

Simone Nascimento dos Santos

Efeito da dose da Sinvastatina na Inflamação e Função
Endotelial durante o Infarto Agudo do Miocárdio com
Supradesnivelamento do Segmento ST

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília para
obtenção do Título de Mestre.

Brasília

2010

Simone Nascimento dos Santos

Efeito da dose da Sinvastatina na Inflamação e Função
Endotelial durante o Infarto Agudo do Miocárdio com
Supradesnivelamento do Segmento ST

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília para
obtenção do Título de Mestre.

Brasília

2010

Dedicatória

Ao meu marido **Luiz**, meu amor e
minha luz nas horas difíceis.

Aos meus pais **Silvério e Luiza** e
meu irmão **Marcus Vinícius**, meus
incentivadores por toda a vida.

Aos meus filhos, **Henrique e Maria
Eduarda**, meus anjos.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Andrei Carvalho Spósito**, meu mentor e amigo, por ter me orientado nesse difícil caminho da pesquisa clínica com dedicação e paciência.

Aos **Doutores Wladimir Magalhães e Geniberto Paiva Campos e ao Sr. Alcides Bolghes**, pelo apoio incondicional à pesquisa clínica dentro da Clínica Biocórdios.

Aos meus primeiros mestres na Imagem Cardio-Vascular, **Dr. Jorge Assef e Dr. Sergio Pontes Filho**, que me abriram as portas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em São Paulo.

Ao **Doutor José Carlos Quináglia e Silva**, pela amizade, gentileza e apoio desde o início dessa jornada.

Aos alunos, grandes pesquisadores, que trabalham incansavelmente na Coorte Brasília, **Tiago, Augusto, Antônio, Daniel, Ana Laura, André Ono, Riobaldo, Luiz Sérgio, Luiza, Natalie, Bruno, Uelver, Alison, Alexandre, André Japiassú, Guilherme, Juliana, Fernando, Filipe e Marco**.

A minha secretária, assistente e amiga **Isiana Martins** por ter me ajudado, com muita dedicação e boa vontade com os pacientes.

Aos **pacientes** que são a parte principal e o porque desta pesquisa.

Índice remissivo

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

I. INTRODUÇÃO	14
1. Epidemiologia e patogênese da Doença Arterial Coronária	14
2. Modulação da inflamação na fase aguda do IAM	15
3. Consequências da resposta inflamatória: remodelamento ventricular e vascular.....	18
4. Implicações da ativação da resposta inflamatória na incidência de eventos	20
5. Função endotelial e disfunção endotelial	21
6. Consequências clínicas potenciais da disfunção endotelial após o IAM.....	23
7. Estatinas como modulador da resposta inflamatória e atenuador da disfunção endotelial.....	24
8. Benefício do uso precoce de estatinas na fase aguda das SCA	27
9. Justificativa do estudo: A utilização precoce de estatinas na fase aguda previne a disfunção endotelial após o IAM? Existe efeito dose-resposta no tratamento com estatinas na fase aguda do IAM?	28
II. OBJETIVOS	30
III. METODOLOGIA DO ESTUDO	31
1. Material e Métodos	31
a. Casuística	31
b. Delineamento do estudo	31
c. Análises bioquímicas.....	33
d. Avaliação da Função Endotelial pelo Teste de Reatividade da Artéria Braquial	33
2. Métodos Estatísticos	36

3. Fontes de Financiamento	37
IV. RESULTADOS	38
1. Características basais	38
2. Efeito da dose de sinvastatina na variação dos níveis de colesterol.	40
3. Efeito da dose de sinvastatina na resposta inflamatória	40
4. Efeito da dose do tratamento com sinvastatina na função endotelial	43
5. Associação entre a variação da atividade inflamatória e a vasodilatação fluxo mediada.....	44
V. DISCUSSÃO	46
1. Resposta inflamatória após o IAM	46
2. Efeito da dose de estatina na resposta inflamatória após o IAM	47
3. Efeito da dose de estatina na função endotelial após o IAM	49
4. Associação da PCR com a dilatação fluxo-mediada	51
VI. LIMITAÇÕES	52
VII. CONCLUSÕES	53
VIII. REFERÊNCIAS	54

Lista de abreviaturas

Acidente vascular cerebral (AVC)

Acute coronary syndrome (ACS)

Acute myocardial Infarction (AMI)

Aminoácido assimétrico dimetil-arginina (ADMA)

Antígeno-1 associado a função leucocítica (LFA-1)

Ativador de plasminogênio tecidual (TPa)

Cholesterol And Recurrent Events (CARE)

C-reactive protein (CRP)

Creatina fosfoquinase MB (CKMB)

Dilatação fluxo-mediada (DFM)

Dilatação nitrato-mediada (DNM)

Disease (FRISC-II)

Doença arterial coronária (DAC)

Espécies reativas de oxigênio (ROS)

Fator de Necrose de Tumor - alfa (TNF- α)

Fator nuclear κ B (NF- κ B)

Fator Transformador de Crescimento- β 1 (TGF- β 1)

Flow-mediated dilatation (FMD)

Framingham and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery

IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)

IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST)

Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

Inibidor-1 do ativador de plasminogênio (PAI-1)

Interleucina-1 (IL-1)

Interleucina-1 β (IL-1 β)

Interleucina-6 (IL-6)

Interleucina-8 (IL-8)

Moléculas de Adesão Intercelular (ICAM-1)

Nitrate-mediated dilation (NMD)

Óxido nítrico (NO)

Óxido nítrico sintetase (NOS)

Pico da PCR (pico PCR)

Proteína C-reativa (PCR)

Proteína Quimiotática de Monócitos (MCP-1)

Ressonância nuclear magnética (RNM)

Síndrome Coronariana Aguda (SCA)

Triglicerídeos (TGD)

Variação entre o pico da PCR e a PCR no sétimo dia (delta PCR)

Lista de figuras

Figura 1 - Delineamento do estudo	32
Figura 2 - Pesquisa da reatividade braquial. Imagem ultrassonográfica da artéria braquial em repouso (A), e 1 minuto após a hiperemia induzida com pressão no antebraço (B).....	35
Figura 3 - Cinética diária das alterações de PCR, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar	43
Figura 4 - Efeito da dose de sinvastatina na dilatação fluxo-mediada e nitrato-mediada.....	44
Figura 5 - Correlações entre PCR e dilatação fluxo-mediada: correlação entre o pico de PCR e a dilatação fluxo-mediada (A); correlação entre a variação entre pico de PCR e a PCR no sétimo dia (delta PCR) e a dilatação fluxo-mediada (B); correlação entre o log pico PCR e a dilatação fluxo-mediada (C); correlação entre o log delta PCR e a dilatação fluxo-mediada (D).....	45

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características basais	39
Tabela 2 - Dosagens de PCR, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar	42

RESUMO

Fundamentos: O benefício do uso de estatinas em pacientes que sofreram eventos coronarianos já foi extensamente provado. Em contraste, não está comprovado se esse benefício pode ser maximizado pela prescrição precoce das estatinas, na fase aguda da síndrome coronariana (SCA). O arrazoado para tal efeito precoce está na capacidade destes fármacos em reduzir a inflamação e melhorar a função endotelial, dentre outros mecanismos. Durante a SCA, observa-se exacerbação da inflamação sistêmica e, conseqüentemente, elevação do nível plasmático da proteína C-reativa (PCR), um reagente de fase aguda preditor de mortalidade cardiovascular. Como resposta à inflamação sistêmica, a disfunção endotelial coronariana e sistêmica parece acompanhar todas as formas de SCA. As estatinas têm demonstrado efeito na atenuação da atividade inflamatória e na melhora da função endotelial em pacientes com doença coronariana estável. Torna-se, portanto, plausível que a administração de estatina, prescrita na fase aguda da SCA, possa influenciar a resposta inflamatória e a função endotelial sistêmicas e, com esses efeitos, atuar benéficamente na evolução pós evento. **Objetivos:** (1) testar a hipótese de que a estatina, prescrita precocemente, influencie de forma dose-dependente a resposta inflamatória da fase aguda do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM); (2) testar a hipótese de que a dose de estatina, prescrita precocemente, atenua a disfunção endotelial tardia, avaliada 30 dias após o IAM. **Material, Métodos e Casuística:** 86 pacientes consecutivos, admitidos com menos de 24 horas do início dos sintomas de IAM com elevação do segmento ST e evidências de necrose miocárdica, foram alocados para não receber sinvastatina ou receber sinvastatina 20, 40 ou 80 mg/dia nos primeiros sete dias após IAM. Os pacientes foram assim divididos em 4 grupos separadamente: sem sinvastatina (SS), 20mg/dia de sinvastatina (S20), 40mg/dia (S40) e 80mg/dia (S80). Após este período, todos receberam sinvastatina 20mg/dia por mais três semanas e foram submetidos a avaliação da função endotelial, sendo medidas dilatação fluxo-mediada (DFM) e dilatação nitrato-mediada (DNM) da artéria braquial, através do teste de reatividade braquial. Foram realizadas dosagens de PCR nos sete primeiros dias e no trigésimo dia do IAM. **Resultados:** (1) Os níveis de PCR na admissão não foram diferentes entre os grupos (SS 1.2 (0.6-1.4)mg/dl, S20 1.1 (0.5-1.9)mg/dl, S40 1.0 (0.4-1.2)mg/dl, S80 1.0 ± (0.2-1.6)mg/dl $p=0,9$). Houve rápido aumento da PCR nas primeiras 24 horas, seguido de um aumento menos acentuado, e com pico entre o quarto e quinto dias após início do IAM. O efeito das diferentes doses de sinvastatina na PCR ficou evidente a partir do segundo dia de tratamento (SS 12.0 (11.0-13.8)mg/dl, S20 7.5 (4.0-9.9)mg/dl, S40 2.4 (1.0-2.8)mg/dl, S80 1.4 (0.6-1.8)mg/dl $p<0,0001$). O teste Friedman para medidas repetidas, comparando as curvas, mostrou que a atenuação da resposta inflamatória foi distinta e proporcional à dose de sinvastatina utilizada ($p<0,0001$). (2) Trinta dias após o IAM, todos os grupos de pacientes tratados com sinvastatina tinham valores maiores de DFM do que os pacientes que não usaram sinvastatina ($p<0,005$). Além disso, a DFM

