

Rosuvastatina para prevenção de eventos cardiovasculares em homens e mulheres com Proteína-C-reativa elevada

(JUPITER TRIAL)

Leonardo Vieira da Rosa

Médico Plantonista da UCO-HSL

Editor da Cardiologia do MedicinaNET

Contexto Clínico

Terapia com estatina é fortemente recomendada na prevenção de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Acidente Vascular Encefálico (AVC) e morte cardiovascular para pacientes com doença vascular estabelecida, diabetes, e dislipidemia.^{1,2} Entretanto, metade de todos eventos cardiovasculares (IAM e AVC), ocorrem em homens e mulheres aparentemente hígidos, com níveis de colesterol LDL abaixo do limiar para tratamento recomendado.

A Proteína-C-Reativa (PCR) é um biomarcador independente que prediz eventos vasculares futuros, melhora a classificação global de risco, independente dos níveis de colesterol LDL.^{3,9} Alguns trabalhos têm demonstrado diminuição da PCR com uso da terapêutica com estatinas.^{10, 11}

O presente estudo (JUPITER) investigou o uso de rosuvastatina, 20 mg/dl por dia, comparando com placebo, em pacientes com níveis de LDL < 130 mg/dl, PCR > 2mg/l e assintomáticos para eventos cardiovasculares.

O Estudo

Foi um Trial randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico conduzido em 1315 instituições em 26 países. O Trial foi financiado pela Astra-Zeneca – indústria farmacêutica.

Foram randomizados 17.802 pacientes hígidos com LDL <130mg/dl e PCR >2mg/L para receber rosuvastatina 20mg/d ou placebo. O end-point primário combinado foi IAM, AVC, revascularização arterial, hospitalização por angina instável, ou qualquer morte de causa cardiovascular.

Critérios de Exclusão

- prévio ou corrente uso de hipolipemiante;
- história de Câncer;
- uso de terapia hormonal;
- hipotireoidismo;
- disfunção hepática;
- uso de álcool;
- diabetes;
- evidência de doença reumatológica;
- HAS não controlada;
- uso de imunossupressor.
- disfunção renal (Cr>2mg/dl)

Resultados

O Trial foi terminado precocemente após uma média de acompanhamento de 1,9 anos (máximo - 5 anos). A rosuvastatina reduziu os níveis de LDL em 50% e PCR em 37%. As Taxas de end-point primário foram 0,77 e 1,36/100 pessoas-ano de acompanhamento com a rosuvastatina e placebo, respectivamente (razão de chances para rosuvastatina), 0,56%; IC 95%, 0,46 -0,69 P <0,000001, com correspondente taxas de 0,17 – 0,37 para IAM (RC -0,46), 0,18 -0,34 para AVC (RC-0,52), 0,41-0,7 para revascularização ou angina instável (RC -0,53), 0,45 -0,85 para end-point combinado de IAM, AVC ou morte cardiovascular (RC -0,53). O grupo rosuvastatina não apresentou aumento significativo de miopatia ou câncer, porém alta incidência de diabetes.

End Point	Rosuvastatina (N = 8901)		Placebo (N = 8901)		Hazard Ratio (95% CI)	Valor P
	Nº de Pacientes	Taxa por 100 pessoas-ano	Nº de Pacientes	Taxa por 100 pessoas-ano		
End point primário	142	0,77	251	1,36	0.56 (0.46–0.69)	<0.00001
IAM não fatal	22	0,12	62	0,33	0.35 (0.22–0.58)	<0.00001
Qualquer IAM	31	0,17	68	0,37	0.46 (0.30–0.70)	0.0002
AVC não fatal	30	0,16	58	0,31	0.52 (0.33–0.80)	0.003
Qualquer AVC	33	0,18	64	0,34	0.52 (0.34–0.79)	0.002
Revascularização Arterial	71	0,38	131	0,71	0.54 (0.41–0.72)	<0.0001
Hospitalização por angina instável	16	0,09	27	0,14	0.59 (0.32–1.10)	0.09
Revascularização Arterial ou hospitalização por angina instável	76	0,41	143	0,77	0.53 (0.40–0.70)	<0.00001
IAM, AVC, ou confirmada morte de causa cardiovascular	83	0,45	157	0,85	0.53 (0.40–0.69)	<0.00001
Morte por qualquer causa	190	0,96	235	1,19	0.81 (0.67–0.98)	0.03

Aplicação para Prática Clínica

Rosuvastatina de maneira significativa reduziu a incidência de morte por qualquer causa. Esses efeitos foram consistentes em todos subgrupos analisados, incluindo aqueles com score de Framingham menor que 10% , aqueles com LDL < 100mg/dl e pacientes com PCR > 2mg/dl mesmo sem nenhum

outro fator de risco identificado. Provavelmente, os resultados desse Trial determinará mudanças nas diretrizes para tratamento com estatinas de pacientes que apresentem PCR elevado, mesmo sem fatores de risco coronarianos e com níveis de LDL dito normais. Estudos de custo-efetividade precisam ser feitos antes que essa nova abordagem seja aplicada na prática clínica.

Referências

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39. [Erratum, *Circulation* 2004;110:763.]
2. De Backer G, Ambosioni E, Borch-Johnson K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
3. 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. [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:356.]
4. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
5. 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;347:1557-65.
6. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
7. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
8. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187: 415-22.
9. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109: 837-42.
10. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100: 230-5.
11. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
12. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. 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.