

## USO DA PROTEÍNA C REATIVA NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE: ENTRE JUPITER E MARTE

Não há dúvida que a redução do colesterol com estatinas reduz a morbi-mortalidade por doença cardiovascular em indivíduos sem manifestação prévia de aterosclerose<sup>1,2</sup>. Contudo, o benefício real e o custo-efetividade desses tratamentos dependerá do risco absoluto de desfechos cardiovasculares. As diretrizes atuais recomendam o cálculo do risco cardiovascular em 10 anos baseado na idade, valores de colesterol total, HDL-colesterol, pressão arterial e presença ou não do tabagismo para guiar o início e a intensidade da terapia com estatinas em pacientes de prevenção primária<sup>3</sup>. Entretanto, existem evidências de que muitos pacientes que irão apresentar evento clínico deixarão de ser tratados por serem classificados como de baixo-risco cardiovascular<sup>4</sup>. Trata-se do chamado “hiato da detecção”, este hiato ocorre principalmente em indivíduos mais jovens e em mulheres. Diversas ferramentas têm sido utilizadas para aprimorar a estratificação de risco cardiovascular dos pacientes, desde a pesquisa de aterosclerose subclínica com exames de imagem<sup>5</sup>, até o uso de biomarcadores laboratoriais, como a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR)<sup>6</sup> entre outros.

A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda produzida principalmente pelos hepatócitos. Faz parte da família das pentraxinas<sup>6</sup>. Existem numerosas evidências de sua participação na aterogênese tais como: aumento da expressão de VCAM, ICAM-1, E-selectina, MCP-1, aumento na migração de células musculares lisas, promove disfunção endotelial *in vivo*, entre outros<sup>6</sup>. Vários estudos clínicos demonstraram seu papel como marcador de risco cardiovascular, entre eles destacamos: Physicians Health Study (PHS), Women’s Health Study (WHS), Honolulu Heart Study, Nurses Health Study, MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) e Cardiovascular Health Study<sup>7</sup>. Diante dessas evidências, a PCR foi incorporada na IV Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose como fator agravante de risco, ou seja, quando elevada, teria poder suficiente para elevar o risco cardiovascular e alterar metas de tratamento<sup>3</sup>. Ridker et al. propuseram a incorporação da PCR a um escore clínico (Reynolds Risk Score), como forma de otimizar a estratificação de risco cardiovascular<sup>8</sup>. Contudo, estudos recentes utilizando novos métodos estatísticos para testar o poder incremental ou não de biomarcadores aos tradicionais fatores de risco têm colocado em dúvida a utilidade da PCR como marcadora de risco<sup>9,10</sup>. Atualmente, sabe-se que a determinação de medidas clássicas de associação como os “odds ratios” ou “hazard ratios” não são suficientes para avaliar o real papel preditivo de um biomarcador frente ao conjunto total de fatores de risco para a aterosclerose<sup>11</sup>. Lloyd-Jones et al.<sup>9</sup> analisaram o valor que a PCR agregaria aos fatores de risco tradicionais em grandes estudos clínicos, por meio da estatística C e do cálculo da área sob a curva ROC (Receiver Operating Curve) para modelos com fatores de risco tradicionais antes e após o acréscimo da PCR: WHS 0,81 versus 0,81; Rotterdam Study 0,746 versus 0,748; MONICA 0,735 versus 0,750; Reykjavik Cohort 0,645 versus 0,65; Framingham Offspring Study 0,74 versus 0,74; Framingham

Heart Study 0,80 versus 0,80; Cardiovascular Health Study 0,73 versus 0,72. Os autores concluíram que a determinação da PCR não altera a área sob a curva, ou seja, não acrescenta poder discriminativo aos fatores de risco clássicos e, portanto, ainda não existiriam evidências consistentes para incorporar seu uso de forma rotineira<sup>9</sup>. Mais recentemente, um estudo de corte suéco, com 5.067 participantes sem eventos cardiovasculares prévios, avaliou o papel de seis biomarcadores, entre eles a PCR, na estratificação de risco cardiovascular<sup>10</sup>. A mediana de seguimento foi de 12,8 anos, e durante o seguimento ocorreram 418 eventos cardiovasculares e 230 eventos coronários. A PCR não acrescentou poder discriminativo aos fatores de risco tradicionais quando analisada individualmente para eventos cardiovasculares (acrécimo na estatística C de 0,003,  $p=0,14$ ) e pouco acrescentou quando analisada em conjunto com o N-BNP (peptídeo natriurético cerebral, acréscimo na estatística C de 0,007,  $p=0,04$ )<sup>10</sup>. O estudo também concluiu que os biomarcadores poderiam agregar discreto valor na reclassificação de pacientes de risco intermediário, porém isso em virtude principalmente de reclassificar para um estrato de risco inferior<sup>10</sup>, fato que não mudaria a prática clínica, pois não deixaríamos de tratar os fatores de risco presentes. Os estudos de Lloyd-Jones et al. e Melander et al.<sup>9,10</sup> colocam em cheque os biomarcadores e desencadeiam um grande debate dentro da cardiologia preventiva, devemos usar ou não a PCR para avaliação do risco cardiovascular?