foi diretamente proporcional à dose de sinvastatina utilizada. A DNM foi maior no S80 do que no S5 ($p < 0,05$). **Conclusões:** (1) na fase aguda do IAM, o tratamento com estatina reduz a resposta inflamatória, expressa pelos níveis de PCR, sendo essa redução dose-dependente; (2) Independente da dose de estatina prescrita na alta hospitalar, o uso de estatina nos primeiros sete dias do IAM, melhora a função endotelial 30 dias após o IAM, expressa pela DFM, sendo essa melhora dose-dependente.

Palavras-chaves: Infarto do miocárdio; Estatina; Inflamação; Função endotelial

Summary

Background: The benefit of using statins in patients who had a prior coronary event has been extensively tested. In contrast, it is not established whether this benefit can be maximized by early prescription of statins during the acute phase of the acute coronary syndrome (ACS). The rationale for this early effect is the ability of these drugs to reduce inflammation and improve endothelial function, among other mechanisms. During the ACS, there is exacerbation of systemic inflammation and, consequently, elevation of plasma levels of C-reactive protein (CRP), an acute phase reactant predictor of cardiovascular mortality. In response to systemic inflammation, systemic and coronary endothelial dysfunction seems to accompany all forms of ACS. Statins have proven effect in alleviating the inflammatory activity and improving endothelial function in patients with stable coronary disease. It is therefore plausible that the administration of statins, prescribed in the acute phase of ACS, could influence the inflammatory response and by this way systemic endothelial function. This hypothesis remains unproved to date. **Objectives:** (1) test the hypothesis that statins, administered in the early hours after acute myocardial Infarction (AMI) symptoms initiation, influence in a dose-dependent manner the systemic inflammatory response; and (2) test the hypothesis that the early administration of statin attenuates endothelial dysfunction lately, 30 days after AMI. **Material, Methods and Patients:** 86 consecutive patients admitted within 24 hours of symptom onset of AMI with ST segment elevation and evidence of myocardial necrosis, were allocated not to receive simvastatin or to receive simvastatin at 20, 40 or 80 mg/day in the first seven days after AMI. Patients were then divided into 4 groups: without simvastatin (SS), 20 mg of simvastatin per day (S20), 40 mg/day (S40) or 80 mg/day (S80). After this period, all patients equally received simvastatin 20 mg/day for additional three weeks and underwent assessment of endothelial function via measuring the flow-mediated dilatation (FMD) and nitrate-mediated dilation (NMD) of brachial artery through the brachial reactivity test. Dosages of plasma CRP was performed in all patients in the first seven days and at the thirty day after AMI. **Results:** (1) CRP levels at admission were not different between groups (SS 1.2 (0.6-1.4)mg/dl, S20 1.1 (0.5-1.9)mg/dl, S40 1.0 (0.4-1.2)mg/dl, S80 1.0 ± (0.2-1.6)mg/dl p=0,9). There was a rapid increase of CRP in the first 24 hours, followed by a less accentuated increase that reaches the peak between the fourth and fifth days after onset of AMI. The effect of different doses of simvastatin on CRP was evident from the second day of treatment (SS 12.0 (11.0-13.8)mg/dl, S20 7.5 (4.0-9.9)mg/dl, S40 2.4 (1.0-2.8)mg/dl, S80 1.4 (0.6-1.8)mg/dl p<0,0001). The Friedman test for repeated measures, comparing the curves showed that the attenuation of the inflammatory response was different and proportional to the dose of simvastatin used (p<0.0001). (2) Thirty days after AMI, all groups of patients treated with simvastatin had higher values of FMD than patients who did not use simvastatin (p<0.005). In addition, the FMD was directly proportional to the dose of simvastatin used. The NMD was higher in S80 than in SS (p<0.05). **Conclusions:** (1) in acute myocardial infarction, statin treatment reduces the

inflammatory response, expressed by CRP levels, in a dose-dependent manner, (2) Regardless of the dose of statin prescribed at discharge, the use of statin in the first seven days of AMI, improves endothelial function 30 days after AMI, expressed by the FMD, and this improvement is dose-dependent.

Keywords: Myocardial infarction; Statin, Inflammation, Endothelial function

I. INTRODUÇÃO

1. Epidemiologia e patogênese da Doença Arterial Coronária

As doenças cardiovasculares contribuem para 30% da mortalidade global e para 10% da carga global de doenças no mundo. Estima-se que exista mundialmente cerca de 200 milhões de pessoas com expressão clínica de doença arterial coronária (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular oclusiva⁽¹⁾. Dentre as manifestações, as síndromes coronarianas agudas (SCA) constituem a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. O infarto agudo do miocárdio (IAM) e a angina instável se tornaram uma preocupação crescente, não apenas pela alta incidência, mas também pelos altos custos financeiros dispensados no tratamento e na incapacitação gerada aos pacientes. A incidência de morte por SCA persiste em franca ascensão em populações de nações em desenvolvimento. De fato, cerca de 80% dos óbitos por SCA ocorrem nesses países⁽²⁾. Entre esses países, até o ano 2040, o Brasil terá chegado ao maior índice de óbitos por SCA do mundo, superando países com maiores índices demográficos como a China e a Índia⁽³⁾.

O reflexo da incidência da SCA sobre a mortalidade cardiovascular é exacerbado pelo aumento de 12 vezes no risco de morte ou recorrência que ocorre no primeiro ano após um evento coronariano agudo. Nesse contexto, além dos fatores de risco tradicionais, evidências sugerem que as respostas neuro-humoral, metabólica e inflamatória na fase aguda da SCA podem igualmente definir a evolução clínica nos primeiros dois anos após evento coronariano agudo. Assim, um rígido controle dos fatores de risco tradicionais e o detalhamento da participação dos distintos aspectos da resposta ao evento coronariano são ambas metas prioritárias. São exemplos a hiperglicemia e a ativação da resposta inflamatória nos primeiros dias após IAM que têm sido relacionadas à mortalidade em curto e médio prazo⁽⁴⁻⁶⁾.

2. Modulação da inflamação na fase aguda do IAM

Já está bem estabelecido que a resposta inflamatória modula a origem, evolução e instabilização de lesões ateroscleróticas. Estudos em modelos animais e *in vitro* mostram que fatores estimulantes da aterogênese como, por exemplo, dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial e hiperglicemia, promovem a expressão de receptores de adesão nas células endoteliais. A expressão desses receptores é essencial à adesão de células inflamatórias e está associado ao aumento da migração e retenção de lipoproteínas ricas em colesterol na parede arterial⁽⁷⁾. A placa aterosclerótica já formada pode se tornar vulnerável a ruptura por dois mecanismos principais: a dissolução da capa fibrosa pela secreção de proteinases pelos macrófagos, como as metaloproteinases e colagenases⁽⁸⁾, e a produção de interferon- γ , que inibe a síntese de colágeno por células musculares lisas da parede arterial⁽⁹⁾. Também já foi demonstrado, por estudos de celularidade, que nas placas ateroscleróticas instáveis há maior predominância de macrófagos e linfócitos, quando comparadas a placas estáveis⁽¹⁰⁾. Recentemente foi demonstrado, por medida intracoronária de ativação neutrofílica em pacientes com SCA, que a inflamação está presente de forma difusa, em todo leito coronário, não apenas limitada à placa aterosclerótica responsável pelo evento coronariano, sugerindo ser sistêmico o fenômeno inflamatório⁽¹¹⁾.

