



## ROSUVASTATINA NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Comentário ao POEM: A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism.

Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com/infopointer/archives/InfoPOEMs-June-2009.pdf> [acedido a 05/12/2009].

Referência: Glynn, Robert J.; Danielson, Eleanor; Fonseca, Francisco A.H.; et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism: *N Engl J Med* 2009; 360 (18): 1851-61.

### Questão clínica

**Estará a rosuvastatina indicada na prevenção do tromboembolismo venoso (TEV)?**

### Resumo

O tromboembolismo venoso e o tromboembolismo arterial são patologias frequentes. A sua incidência aumenta com a idade e apesar das armas terapêuticas existentes para cada um deles, desconhece-se se as utilizadas para prevenir o tromboembolismo arterial podem aplicar-se ao tromboembolismo venoso e vice-versa.

Vários estudos observacionais foram efectuados mas permanecem as dúvidas acerca do efeito das estatinas na prevenção do TEV. O estudo JUPITER teve como primeiro objectivo averiguar se 20 mg de rosuvastatina/dia em comparação com placebo diminui o número de eventos cardiovasculares *major*. A ocorrência de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda –TVP– ou tromboembolismo pulmonar –TEP) foi considerada um segundo objectivo. O ensaio em análise é parte integrante deste estudo.

Trata-se de um ensaio multicêntrico aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo que decorreu em 26 países diferentes. A população estudada era constituída por homens e mulheres com idade su-

perior a 50 e 60 anos, respectivamente. Foram consideradas elegíveis pessoas sem história de doença cardiovascular, com níveis de LDL <130 mg/dl, com Proteína C Reactiva de alta sensibilidade (PCR)  $\geq$  2 mg/L e triglicéridos <500 mg/dl. Constituíram critérios de exclusão: a utilização de anti-dislipídicos seis semanas antes do estudo, a terapêutica hormonal de substituição, os antecedentes pessoais de neoplasia há menos de cinco anos, a diabetes e a hipertensão arterial não controlada. Foram aleatorizados 17.802 participantes em 2 grupos, um dos quais recebeu 20 mg de rosuvastatina diária. Efectuaram-se consultas de seguimento às 13 semanas, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60 meses após o início do estudo; nestas verificava-se a existência de sintomas de TEV e o início de terapêuticas concomitantes. A definição de caso exigia: a ocorrência de TEV (confirmada por *ecoDoppler* venoso, angiograma ou cintigrafia ventilação/perfusão), o início de anticoagulação ou a morte por TEP. Os tromboembolismos eram considerados provocados se surgissem durante ou após cirurgia/ trauma/ hospitalização ou num doente com neoplasia.

Dos 17.802 participantes, 32% tinham idade  $\geq$  70 anos, 38,2% eram do sexo feminino e 25,2% eram negros ou hispânicos. As características dos participantes dos dois grupos eram semelhantes e 37,6% apresenta-



vam um Índice de Massa Corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. A média do perímetro abdominal era de 100 cm nos homens e de 95 cm nas mulheres, 41,7% dos doentes apresentavam síndrome metabólico e o valor de PCR era  $\geq 5$  em 41,3% dos indivíduos. Estavam medicados com anticoagulantes, na altura da aleatorização, 1,4% e 1,2% dos doentes no grupo da rosuvastatina e do placebo, respectivamente. Os dados foram analisados de acordo com a «intenção para tratar» e o cálculo do NNT (*number needed to treat*). Foram contabilizados 94 casos de TEV, 34 no grupo rosuvastatina e 60 no grupo placebo, o que corresponde a uma taxa para TEV de 0,18 e de 0,32 eventos por 100 pessoas/ano de seguimento, no grupo rosuvastatina e placebo, respectivamente [*hazard ratio* (HR) de 0,57 para o grupo da estatina, Intervalo de confiança (IC) 95%: 0,37-0,86;  $p=0,007$ ; NNT=71]. Foram considerados provocados 44 dos eventos; no grupo rosuvastatina, a redução observada foi semelhante nos provocados e nos não provocados (HR=0,52, IC 95%: 0,28-0,96;  $p=0,09$  *versus* HR=0,61, IC 95%: 0,35-1,09;  $p=0,03$ ).

No grupo rosuvastatina e no grupo placebo, 50% e 37% dos casos corresponderam a TEP, respectivamente, não sendo estas diferenças estatisticamente significativas.

Foram constituídos subgrupos de análise estatística tendo sido concluído que nenhuma das características

de base considerada alterava, significativamente, a relação da rosuvastatina com a redução do TEV ( $P > 0,10$  para cada interação). Apresentaram uma maior taxa de TEV as pessoas com idade  $\geq 70$  anos, as que tinham IMC  $\geq 30$  e aquelas com perímetro abdominal acima do limite máximo preconizado. A redução do risco estimada para estes grupos foi semelhante às anteriormente obtidas mas os intervalos de confiança foram alargados e os resultados não foram estatisticamente significativos para algumas variáveis comparadas. Relativamente ao perfil lipídico, as taxas de TEV foram similares, independentemente dos valores de LDL, HDL e triglicéridos, em ambos os grupos.

Os autores constataram que os 20 mg de rosuvastatina diária parecem associar-se a uma diminuição significativa de TEV. O efeito terapêutico foi mais evidente na prevenção da trombose venosa profunda relativamente ao tromboembolismo pulmonar. As pessoas que mais beneficiaram desta redução foram os mais idosos e aqueles com IMC  $\geq 30$ . Este estudo apresenta como limitações o facto de ter sido aplicado apenas em indivíduos saudáveis e de ter um tempo de seguimento limitado. Por outro lado, foram considerados apenas os casos de TEV sintomático e como os TEV assintomáticos são frequentes, o risco absoluto deste estudo pode ser subvalorizado.

### Comentário

O estudo permite concluir que a utilização de 20 mg de rosuvastatina, em indivíduos aparentemente saudáveis, conduz à diminuição do risco de TEV. (LOE=1 b) No entanto, esta redução refere-se primordialmente à TVP e não ao TEP, entidade de difícil diagnóstico e com uma elevada taxa de mortalidade, e a uma população sem comorbilidade cardiovascular conhecida. A utilização de rosuvastatina,

mesmo em grupos restritos como os idosos e indivíduos com IMC  $\geq 30$ , só poderia ser considerada após validação dos resultados obtidos. Seria necessário um benefício claro e inequívoco na redução do risco, numa população com patologia prévia, para justificar e suplantiar o custo inerente a este fármaco.

Carla Marques  
USF do Feijó  
ACES de Almada