Diversos estudos demonstram que as estatinas além de diminuir o LDL-colesterol (LDL-C) podem também reduzir a PCR, o que apontaria para um efeito antiinflamatório desta classe de medicamentos. A pergunta natural que surge nesse momento seria: qual a implicância clínica disso? O estudo PROVE-IT TIMI-22 avaliou os efeitos de um regime intensivo (atorvastatina 80mg/dia) versus moderado (pravastatina 40mg/dia) de redução do colesterol em pacientes após sofrerem um evento isquêmico coronário agudo. Além de demonstrar o benefício do regime intensivo em reduzir de forma mais significativa os eventos cardiovasculares (RR= -16%, NNT= 25), o estudo também mostrou que os pacientes que atingiram LDL-C < 70mg/dL e PCR < 2mg/L, foram o subgrupo que apresentou maior redução de eventos, mesmo comparado aos indivíduos que atingiram apenas uma dessas metas<sup>12</sup>. O estudo A to Z demonstrou achado semelhante também em pacientes com síndrome coronária aguda testando doses altas e baixas de sinvastatina<sup>13</sup>. No estudo REVERSAL, que avaliou progressão de placa aterosclerótica com ultrassom intra-vascular em regime intensivo e moderado de redução de colesterol, demonstrou que os indivíduos que permaneceram abaixo da mediana de LDL-C e PCR apresentaram menor progressão de placa<sup>14</sup>. Começaram a surgir hipóteses a respeito da dupla meta terapêutica a ser atingida concomitantemente: redução do colesterol e redução do processo inflamatório. O estudo JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin) foi elaborado com o objetivo de testar a hipótese de que pacientes com LDL-C não elevado (< 130mg/dL), porém com PCR elevada (> 2mg/L) poderiam se beneficiar do tratamento com uma potente estatina (rosuvastatina 20mg/dia)<sup>15</sup>.

O estudo JUPITER incluiu pacientes de prevenção primária, homens com idade maior ou igual a 50 anos, mulheres com idade igual ou maior a 60 anos, todos com LDL-C abaixo de 130mg/dL (mediana 108 mg/dL) e PCR acima de 2 mg/L (mediana 4,25 mg/L)<sup>15</sup>. O desfecho primário foi composto de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), revascularização arterial, hospitalização por angina instável ou morte de causa cardiovascular. Foram randomizados 17.802 pacientes para rosuvastatina 20mg/dia ou placebo. O estudo foi interrompido com uma mediana de seguimento de 1,9 anos (máximo de 5,0). A rosuvastatina reduziu o LDL-c em 50% e a PCR em 37%. O desfecho primário foi de 0,77 e 1,36 por 100 pessoas/ano de seguimento, respectivamente para rosuvastatina e placebo ("hazard ratio" para rosuvastatina de 0,56; IC 95% 0,46-0,69,  $p < 0,00001$ ). Também houve redução de morte por qualquer causa a favor da rosuvastatina (hazard ratio 0,80; IC95% 0,67-0,97;  $p = 0,02$ )<sup>15</sup>.

Uma análise prospectiva do JUPITER também revelou que houve maior redução de eventos vasculares nos pacientes que atingiram LDL-c  $< 70$ mg/dL e PCR  $< 2$ mg/L, comparado aos indivíduos que atingiram uma ou nenhuma dessas metas<sup>16</sup>. Os resultados do PROVE-IT e do JUPITER desencadearam outro grande debate, devemos monitorizar ou não os valores da PCR para avaliar a eficácia do tratamento como fazemos com o colesterol? Devemos ter uma dupla meta, LDL-C e PCR para aperfeiçoar a prevenção? Além de ser usada para a avaliação do risco a PCR também deveria ser utilizada para monitorar o tratamento? Essa questão é assunto de calorosos debates na cardiologia. Apesar de acreditarmos fortemente na teoria inflamatória da aterosclerose, a nosso ver estamos muito longe de termos uma dupla meta de tratamento incorporada nas diretrizes. Como as estatinas além de baixar as concentrações de PCR também reduzem o colesterol, aliás esses medicamentos foram criados e aprovados para isso, fica difícil, por mais que se usem métodos estatísticos complexos, separar os efeitos isolados da queda do colesterol e da PCR sobre os desfechos clínicos<sup>16</sup>. Dessa forma, não é possível comprovar o benefício isolado da supressão da inflamação causado por esses medicamentos. Para resolver essa charada, necessitamos de estudos que avaliem medicamentos que reduzam somente o processo inflamatório sem modificar os lípides e estamos muito longe disso ainda.