Sabe-se que o IAM *per se* desencadeia uma reação inflamatória local e sistêmica, o que é considerado pré-requisito para o processo de cicatrização e cura^(12,13). A regulação dessa resposta inflamatória é orquestrada por linfócitos, mastócitos e macrófagos através de um conjunto de mediadores como as citocinas e as proteínas de fase aguda como a PCR e o sistema complemento. Após o IAM, a necrose miocárdica resulta em extrusão de fragmentos da membrana mitocondrial, ricos em cardiolipina e proteínas, que induzem a resposta inflamatória mediada pela cascata do complemento, ativando seus componentes mais precoces (C1, C4, C2 e C3)⁽¹⁴⁾. As espécies reativas de oxigênio (ROS) formadas na área de necrose

miocárdica lesam diretamente os miócitos e células vasculares e atuam potencialmente na atração de leucócitos pela indução da cascata de citocinas⁽¹⁵⁾. Mediadores pré-formados derivados de mastócitos iniciam a cascata de citocinas, que em última análise são responsáveis pela indução da Moléculas de Adesão Intercelular (ICAM-1)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

O Fator de Necrose de Tumor - alfa (TNF- α) é uma das citocinas reponsáveis pelo início da resposta inflamatória no IAM. A degranulação dos mastócitos parece estar confinada a área isquêmica e resulta em uma rápida liberação de TNF- α , com síntese de Interleucina-6 (IL-6) nas células mononucleares⁽¹⁷⁾. A reperfusão da área infartada ocorre seguida de uma intensa reação inflamatória. A síntese de Interleucina-8 (IL-8) e a ativação de C5a promove o recrutamento de neutrófilos no miocárdio isquêmico e reperfundido. A infiltração de neutrófilos é regulada por uma sinalização extra-celular envolvendo selectinas e integrinas, que modulam a rotação de leucócitos e sua adesão ao endotélio. A família das selectinas de adesão celular media a captura dos leucócitos da corrente sanguínea, a sua adesão e diapedese nos sítios de lesão tecidual e a inflamação. A L-selectina é expressa na superfície da maioria dos neutrófilos, monócitos, eosinófilos e células T e B. Em contraste, a E-selectina e a P-selectina são expressas nas células endoteliais após a ativação dessas células pelas citocinas, como o TNF- α e Interleucina-1 β (IL-1 β). As selectinas estão, portanto, envolvidas na entrada dos leucócitos nos tecidos^(19,20) e, para a sua firme adesão, as integrinas estão engajadas nesse processo⁽²¹⁾.

A transmigração rápida e seletiva de leucócitos é induzida pelas quimiocinas. A IL-8 é uma quimiocina com papel fundamental na regulação da localização dos neutrófilos no tecido isquêmico⁽²²⁾. Os neutrófilos marginais tem um potente efeito citotóxico através da liberação de enzimas proteolíticas e moléculas de adesão como o ICAM-1, expressas pelos cardiomiócitos⁽²³⁾. A expressão do ICAM-1 é induzida pelas citocinas Interleucina-1 (IL-1), IL-6 e TNF- α ⁽²⁴⁾.

Apesar da lesão que ocorre no miocárdio pela isquemia e reperfusão, existem evidências substanciais sugerindo que a reperfusão reduz o

remodelamento cardíaco aumentando a sobrevida do paciente. Este efeito pode estar em parte relacionado à persistência do estímulo e sua repercussão sobre a magnitude da resposta inflamatória^(25,26).

Nas primeiras horas após o infarto, o recrutamento de monócitos é atribuído às ações do C5a e do Fator Transformador de Crescimento- β 1 (TGF- β 1), e da Proteína Quimiotática de Monócitos (MCP-1) rapidamente produzidos no miocárdio infartado. Após a migração de monócitos para o tecido miocárdico, esses se tornam macrófagos ativos, capazes de produzir uma variedade de substâncias inflamatórias, citocinas e fatores de crescimento⁽²⁷⁾. Essas substâncias são necessárias no processo de proliferação de fibroblastos e neovascularização, levando ao reparo do dano tecidual e a formação de cicatriz. Torna-se crucial nesse mecanismo o papel regulatório dos macrófagos no metabolismo da matrix extracelular, através da síntese de metaloproteinases e seus inibidores⁽²⁸⁾.

No IAM, a ativação das citocinas, em particular a IL-6, estimula o fígado a produzir a proteína C-reativa (PCR), que pode ser facilmente medida no sangue e usada para quantificar a resposta inflamatória sistêmica inata. A PCR se liga às células miocárdicas lesadas, estimulando a cascata do complemento, o que pode aumentar a dimensão da área infartada, piorando o prognóstico no pós-infarto. De fato, em modelo de IAM em ratos, a inibição da PCR reduz significativamente a área infartada^(29,30). Em estudos observacionais, já foi demonstrado que a atividade inflamatória plasmática aumentada identifica em indivíduos saudáveis ou pacientes com DAC estável, aqueles com maior risco de desenvolver eventos isquêmicos agudos⁽³¹⁻³³⁾. Desse forma, os marcadores inflamatórios sistêmicos, como a PCR, têm se tornado importantes instrumentos na predição do risco cardiovascular⁽⁴⁾.

Potencialmente, além de ser um marcador inflamatório, a PCR pode promover um efeito pró-inflamatório e pró-trombótico diretos⁽³⁴⁻³⁷⁾. No entanto, estudos em indivíduos com elevação da PCR induzida por mutações no seu gene promotor e não por estímulo inflamatório não demonstraram associação entre a elevação da PCR e o aumento da

incidência de eventos cardiovasculares⁽³⁸⁾. Baseado nestas evidências, acredita-se que um eventual controle da inflamação possa contribuir para estabilização coronariana e prevenção de eventos isquêmicos recorrentes. Nesse contexto, a redução da PCR representaria a atenuação de todo o conjunto de ações da resposta inflamatória sistêmica.

3. Consequências da resposta inflamatória: remodelamento ventricular e vascular

Embora a resposta inflamatória se destine a reparação das lesões provocadas pelo IAM, a geração exacerbada de mediadores inflamatórios influencia negativamente o IAM em vários aspectos. Já foram descritos efeitos na extensão e expansão da área infartada, acentuando o remodelamento ventricular, a disfunção sistólica, a formação de aneurisma ventricular esquerdo e ruptura cardíaca⁽³⁹⁻⁴¹⁾. O remodelamento cardíaco é uma modificação na anatomia miocárdica que resulta da perda de tecido muscular e a hipertrofia compensatória das áreas remanescentes em resposta a danos agudos ou crônicos. O IAM é a causa desencadeante mais comum para o remodelamento.

Nos primeiros minutos após o IAM, ocorre intensa síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-1 β e TGF- β 1. Essa liberação aguda de citocinas regula a sobrevivência e apoptose dos miócitos na zona infartada, e seu efeito inotrópico negativo pode representar uma resposta adaptativa para delimitar a lesão e reduzir a demanda miocárdica de energia. O aumento da regulação das citocinas pró-inflamatórias pode se estender para áreas não infartadas e ativar uma segunda fase de produção de citocinas responsáveis por fibrose intersticial e deposição de colágeno no miocárdio não-infartado, levando a disfunção ventricular⁽³⁹⁾. Assim, a exacerbção da resposta inflamatória pode levar a disfunção miocárdica pelo aumento da área infartada e por ação direta no miocárdio não infartado.

Além do remodelamento cardíaco, a resposta inflamatória pós IAM promove o remodelamento vascular, por múltiplos fatores que influenciam, em última instância, a função vasomotora e alterações morfológicas nas artérias coronárias. O remodelamento vascular foi primeiramente descrito por Glagov e col.⁽⁴²⁾, a partir de necropsias humanas, como um “aumento compensatório” da área luminal coronária em resposta ao processo aterosclerótico. Esse processo tem relação com mudanças no fluxo sanguíneo com conseqüente ativação das células endoteliais e produção de substâncias vasoativas que atuam nas células musculares lisas, determinando alterações estruturais na parede do vaso⁽⁴³⁾. Langille e col.⁽⁴⁴⁾ confirmaram o papel do endotélio no remodelamento vascular em estudo com artéria carótida em coelhos. Esse tipo de remodelamento vascular ocorre na fase crônica da obstrução coronária.

