

Editor: Miguel Gus

## Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. The JUPITER Study Group. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.

Comentários: Felipe Homem Valle<sup>1</sup>, Jeruza Lavanholi Neyeloff<sup>1</sup>, Miguel Gus<sup>1</sup>

### RESUMO

Cinquenta por cento dos infartos agudos do miocárdio e dos acidentes vasculares cerebrais ocorrem em indivíduos de baixo ou médio risco cardiovascular estimado a partir dos clássicos fatores. Portanto, faz-se necessária a identificação de outros fatores modificáveis de risco cardiovascular. Estudos observacionais descrevem que medidas elevadas de proteína C-reativa ultrasensível (PCR), um conhecido marcador inflamatório, são preditoras de eventos cardiovasculares<sup>1</sup>.

A prevenção de eventos cardiovasculares em indivíduos vasculopatas, dislipidêmicos ou diabéticos contempla o uso de estatinas com o objetivo de diminuir os níveis de LDL-colesterol. Efeito pleiotrópico anti-inflamatório desse grupo de fármacos tem sido descrito em estudos prévios que mostraram a sua capacidade de reduzir os níveis séricos de PCR<sup>2</sup>. A terapêutica com estatinas, por meio da redução dos níveis de tal marcador inflamatório, pode ser útil na prevenção primária de desfechos.

O presente estudo tem por objetivo avaliar os benefícios da terapia com rosuvastatina em indivíduos aparentemente saudáveis e com níveis elevados de PCR, na prevenção primária de eventos cardiovasculares. Para isso, foi realizado ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico, conduzido em 1.315 centros de 26 países diferentes. Os critérios de inclusão para participação incluíam idade superior a 50 anos para homens e 60 anos para mulheres, nível sérico de LDL-colesterol inferior a 130 mg/dL, nível sérico de PCR superior a 2 mg/dL e ausência de história prévia de doença cardiovascular. Os indivíduos selecionados para participar do estudo foram submetidos a período de quatro semanas de *run-in*, durante o qual receberam placebo, objetivando avaliar

adesão à intervenção dos potenciais participantes. Após esse período, 17.802 pessoas foram randomizadas a receber 20 mg diários de rosuvastatina ou placebo.

O desfecho primário do estudo foi ocorrência de um primeiro evento cardiovascular maior, definido como infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular encefálico não fatal, hospitalização por angina instável, realização de procedimento de revascularização arterial ou morte decorrente de causa cardiovascular. Os desfechos secundários foram definidos com a análise individual dos componentes do desfecho primário. Após período médio de 1,9 ano de seguimento, houve redução de 44% (RR 0,56; IC 95%, 0,46-0,69;  $p < 0,000001$ ) para o desenvolvimento do desfecho primário do estudo no grupo tratado com rosuvastatina em relação ao grupo que recebeu placebo. A partir desse resultado, foi possível estimar que, para prevenção de um evento do desfecho primário, seria necessário que 95 pessoas fossem tratadas por dois anos com 20 mg/dia de rosuvastatina.

Após um ano de seguimento, houve diminuição significativa de 50%, 37% e 17% dos níveis de LDL-colesterol, PCR e triglicérides, respectivamente, no grupo que recebeu a medicação.

### COMENTÁRIOS

Este ensaio clínico randomizado indica que a identificação do estado inflamatório por meio da dosagem de PCR ultrasensível de indivíduos aparentemente saudáveis e com níveis de LDL-colesterol normais é capaz de determinar uma conduta de prevenção de eventos cardiovasculares. Tal resultado propõe que a dosagem desse marcador de risco deva fazer parte da avaliação do perfil de risco cardiovascular.

Deve-se, no entanto, considerar o fato de os indivíduos com níveis normais de PCR não terem sido incluídos nesse estudo, existindo, portanto, a possibilidade de o mecanismo responsável pela redução de eventos cardiovasculares não ter sido o efeito anti-inflamatório da medicação.

Considerando-se o custo atual de tal intervenção e o benefício absoluto de magnitude clínica discreta, seriam ainda necessários estudos de custo-benefício para melhor orientar a dosagem rotineira de PCR e o uso de rosuvastatina em indi-

víduos saudáveis, com LDL-colesterol abaixo de 130 mg/dL e PCR acima de 2 mg/dL.

### LEITURA RECOMENDADA

1. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
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(3):230-5.