Em nossa opinião, a consequência imediata do estudo JUPITER será a modificação das metas do LDL-C para pacientes de risco médio (risco  $> 10\%$  em 10 anos) para pelo menos  $< 100$  mg/dL ou  $< 70$  mg/dL. Contudo, apesar de ser um estudo multicêntrico de grande impacto, o JUPITER também gera algumas reflexões ainda sem respostas. A não inclusão de pacientes com PCR  $< 2$ mg/L deixa dúvida realmente se a PCR por si mesma indica um grupo de indivíduos que se beneficiaria do uso de estatinas. Se quissemos realmente testar a PCR como ferramenta para indicar o uso das estatinas, os autores do JUPITER deveriam ter incluído um grupo com PCR  $< 2,0$  mg/L randomizado ou não para estatinas. Devemos lembrar que uma redução de 53 mg/dL no LDL-c como encontrada nesse estudo, poderia reduzir o risco cardiovascular, independentemente dos valores basais de LDL-C, em mais de 25% de acordo com a metanálise do CTT<sup>1</sup>.

Metade dos pacientes envolvidos no JUPITER ( $n = 8.895$ ) não era de baixo risco e, portanto, apresentavam escore de Framingham acima de 10%, ou seja, seria uma população em que o benefício do uso de estatina já seria esperado mesmo com LDL-c mediano de 108 mg/dL<sup>15</sup>. O tempo de seguimento do estudo foi curto (mediana de 1,9 anos), o que impede conclusões a respeito de tempo mais prolongado do uso de estatinas nesta população. Se bem que para essa crítica há um forte atenuante, quanto mais tempo baixamos o colesterol com estatinas maior o impacto do benefício atingido<sup>1</sup>!

Outra questão levantada é qual seria o impacto do estudo JUPITER em termos de saúde pública? Será que devemos realmente tratar com estatina todos os pacientes com os critérios de inclusão do JUPITER? Qual o custo-benefício disso? Quantos indivíduos no Brasil se encaixariam neste perfil? Não temos resposta para isso, mas uma estimativa dos EUA calcula que 6,5 milhões de norte-americanos seriam potenciais candidatos a tratamento com estatina após o estudo JUPITER<sup>17</sup>. Devemos considerar que fatores de risco como obesidade e tabagismo também aumentam a PCR e que a modificação do estilo de vida deve ser sempre estimulada nestes pacientes. Até o momento acreditamos que o tratamento dos pacientes ainda deve ser feito à luz das diretrizes atuais, baseado principalmente no risco cardiovascular, lembrando que quanto maior o risco, maior o benefício do tratamento com estatinas. Certamente, indivíduos de maior risco devem ser tratados de forma mais intensiva em relação ao LDL-C e o JUPITER comprova os dados de estudos anteriores<sup>1,2</sup>. Finalmente, a nosso ver, o uso da PCR na prática clínica certamente dependerá de futuros estudos clínicos mais bem elaborados, contudo, no momento, seu uso parece depender dos caprichos de dois deuses do Olimpo: das benesses de Júpiter, o pai de todos os deuses e, devido a todo o debate existente, de seu filho Marte, o deus da guerra.

MARCIO H. MINAME<sup>1</sup>  
RAUL D. SANTOS<sup>2\*</sup>

1. Médico, Pós-Graduando da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP, São Paulo, SP

2. Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP; Diretor da Unidade Clínica de Lipídes Instituto do Coração - InCor - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP

#### \*Correspondência

Unidade Clínica de Lipídes InCor-HCFMUSP  
Av. Dr. Eneas C Aguiar, nº 44 - 2º andar - Sala 4 - Bloco 2  
São Paulo - SP  
Cep: 05403-900  
E-mail: raul.santos@incor.usp.br

#### Referências

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.

2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
3. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):2-19.
4. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the national cholesterol education panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1475-9.
5. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2008;205(2):349-56.
6. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem*. 2009;55(2):229-38.
7. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2129-38.
8. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.
9. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2006;145:35-42.
10. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302:49-57.
11. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisinger W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic or screening marker. *Am J Epidemiol*. 2004;159:882-90.
12. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80mg and pravastatin 40mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70mg/dL and C-reactive protein <2mg/L. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1644-8.
13. DA Morrow, de Lemos JA, Sabatine MS, Wiviott SD, Blazing MA, Shui A, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation*. 2006;114:281-8.
14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. 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;373:1175-82.
17. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the U.S. Implications of the JUPITER (Justification for the use of statins in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:931-5.