O remodelamento vascular que ocorre na fase aguda da DAC se apresenta como alterações nas placas ateroscleróticas presentes na circulação coronariana. Vários fatores sistêmicos participam na oclusão coronariana com possível associação com envolvimento em múltiplas placas, não apenas na placa culpada pelo IAM em questão. A ocorrência de reinfarto em sítios diferentes está aumentada na fase pós IAM recente⁽⁴⁵⁾. Guazzi e col.⁽⁴⁶⁾ demonstraram uma grande proporção de indivíduos com progressão do número e do grau de lesões coronarianas, comparando angiografia precoce no pós IAM e após 1 mês. Essa instabilidade de placas ateroscleróticas no leito coronariano que ocorre após o IAM é conseqüência da atividade inflamatória exacerbada, com elevados níveis de reagentes de fase aguda e ativação e infiltração de monócitos. Em um estudo experimental de Valgimigli e col.⁽⁴⁷⁾, com soro de pacientes com SCA, observou-se um efeito pró-apoptótico nas células endoteliais de veia umbilical humana, dando suporte à teoria da existência de gatilhos circulatórios com potencial para ativar lesões ateroscleróticas nesses pacientes. Além disso, pacientes no pós IAM com múltiplas placas instáveis, apresentaram no seguimento maior incidência de SCA recorrente, angioplastias repetidas, lesões não relacionadas ao IAM e cirurgia de

revascularização, demonstrando que a exacerbação da atividade inflamatória, exercendo efeito nos vasos coronarianos de forma difusa, está associada a eventos clínicos adversos⁽⁴⁸⁾. Tradicionalmente, a vulnerabilidade da placa era vista como uma desordem focal e o objetivo do tratamento era voltado para a lesão culpada. Entretanto evidências acumuladas indicam que a ruptura de múltiplas placas é uma ocorrência comum, indicando a necessidade de modalidades de tratamento sistêmico.

4. Implicações da ativação da resposta inflamatória na incidência de eventos

Além da influência no remodelamento ventricular e vascular, a acentuada atividade inflamatória na SCA está associada à um pior prognóstico clínico. Mais recentemente, o conceito de marcadores inflamatórios como preditor de eventos cardio-vasculares tem recebido mais atenção. No Framingham Heart Study⁽⁴⁹⁾, os pacientes idosos, sem história de IAM, com elevação espontânea dos níveis de citocinas inflamatórias, incluindo PCR, TNF- α e IL-6, demonstraram uma maior propensão em desenvolver insuficiência cardíaca. A IL-6 é um potencial marcador do estresse miocárdico, mas pode também regular a formação subsequente de colágeno com conseqüente remodelamento do ventrículo esquerdo após o IAM. De fato, pacientes com SCA apresentam níveis mais elevados de IL-6 quando comparados com pacientes com DAC estável⁽⁵⁰⁾, e dentre os pacientes com angina instável, o aumento dos níveis de IL-6, 48 horas após a admissão, foi associado com o objetivo combinado de morte, IAM ou angina refratária⁽⁵¹⁾. No estudo FRISC-II⁽⁵²⁾, em pacientes revascularizados precocemente por angina instável, níveis elevados de IL-6 (>5 ng/L) foram associados a maior mortalidade após 6 e 12 meses.

Outra citocina pró-inflamatória com regulação marcadamente aumentada no pós IAM é o TNF- α . Ela tem importante implicação na disfunção miocárdica e remodelamento ventricular⁽³⁹⁾. No estudo Cholesterol And Recurrent Events (CARE)⁽⁵³⁾, em pacientes com IAM recente, os que

evoluíram com IAM recorrente ou morte cardíaca tinham maiores níveis de TNF- α na inclusão. Da mesma forma, os níveis de PCR após o IAM foram relacionados a uma maior incidência de ruptura cardíaca, formação de aneurisma ventricular esquerdo e morte cardíaca após 1 ano do evento⁽⁴¹⁾. Recentemente, Orn S e col.⁽⁵⁾ mostraram uma correlação significativa da PCR com índices de extensão do infarto e remodelamento ventricular na ressonância nuclear magnética (RNM), após angioplastia primária em pacientes com primeiro IAM.

Outras evidências da implicação da ativação da resposta inflamatória na incidência de eventos coronarianos surgiram de estudos relacionados com infecções virais e reações pós-transfusionais. Zhou YF e col.⁽⁵⁴⁾ demonstraram um taxa muito maior de reestenose após angioplastia coronariana em pacientes com sorologia positiva para citomegalovírus. Já se conhece o aumento das taxas de IAM e morte cardíaca durante o inverno e após epidemias pelo vírus Influenza^(55,56). Mais recentemente, Gurfinkel e col.⁽⁵⁷⁾ demonstraram que a vacinação contra o vírus Influenza pode reduzir o risco de morte e eventos isquêmicos em pacientes que sofreram IAM e naqueles em recuperação após angioplastia durante a temporada viral.

Independente da ação direta do microorganismo, o aumento da resposta inflamatória *per se* é capaz de aumentar o risco de IAM. Por exemplo, já foram descritos casos de IAM como complicação de reações pós-transfusionais⁽⁵⁸⁾. A transfusão sanguínea também pode estar relacionado ao aumento da atividade inflamatória sistêmica, sendo mediada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e pela cascata do complemento. Nos casos graves pode ocorrer a indução de um estado de hipercoagulabilidade intenso e coagulação intravascular disseminada⁽⁵⁹⁾.

5. Função endotelial e disfunção endotelial

Ficou evidente nas últimas décadas que o endotélio não é uma camada inerte que cobre a superfície dos vasos. Pelo contrário, pode ser

considerado um órgão que produz substâncias e interage ativamente com a circulação sanguínea e com os tecidos subjacentes. Um endotélio saudável é capaz de inibir a adesão de plaquetas e leucócitos à superfície vascular e manter o equilíbrio entre atividade fibrinolítica e trombótica. Várias condições comuns que predispõem a aterosclerose, como dislipidemias, hipertensão arterial, diabetes melitos e tabagismo, estão associadas à disfunção endotelial, ou seja, a um endotélio com expressão fenotípica pró-inflamatória e pró-trombótica. Essas condições ativam um número de genes pró-oxidativos na parede vascular, resultando na formação de ROS, que levam à produção pelo endotélio de fatores transcricionais e de crescimento, citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão. É uma cascata de eventos complexa que leva a transição do endotélio normal ao endotélio com disfunção⁽⁶⁰⁾.

As anormalidades funcionais do endotélio precedem o desenvolvimento da placa aterosclerótica, mas estudos recentes mostram o papel do endotélio como “pivô” da inflamação em todos os estágios da aterosclerose: início, progressão e complicação da placa avançada, ou seja, a sua expressão clínica^(61,62).

Do ponto de vista do distúrbio na vasomotricidade, o principal mecanismo na disfunção endotelial é a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), um vasodilatador potente com propriedades antiaterogênicas⁽⁶³⁾. Além desse mecanismo, o endotélio disfuncional aumenta a produção da endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstrictor e regulador do tônus vascular^(64,65). A infusão intra-arterial de ET-1 reduz a vasodilatação endotélio-dependente e o bloqueio do receptor da ET-1 aumenta a vasodilatação endotélio-dependente⁽⁶⁶⁾. Vários fatores de risco cardiovascular estão associados a elevação plasmática de E-1, como por exemplo dislipidemia, tabagismo, síndrome metabólica, diabetes melitos e resistência à insulina⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

A inflamação tem papel estabelecido em todos os estágios da aterosclerose. Muitas evidências sugerem que o NO derivado do endotélio tem um importante efeito anti-inflamatório. Estudos experimentais têm

demonstrado que a adesão de leucócitos e infiltração na parede arterial, reguladas por moléculas de adesão de leucócitos e citocinas, representam um passo essencial na formação da lesão aterosclerótica^(7,60,70-72). A inibição farmacológica da produção do NO derivado do endotélio, leva a uma intensa adesão endotelial de monócitos em ratos^(73,74), e esse efeito é atenuado pela ingestão de L-arginina, o substrato para formação do NO. O mesmo pode ser observado em ratos com deficiência de NO sintetase (NOS), a enzima responsável pela síntese de NO a partir de seu precursor L-arginina⁽⁷⁵⁾. Estudos com ratos sem receptores de LDL (lipoproteínas de baixa densidade), em um modelo animal de hipercolesterolemia familiar, a inibição da produção de NO sintetase acelera a formação de lesões ateroscleróticas, e o tratamento com L-arginina reduz o desenvolvimento dessas lesões⁽⁷⁶⁾.

Em pacientes com DAC estável ou SCA, a vasodilatação endotélio-mediada, também chamada de dilatação fluxo-mediada (DFM), é relacionada aos níveis séricos de PCR^(77,78). Na verdade, parece que a PCR, além de marcador inflamatório, reduz a produção de NO, por redução da estabilidade do RNA da NO sintetase⁽³⁵⁾. Outras evidências de que a inflamação em si leva à disfunção endotelial, vêm do estudo de Hingorani e col.⁽⁷⁹⁾, que demonstrou uma profunda e temporária disfunção endotelial, associada a reação inflamatória resultante da vacinação com *Salmonella typhi*. Além do impacto na adesão de leucócitos, o NO também limita a ativação, adesão e agregação plaquetárias. O efeito antitrombótico do NO está relacionado à inibição da expressão da proteína pró-trombótica inibidor 1 do ativador de plaminogênio (PAI-1)⁽⁸⁰⁾. A redução da produção plaquetária de NO foi um preditor independente de eventos coronarianos agudos em pacientes com DAC⁽⁸¹⁾.

