



ROSUVASTATINA, LDL E PCR: NOVAS PERSPECTIVAS DE INTERVENÇÃO EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA?

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20; 359 (21): 2195-207. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0807646> [acedido a 30/12/2008].

Introdução

Os níveis elevados de proteína C reactiva (PCR) estão associados a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares, independentemente dos níveis de LDL. Alguns autores verificaram existir uma diminuição dos valores de PCR com a terapêutica com estatinas, tanto em pacientes sofrendo de doença coronária como em pessoas saudáveis. Não se sabia até este momento em que medida valia a pena administrar estatinas a pacientes com valores normais de LDL e PCR aumentada. O estudo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) teve como objectivo determinar se a terapêutica com 20 mg diários de rosuvastatina diminuía a frequência de primeiros eventos cardiovasculares em pacientes com estas características.

Métodos

Este estudo tomou a forma de um ensaio clínico contra placebo, aleatorizado, duplamente cego e multicêntrico, tendo decorrido em 26 países. Foi estudada uma população total de 17.802 indivíduos cuja característica comum era apresentarem níveis de LDL inferiores a 130 mg/dL e níveis de PCR iguais ou superiores

a 2 mg/L. Cerca de metade desta população foi aleatoriamente seleccionada para receber 20 mg de rosuvastatina por dia. Controlaram-se sexo, idade, origem étnica, índice de massa corporal, pressão arterial, hábitos tabágicos actuais, história familiar de doença cardiovascular precoce, uso de aspirina, valores de lípidos, PCR, glicose, HbA_{1c} e taxa de filtração glomerular. Definiu-se como variável primária de resultado a ocorrência de um primeiro qualquer evento cardiovascular, e como variáveis secundárias de resultado cada um dos eventos cardiovasculares considerados, nomeadamente enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, internamento por angina instável, revascularização arterial e morte confirmada por causas cardiovasculares; a este conjunto de variáveis secundárias juntou-se ainda a mortalidade por qualquer causa.

Resultados

O estudo estava previsto para durar 60 meses, mas foi interrompido no final de Março de 2008, com *follow up* mediano de 1,9 anos e um máximo de cinco anos, por se concluir que não seria ético continuar tendo em conta os resultados encontrados. Durante o estudo ocorreram 142 novos eventos cardiovasculares no grupo a tomar rosuvastatina e 251 no grupo placebo, com taxas de 0,77 e 1,36 por 100 pessoas/ano respectivamente. A razão de risco obtida para eventos cardiovasculares primários no grupo a tomar rosuvastatina foi de 0,56 (IC 0,46-0,69). O único efeito indesejável relevante identificado foi um aumento signifi-

cativo dos diagnósticos de diabetes no grupo tratado.

Discussão

Os autores salientam a consistência dos resultados, nomeadamente a redução de todos os eventos, incluindo a mortalidade por todas as causas, em todos os subgrupos tratados com rosuvastatina. Estes subgrupos incluíam indivíduos considerados normalmente de baixo risco (LDL inferior a 100 mg/dL, risco de Framingham inferior a 10%) bem como populações hispânicas e negras, sobre as quais existe pouca informação publicada. É ainda notado um maior efeito na redução do risco cardiovascular que o esperável pela simples descida do valor de LDL: a redução da PCR será, segundo os autores, o factor associado a essa maior descida do risco. Por outro lado, ficam sujeitos a avaliação posterior o ligeiro aumento de diabetes no grupo de estudo, bem como a subida da hemoglobina glicosilada que igualmente se verificou. O problema mais relevante que fica sem resposta é o efeito a longo prazo da terapêutica com rosuvastatina numa população com estas características, dada a interrupção prematura do estudo. Tendo em conta o impacto que a descida da PCR terá tido na diminuição dos eventos cardiovasculares, levantam-se várias hipóteses interessantes sobre o uso de novos anti-inflamatórios com efeito terapêutico na área vascular.

Comentário

A utilização de rosuvastatina em pessoas saudáveis, sem dislipidemia, mas com níveis elevados de proteína C reactiva de alta sensibili-



dade (PCR) reduz significativamente a incidência de eventos cardiovasculares *major*. Esta é a conclusão primária do JUPITER. Este estudo levanta vários problemas, analisados no editorial que o acompanha. Os dados do estudo permitem determinar que foi necessário tratar 120 pacientes durante 1,9 anos para evitar um evento cardiovascular *major*. A confirmarem-se estes resultados poderá justificar-se a introdução de rosuvastatina numa população assintomática e com os valores de PCR estudados. Estaremos a entrar na era de mais um marcador de risco a monitorizar – a PCR – além dos lípidos séricos, para determinação do risco cardiovascular? Por outro lado, entre os problemas metodológicos identificados existe a incerteza quanto aos efeitos desta intervenção a longo prazo: na verdade, a interrupção precoce do ensaio poderá ter resultado em alguma sobreestimação dos resultados. Não são igualmente conhecidos os efeitos a longo prazo da redução dos valores de LDL abaixo de 55 mg/dL, aspecto particularmente importante se tivermos em conta que estamos a falar de uma população até hoje tida como de baixo risco cardiovascular do ponto de vista do perfil lipídico. Pela sua importância, este estudo poderá vir a resultar em modificação da nossa prática; será, de qualquer modo, prudente esperar por informação adicional antes de baixarmos ainda mais um limiar de intervenção nos nossos pacientes que, segundo alguns,¹ já terá atingido limites discutíveis, ou de introduzirmos um novo marcador de risco na vida dos nossos pacientes, já hoje atormentados com uma miríade de

receios nem sempre adequadamente justificados.

Armando Brito de Sá
Instituto de Medicina Preventiva
Faculdade de Medicina de Lisboa
USF Rodrigues Miguéis, Lisboa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention: moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008 Nov 20; 359 (21): 2280-2.
2. Westin S, Heath I. Thresholds for normal blood pressure and serum cholesterol. *BMJ* 2005 Jun 25; 330 (7506): 1461-2.