foi relatado maior ocorrência de miopatia ou câncer, mas uma maior incidência de relatos de diabetes, que não foram adjudicados até o presente⁴.

A proteína C-reativa poderia ser considerada um novo alvo terapêutico além dos parâmetros lipídicos?

As estatinas reduzem a proteína C-reativa (PCRs) e as concentrações de colesterol. Hipóteses baseadas em análises de estudos com estatinas sugerem reduções significativas nas taxas de desfechos clínicos em pacientes que alcançaram concentrações de PCRs menores que 2 mg/L e LDL-colesterol menor que 70 mg/dL. No estudo REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*) observou-se que a menor progressão do volume do ateroma pelo ultrassom intra-coronário foi observa-



da nos pacientes que apresentaram redução tanto do LDL-C como da PCR-us com o tratamento com estatinas, e que os pacientes tratados mais agressivamente com a atorvastatina 80 mg apresentaram reduções mais expressivas em ambos os parâmetros, quando comparados aos resultados obtidos com a pravastatina 40 mg (redução do LDL-C de 46,3% vs. 25,2% e da PCR-us de 36,4% vs. 5,2%)⁵. Já no estudo *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22), entre os 3.745 pacientes com síndromes coronarianas agudas alocados para tratamento com atorvastatina 80 mg ou pravastatina 40 mg, a menor taxa de eventos foi obtida quando o LDL-C alcançado foi menor que 70 mg/dL e a PCR-us < 2,0 mg/L. Essa análise baseou-se nos parâmetros específicos e não no fármaco empregado, embora o tratamento mais agressivo com a atorvastatina tenha se associado com maior probabilidade de alcance desses alvos⁶.

O benefício da redução de ambos os parâmetros (LDL-colesterol e PCR-us) após início do tratamento com estatinas não havia sido avaliado na prevenção primária da doença coronariana. Essa hipótese foi testada prospectivamente em 15.548 homens e mulheres, inicialmente saudáveis, participantes do estudo JUPITER (87% da coorte original)⁷. Comparados ao placebo, os participantes alocados para o braço rosuvastatina 20 mg que alcançaram LDL-colesterol inferior a 70 mg/dL tiveram uma redução de 55% nos eventos vasculares, aqueles que alcançaram PCR-us menor que 2 mg/L apresentaram redução de 62% nesses desfechos e houve 65% de redução nos eventos vasculares em participantes alocados para rosuvastatina que atingiram as duas metas terapêuticas (LDL-colesterol < 70 mg/dL e PCRas < 2 mg). Entre os participantes que alcançaram LDL-colesterol menor que 70 mg/dL e PCRas inferior a 1 mg/L, houve redução significativa de 79% de eventos vasculares. As concentrações de PCRas alcançadas foram preditoras da taxa de eventos independentemente do parâmetro lipídico analisado, incluindo os níveis da relação Apo B/Apo A-I. O estudo mostrou que, em pessoas que estejam fazendo prevenção farmacológica, a redução do LDL-colesterol e da proteína C-reativa de alta sensibilidade são indicadores de sucesso terapêutico com a rosuvastatina.

Referências Bibliográficas

1. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
3. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
6. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373(9670):1175-82.