6. Consequências clínicas potenciais da disfunção endotelial após o IAM

De fato, novos estudos têm demonstrado a importância do endotélio na evolução após a síndrome coronariana aguda. Kupatt C e col.⁽⁸²⁾

demonstraram, no modelo de IAM em porcos, que o aumento da disponibilidade do NO induz neovascularização, via proliferação de células endoteliais e circulação colateral, com consequente melhora da reserva funcional do miocárdio hibernante. Em pacientes com IAM, Uren NG e col.⁽⁸³⁾ encontraram anormalidade da vasodilatação coronariana nos locais infartados e não infartados, por até 6 meses após o evento agudo, sugerindo a existência de uma alteração sistêmica onde a dilatação endotélio-dependente está reduzida. Em pacientes com IAM tratados com angioplastia primária, Matsuo S e col.⁽⁸⁴⁾ demonstraram que a preservação da função endotelial na área infartada está associada a uma maior recuperação da função ventricular esquerda. Ou seja, a função endotelial pode resultar ou ser exacerbada pelo IAM e influencia acentuadamente seu prognóstico clínico.

7. Estatinas como modulador da resposta inflamatória e atenuador da disfunção endotelial

A fase aguda de SCA representa os primeiros dias do evento, com alto risco de eventos recorrentes, sendo necessária monitorização clínica e eletrocardiográfica contínua⁽⁸⁵⁾. Nesta fase, existem terapias farmacológicas e intervencionistas comprovadamente redutoras de eventos cardiovasculares como, por exemplo, trombolíticos, clopidogrel associado a aspirina⁽⁸⁶⁾ e os beta-bloqueadores⁽⁸⁷⁾.

As estatinas reduzem o colesterol plasmático, via inibição da HMG-Coenzima A reductase. Esta enzima é responsável pela transformação da HMG-Coenzima A em mevalonato, etapa inicial da síntese do colesterol intracelular. A depleção intracelular de colesterol estimula a expressão receptores de LDL, retirando da circulação lipoproteínas aterogênicas contendo apo-B (LDL, IDL, VLDL, VLDL remanescentes).

O efeito anti-inflamatório das estatinas está claramente demonstrado por evidências clínicas e experimentais. Provavelmente alguns mecanismos são responsáveis por este efeito, estando relacionados a inibição da síntese

de colesterol⁽⁸⁸⁾, a inibição da HMG-Co A redutase, e a ações diretas em células inflamatórias⁽⁸⁹⁾. Sabe-se que partículas de LDL oxidadas atraem células inflamatórias para o interior da placa aterosclerótica⁽⁶²⁾. As estatinas aumentam os receptores de LDL, reduzindo o tempo de permanência dessa molécula no plasma, e conseqüentemente reduzindo sua taxa de oxidação⁽⁹⁰⁾. Dessa forma ocorre uma associação de efeito antilipidêmico e efeito anti-inflamatório das estatinas. Outras ações anti-inflamatórias são por consequência da inibição da HMG-CoA redutase ou por ação direta. A inibição da HMG-Co A redutase previne a síntese de metabolitos não esteróis como o mevalonato e os radicais isoprenil. O mevalonato participa da cascata inflamatória e sua inibição, por consequência, tem efeito anti-inflamatório. De forma semelhante, os radicais isoprenil participam da resposta inflamatória pela sua ação de ancorar pequenas proteínas de membrana permitindo sua ativação, particularmente a Rho. A proteína Rho estimula a adesão de monócitos à parede vascular, media a ativação do fator pro-inflamatório de transcrição nuclear NF- κ B, e inibe a produção endotelial do NO que, conforme mencionado acima, tem atividade anti-inflamatória⁽⁹¹⁾. A ação anti-inflamatória direta das estatinas decorre da inibição do receptor do antígeno-1 associado a função feucocítica (LFA-1), responsável pela ligação dos leucócitos às moléculas de adesão⁽⁸⁹⁾. Por um mecanismo independente da inibição da HMG-CoA redutase, as estatinas ligam-se covalentemente aos receptores LFA-1 e com isso reduzem a migração transendotelial e ativação de linfócitos, neutrófilos, mastócitos e monócitos⁽⁹²⁾. Como consequência desse conjunto de ações, direta e indireta, lipídica e não lipídica, o tratamento com estatinas modifica o fenótipo das placas ateroscleróticas favorecendo sua estabilização. De fato, em avaliação histológica de placas ateroscleróticas obtidas em endarterectomia, a terapia com estatina promove redução do número de macrófagos e células T, além de aumento do conteúdo de colágeno na capa fibrosa⁽⁹³⁾.

As evidências clínicas do efeito anti-inflamatório das estatinas foram inicialmente observadas por estudos clínicos, que demonstraram a redução

dos níveis séricos de PCR em pacientes estáveis, após vários anos de tratamento^(94,95). Mais recentemente, também em indivíduos estáveis, Ridker e col.⁽⁹⁶⁾ observaram redução de PCR após 8 semanas de terapia com cerivastatina e Albert e col.⁽⁹⁷⁾ após 12 semanas com pravastatina. Plenge et al.⁽⁹⁸⁾, em pacientes hiperlipêmicos estáveis, demonstraram redução dos níveis séricos de PCR com apenas 2 semanas de uso de sinvastatina, confirmando um efeito anti-inflamatório precoce. Em pacientes com SCA, Correia LC e col.⁽⁹⁹⁾ mostraram em indivíduos com angina instável ou infarto sem supradesnível do segmento ST, que a atorvastatina em altas doses, exerce efeito anti-inflamatório, com redução significativa da PCR em 5 dias de tratamento. O estudo MIRACL⁽¹⁰⁰⁾ confirmou esse achado avaliando, no entanto, o efeito da utilização de atorvastatina por 4 meses. Recentemente, Quinaglia e Silva e col.⁽¹⁰¹⁾ confirmaram o efeito anti-inflamatório da sinvastatina, onde a PCR foi significativamente menor entre o primeiro e quinto dia do IAM quando comparado a grupos sem prescrição de sinvastatina.

O endotélio íntegro é uma condição fundamental para função vasomotora arterial adequada e acomodação dinâmica do diâmetro luminal à demanda de fluxo coronário. A presença da placa aterosclerótica reduz o diâmetro luminal e, para a manutenção do fluxo coronariano de acordo com as demandas do miocárdio, ocorre uma vasodilatação compensatória da microcirculação. O LDL-oxidado inibe a síntese do NO reduzindo a vasodilatação dependente do endotélio⁽¹⁰²⁾. Portanto, a redução do LDL-colesterol pelas estatinas favorece a restauração da função endotelial. Consistente com esse efeito, estudos de LDL-aférese mostraram uma melhora da vasodilatação endotélio-dependente, imediatamente após o procedimento^(103,104). A exemplo dos efeitos anti-inflamatórios, mecanismos de ação independente do efeito hipolipemiante das estatinas colaboram para sua ação reparadora da função endotelial. A redução da disponibilidade intra-celular de mevalonato e dos radicais isopentenil têm papel substancial no efeito endotelial das estatinas⁽¹⁰⁵⁾.

Durante SCA, a disfunção endotelial é intensificada pela produção *in loco* de substâncias vasoconstrictoras, como ADP, serotonina, trombina, podendo assim agravar a isquemia miocárdica⁽¹⁰⁶⁾. O ensaio clínico "Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium" (RECIFE)⁽¹⁰⁷⁾ demonstrou, em pacientes com IAM, que o uso de pravastatina por 1 mês melhora a função endotelial avaliada pela DFM da artéria braquial. Em pacientes diabéticos, estáveis, a cerivastatina melhora a função endotelial em apenas 3 dias, independente de redução dos níveis de colesterol⁽¹⁰⁸⁾. No entanto, ainda não existem estudos mostrando o efeito das estatinas na função endotelial, quando iniciadas precocemente no primeiro dia da SCA; e mais, se esse efeito é dose-dependente.

8. Benefício do uso precoce de estatinas na fase aguda das SCA

Após SCA, o risco cardiovascular aumenta substancialmente, chegando a 13% de recorrência de eventos coronarianos no primeiro ano, bem maior que em indivíduos com formas estáveis de doença isquêmica do coração⁽¹⁰⁹⁾. A maior parte destes eventos ocorre precocemente, nas primeiras semanas de seguimento, observando-se redução progressiva do risco com o passar dos meses⁽¹¹⁰⁾. Portanto, é na fase aguda da SCA, que oferece maior risco cardiovascular, que há maior necessidade de terapias cujo rápido início de ação reduza este risco precoce.

A longo-prazo, as estatinas previnem eventos cardiovasculares em pacientes portadores de doença coronariana^(95,111) e em indivíduos sem doença cardiovascular manifesta^(94,112). A utilização de estatinas em pacientes com SCA tem o intuito de reduzir precocemente o risco cardiovascular⁽⁸⁵⁾. O ensaio clínico MIRACL⁽¹¹³⁾ aleatorizou 3.086 pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST para atorvastatina ou placebo, iniciados durante a internação hospitalar, e demonstrou redução de eventos combinados no seguimento de 4 meses no grupo tratado com atorvastatina. Apesar desse achado encorajador do estudo MIRACL, não tem havido consistência nos estudos que o sucederam. Alguns estudos randomizados e

controlados com placebo consideraram essa questão e encontraram resultados conflituosos; ou seja, nenhum benefício de redução na recorrência de eventos cardiovasculares⁽¹¹³⁻¹¹⁵⁾. Em metanálise recente, o uso de estatina em pacientes com SCA não foi significativamente associado a melhora da evolução clínica⁽¹¹⁶⁾.

Em contraste com os resultados dessa metanálise, com a administração nas primeiras 24 horas do evento agudo, Correia LC e col.⁽¹¹⁷⁾, demonstraram que a terapia com atorvastatina 80 mg/dia reduz o risco de eventos isquêmicos recorrentes, em pacientes internados com síndromes coronarianas agudas. Potenciais explicações para essa diferença nos estudos com estatina da fase aguda da SCA, seriam o uso de diferentes doses de estatina e o tempo de início da terapia com estatina após o evento coronariano. Consistente com essa hipótese, uma publicação do registro *Euro Heart Survey*, mostrou que pacientes que usaram estatina, nas primeiras 24 horas da admissão por SCA, evoluíram com menor mortalidade quando comparados aos pacientes que usaram estatinas mais tardiamente ou não a utilizaram⁽¹¹⁸⁾.

Portanto, o benefício do uso precoce de estatinas em pacientes com SCA permanece a ser comprovado por ensaios clínicos prospectivos com desfechos de sobrevida. O delineamento desses ensaios, requer maior profundidade com estudos mecanísticos para que possa realmente testar o potencial benefício das estatinas na fase aguda das SCA. Por exemplo, aspectos como dose e momento de início da terapia precisam ser esclarecidos e otimizados.

9. Justificativa do estudo: A utilização precoce de estatinas na fase aguda previne a disfunção endotelial após o IAM? Existe efeito dose-resposta no tratamento com estatinas na fase aguda do IAM?

Durante a fase aguda das SCA, a geração de mediadores inflamatórios influencia negativamente o remodelamento arterial e ventricular e a função vasomotora do sistema arterial coronariano e

sistêmico. A intensidade da resposta inflamatória durante a SCA é fortemente relacionada a incidência de disfunção ventricular, morte súbita e recorrência de eventos isquêmicos^(39,41).

Torna-se plausível, então, a hipótese de que a utilização de estatina durante a fase aguda das SCA possa determinar a evolução da resposta inflamatória sistêmica, talvez de forma dose-dependente. A atenuação da resposta inflamatória poderia influenciar positivamente o remodelamento vascular e ventricular e assim reduzir a morbi-mortalidade pós-SCA. Se assim o for, é possível que esse efeito anti-inflamatório atenua a deterioração da função endotelial que ocorre na fase aguda das SCA e, conseqüentemente, a recorrências de eventos coronarianos. Não existe evidência disponíveis na literatura que confirmem essas hipóteses.

II. OBJETIVOS

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST:

- 1) testar a hipótese de que a resposta inflamatória na fase aguda IAM, medida pelos níveis de proteína c-reativa, é atenuada pelo uso de estatina;
- 2) testar a hipótese de que a atenuação da resposta inflamatória na fase aguda IAM, pelo uso de estatina é dose-dependente;
- 3) testar a hipótese de que a função endotelial 30 dias após o IAM, medida pela Dilatação Fluxo-Mediada, melhora com o uso precoce de estatina;
- 4) testar a hipótese de que a melhora da função endotelial, 30 dias após o IAM, com o uso precoce de estatina, é dose-dependente;
- 5) testar a existência de associação entre a resposta inflamatória na fase aguda e a função endotelial pós alta.

III. METODOLOGIA DO ESTUDO

1. Material e Métodos

a. Casuística

Para a avaliação do efeito do uso de diferentes doses de estatina na fase aguda de SCA, foram estudados consecutivamente 86 pacientes participantes da Coorte Brasília. Nessa coorte prospectiva estão sendo incluídos, desde maio de 2005, pacientes consecutivos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Os critérios de inclusão são: (1) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IAM, (2) supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm (plano frontal) ou 2 mm (plano horizontal) em duas derivações contíguas, (3) comprovação de necrose miocárdica pela elevação da CK-MB e troponina. A razão da escolha desse tipo de IAM foi relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas. O estudo foi aprovado pela comissão de ética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e todos os pacientes arrolados assinaram o consentimento livre e esclarecido, autorizando a realização do estudo.

b. Delineamento do estudo

Com o propósito de concentrar esse estudo no efeito da estatina durante a fase aguda do IAM, foram desenhadas duas fases distintas e consecutivas, resumidas na Figura 1. Os pacientes foram incluídos e coletados dados clínicos e laboratoriais. Na primeira fase foi realizado um rodízio, de forma não-cega, alocando os pacientes na admissão na sala de emergência, para receberem durante 7 dias, nenhuma sinvastatina (S0), 20 mg/dia de sinvastatina (S20), 40 mg/dia (S40) ou 80 mg/dia (S80). Nessa fase foram realizadas coletas diárias de PCR.

Na segunda fase do tratamento, com início a partir do oitavo dia do IAM, todos os pacientes receberam sinvastatina na dose de 20 mg/dia por mais 3 semanas. No final da segunda fase foi colhida nova amostra de plasma para dosagem de perfil lipídico e PCR e o paciente foi submetido ao teste de Reatividade Braquial para medida da Dilatação fluxo-mediada (DFM) e da Dilatação nitrato-mediada (DNM) no 30º dia do IAM.

A sinvastatina é a estatina padronizada pelo Sistema Único de Saúde, sendo a única estatina prescrita para os pacientes com IAM, arrolados na Coorte Brasília. Todo o tratamento médico, com exceção da dose de sinvastatina, foi decidido pela equipe médica do Serviço de Cardiologia do HBDF, sem nenhuma interferência ou participação dos investigadores.

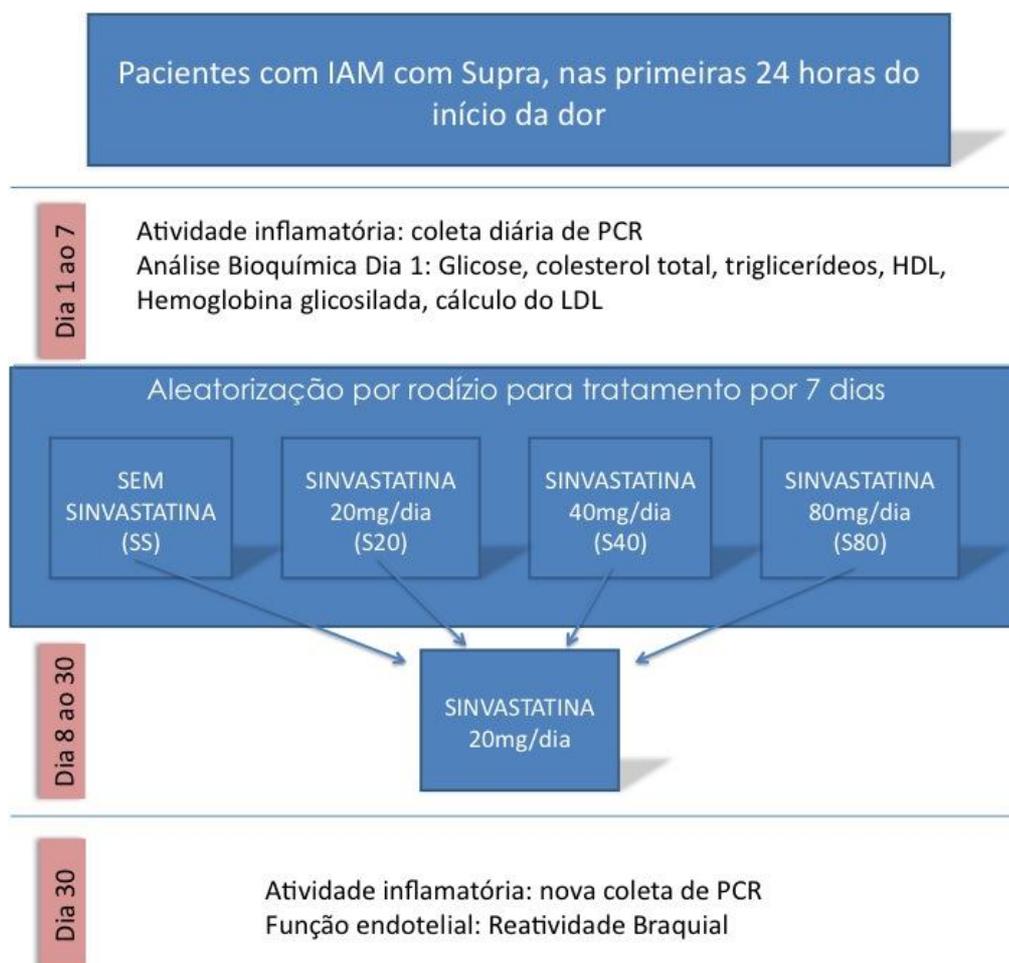


Figura 1 – Delineamento do estudo.

c. Análises bioquímicas

As análises bioquímicas foram realizadas por laboratório contratado certificado pelo Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Na admissão, foram dosados por testes enzimáticos, glicose (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA) e HDL-colesterol (HDL colesterol sem pré-tratamento, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA). A hemoglobina glicada foi determinada, também na admissão, por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), por método comercialmente disponível (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA). No quinto dia do IAM, foram repetidas as dosagens de colesterol total, HDL e triglicérides, sendo calculado o LDL pela fórmula de Friedewald [$LDL = (CT - HDL) - (TG/5)$, válido se $TG < 400 \text{ mg/dl}$]. A PCR de alta sensibilidade foi dosada, diariamente até o sétimo dia e no trigésimo dia do IAM, por imunonefelometria (Cardiophase, Dade Behring, Marburg, EUA).

d. Avaliação da Função Endotelial pelo Teste de Reatividade da Artéria Braquial

A função endotelial foi estudada através da avaliação da DFM e da DNN na artéria braquial esquerda por ultra-sonografia de alta resolução não invasiva, segundo as orientações da "International Brachial Artery Reactivity Task Force"⁽¹¹⁹⁾. Os exames foram realizados sempre no início da manhã (entre 7:30 e 9:00), em sala com controle de luminosidade e temperatura, em equipamento da marca Philips, modelo IE 33 e transdutor linear de 3-9 MHz. Os pacientes permaneceram em jejum de doze horas, sem medicações vasoativas por 24 horas, fora do período menstrual para as mulheres, e sem realizar exercícios físicos, fumar ou ingerir alimentos com cafeína, alto teor de gordura ou vitamina C nas 24 horas anteriores ao exame.

O paciente permanecia em repouso (em posição supina) por 10 minutos até o início do exame. Os ciclos cardíacos foram monitorizados simultaneamente por eletrocardiografia acoplada ao equipamento. Foram então obtidas imagens bidimensionais da artéria braquial, em eixo longitudinal, aproximadamente dois centímetros acima da fossa antecubital. Quando as primeiras imagens em repouso eram adquiridas, a pele do paciente era marcada para que todas as obtenções a partir daí fossem feitas no mesmo local. Antes de qualquer registro definitivo, os parâmetros do equipamento eram ajustados para melhor definição das imagens, sem mais alterações no curso do exame. O fluxo sanguíneo foi analisado colocando-se a amostra-volume do Doppler pulsado no centro da artéria braquial, com angulação corrigida e apropriada ($\leq 60^\circ$). A hiperemia reativa (DFM) foi induzida pela insuflação de manguito acoplado a manômetro de mercúrio no antebraço esquerdo, 50mmHg acima da pressão arterial sistólica do paciente. Após cinco minutos, a pressão do manguito era liberada, sendo registrada, nos primeiros 15 segundos seguintes, a variação do fluxo local da hiperemia reativa. As imagens bidimensionais foram adquiridas durante os dois minutos seguintes (Figura 2).

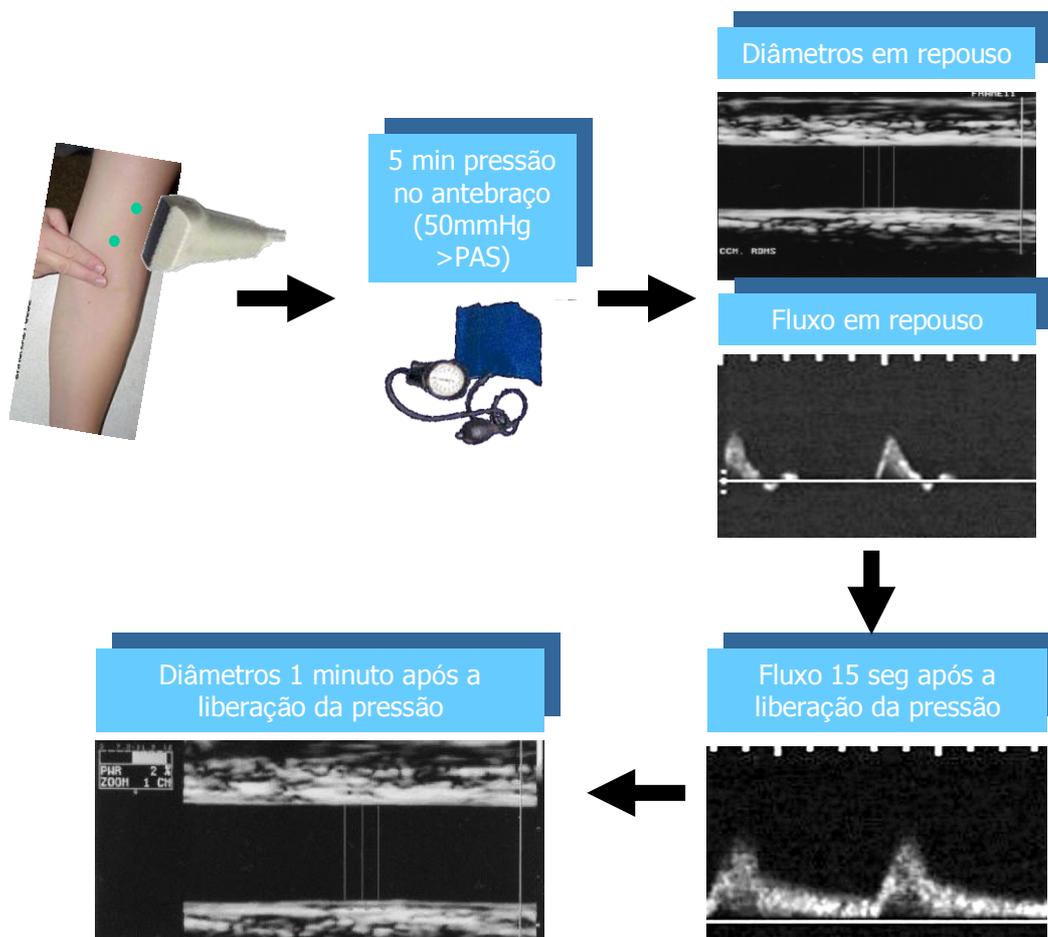


Figura 2 - Pesquisa da reatividade braquial. Imagem ultrassonográfica da artéria braquial em repouso (A), e 1 minuto após a hiperemia induzida com pressão no antebraço (B).

Todos os exames foram gravados e arquivados em DVD e analisados posteriormente por dois observadores independentes. Os diâmetros luminiais da artéria braquial foram medidos no momento do pico da onda R do ciclo cardíaco (final da diástole), correspondendo a distância entre a superfície médio-intimal da parede anterior e a superfície lúmen-intimal da parede posterior da artéria, numa linha perpendicular as paredes do vaso. Foram obtidas 3 medidas de diâmetros da artéria braquial na fase basal (em repouso, antes da interrupção do fluxo - D1) e 3 medidas durante a hiperemia reativa (D2). Calculou-se a média dos diâmetros de cada fase (D1

e D2) e a DFM foi obtida pela fórmula: $DFM = \frac{D2-D1}{D1}$, expressa em percentual.

O paciente permaneceu em repouso por mais 10 minutos após a liberação do manguito, com o intuito de permitir a artéria uma nova acomodação de diâmetros basais em repouso. Após este período foi administrado ao paciente 5mg de dinitrato de isossorbida, por via sublingual (SL). Foram obtidas 3 medidas de diâmetros da artéria braquial na nova fase basal (após 10 minutos de repouso – D3) e 3 medidas 5 minutos após a administração do nitrato SL (D4) . Calculou-se a média dos diâmetros de cada fase (D3 e D4) e a DNM foi obtida pela fórmula: $DNM = \frac{D4-D3}{D3}$, expressa em percentual.

As medidas foram realizadas por dois observadores independentes. A reprodutibilidade intraobservador foi de 97% e interobservador foi de 93% para DFM.

2. Métodos Estatísticos

Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão para dados normalmente distribuídos ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado. A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar o efeito dos tratamentos sobre a PCR e medidas da reatividade braquial. Pré-requisitos para os modelos ANCOVA (linearidade, normalidade da distribuição e igualdade de variância) foram verificados, utilizando-se histogramas, gráficos de probabilidade e de resíduos. Ajustes para PCR basal, idade e gênero foram realizados para a comparação das médias de variação da PCR entre grupos.

O efeito do tratamento, medido pela razão de chances e 95% do intervalo de confiança (IC), foi estimado com o uso do teste de Cox. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas usando-se SPSS para Windows versão 6.0.

3. Fontes de Financiamento

As análises bioquímicas foram realizadas sem ônus pelo Laboratório Exame, e teste da reatividade braquial foi realizado pelo investigador, em equipamento de ultrassonografia da Clínica Biocardios, sem ônus.

IV. RESULTADOS

1. Características basais

Foram incluídos 86 pacientes, 61 do sexo masculino (71%). A Tabela 1 mostra as características basais dos pacientes incluídos no estudo. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao sexo, idade, história de IAM prévio, hipertensão, tabagismo, atividade física, Diabetes Mellitus e Escore de TIMI. A terapia de reperfusão foi realizada por angioplastia primária em 15 pacientes (17%), ou por infusão de tenecteplase em 54 pacientes (63%). Não houve diferença entre os grupos no uso de angioplastia primária (SS=22 vs. S20=21 vs. S40=23 vs. S80=22%; $p=0,8$), beta-bloqueadores (SS=71 vs. S20=74 vs. S40=72 vs. S80=74%; $p=0,8$), inibidores da enzima de conversão (SS=55 vs. S20=56 vs. S40=54 vs. S80=58%; $p=0,9$), aspirina (SS=93 vs. S20=95 vs. S40=100 vs. S80=93%; $p=0,9$), ou clopidogrel (SS=34 vs. S20=36 vs. S40=30 vs. S80=31%; $p=0,8$). Na admissão, também não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao pico de CKMB, hemoglobina glicada, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides (Tabela 1).

Tabela 1 – Características basais.

Variáveis	Sem estatina	Sinvastatina			p
		20 mg/dia	40 mg/dia	80 mg/dia	
	n=23	n=21	n=22	n=20	
Sexo masculino, n(%)	16 (69%)	15 (71%)	15 (68%)	14 (70%)	0.29
Idade (anos)	56 ± 9	56 ± 9	57 ± 11	60 ± 10	0.22
IAM prévio, n(%)	2(8)	2(9)	2(9)	2(10)	0.28
HAS, n(%)	7(30)	6(21)	7(32)	4(20)	0.29
Tabagismo, n(%)	5(23)	7(33)	6(27)	4(20)	0.62
Sedentarismo, n(%)	8(35)	8(38)	7(32)	7(35)	0.41
Diabetes, n(%)	5(22)	6(28)	5(22)	4(20)	0.45
Hemoglobina glicada (%)	6.4 ± 0.8	6.2 ± 1.2	6.0 ± 0.7	6.5 ± 1.0	0.87
Terapia de reperfusão n(%)	18(78)	17(80)	16(73)	16(80)	0.87
Tempo entre início dos sintomas e coleta sanguínea, minutos	213 ± 255	195 ± 157	215 ± 150	218 ± 177	0.2
Escore de risco TIMI , pontos	3 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	3 ± 2	0.51
Pico de CKMB, mg/dL	278 ± 232	268 ± 265	278 ± 262	218 ± 149	0.15
LDL-colesterol basal, mg/dL	125 ± 38	132 ± 34	130 ± 38	127 ± 37	0.20
HDL-colesterol basal, mg/dL	46 ± 11	47 ± 15	47 ± 11	45 ± 7	0.88
Triglicérides basal, mg/dL	144 ± 109	150 ± 111	147 ± 104	150 ± 113	0.88

2. Efeito da dose de sinvastatina na variação dos níveis de colesterol

No quinto dia após o IAM a redução do LDL-colesterol foi significativamente maior nos pacientes que receberam sinvastatina 80 mg/dia do que os que receberam 40 mg/dia ($p < 0.05$), e foi maior nesses do que os que receberam 20 mg/dia ($p < 0.05$) (SS: $-4 \pm 26\%$; 20 mg: $-18 \pm 11\%$; 40 mg: $-30 \pm 12\%$, 80mg: $-43 \pm 18\%$; $p < 0.01$). Não houve diferença significativa na variação do LDL-colesterol entre o grupo que não recebeu estatina e o que recebeu 20 mg/dia. As variações de HDL-colesterol (SS: $4 \pm 18\%$; S20: $5 \pm 17\%$; S40: $6 \pm 15\%$, S80: $7 \pm 20\%$; $p = 0.2$) e triglicérides (SS: $20 \pm 72\%$; S20: $24 \pm 64\%$; S40: $17 \pm 48\%$, S80: $12 \pm 54\%$; $p = 0.86$) não foram significativas entre os grupos.

3. Efeito da dose de sinvastatina na resposta inflamatória

A Tabela 2 mostra as alterações nas dosagens séricas diárias de PCR, medidas nos pacientes, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar por IAM. Uma rápida elevação dos níveis de PCR foi observada nas primeiras 24 horas, seguida de uma elevação mais lenta, com pico entre o quarto e quinto dia após o IAM. Após 24 horas, a separação das curvas de cinética de PCR se torna aparente entre os diferentes grupo de tratamento com sinvastatina (Figura 3) . Na admissão, os níveis plasmáticos de PCR não difere entre os grupos. Entretanto, no segundo dia de tratamento uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos e permanece significativa até o final do sétimo dia ($p < 0.0001$). O teste de Friedman para medidas repetidas demonstrou que a atenuação da resposta inflamatória foi distinta e proporcional à dose de sinvastatina ($p < 0.0001$). As análises estatísticas dos valores da AUC para PCR também revelaram diferenças significativas entre os grupos (77 ± 9 vs. 47 ± 21 vs. 27 ± 22 vs. 6 ± 5 , para SS, S20, S40 e S80, respectivamente; $p < 0.0001$). Observou-se uma fraca associação entre as variações de LDL-colesterol e de PCR entre a admissão e o quinto dia após o IAM ($r = 0,14$; $p = 0,044$), na análise ajustada para dose de sinvastatina.

No trigésimo dia após o IAM e após 3 semanas da troca do tratamento da fase aguda para sinvastatina 20mg/dia, não houve diferença na PCR plasmática entre os grupos de tratamento [SS=0.6 (0.2-3.9) mg/L; S20=0.3 (0.2-2.4) mg/L; S40=0.3 (0.2-5.3) mg/L; S80=0.3 (0.1-2.6) mg/L; p=0.98] (tabela 2). Da mesma maneira, não houve diferença significativa no LDL-colesterol (SS, 98 ± 19 mg/dL; S20, 103 ± 18 mg/dL; S40, 96 ± 21 mg/dL; S80, 97 ± 18 mg/dL; p=0.8), HDL-colesterol (SS, 46 ± 16 mg/dL; S20, 48 ± 9 mg/dL; S40, 44 ± 12 mg/dL; S80, 37 ± 17 mg/dL; p=0.45) ou Triglicérides (SS, 117 ± 27 mg/dL; S20, 106 ± 54 mg/dL; S40, 114 ± 91 mg/dL; S80, 118 ± 55 mg/dL; p=0.52).

Tabela 2 – Dosagens de PCR, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar.

Primeira fase (7 dias)					<i>p</i>
Sinvastatina	Sem tratamento	20 mg/dia	40 mg/dia	80 mg/dia	
Admissão	1.2 (0.6–1.4)	1.1 (0.5–1.9)	1.0 (0.4–1.2)	1.0 (0.2-1.6)	0.9
2° dia	12.0 (11.0-13.8)	7.5 (4.0-9.9)	2.4 (1.0-2.8)	1.4 (0.6-1.8)	0.0001
3° dia	14 (13.0-17.0)	9 (6.3-12.2)	4.1 (0.8-4.9)	2.8 (1.0-3.4)	0.0001
4° dia	16.1 (14.0-18.0)	9.4 (7.9-14.1)	4.2 (0.8-5.8)	1.6 (0.6-2.4)	0.0001
5° dia	15.8 (14.6-17.0)	7.2 (6.0-12.4)	3.15 (0.5-6.0)	0.8 (0.1-2.2)	0.0001
6° dia	12 (11.0-14.0)	5.0 (4.3-12.0)	2.4 (0.4-8.7)	0.4 (0.1-1.2)	0.0001
7° dia	10.0 (9.0-11.0)	2.9 (2.0-9.0)	1.9 (0.2-6.3)	0.1 (0.1-0.4)	0.0001
Segunda fase (3 semanas)					
Sinvastatina	20 mg/dia	20 mg/dia	20 mg/dia	20 mg/dia	
30° dia	0.6 (0.2-3.9)	0.3 (0.2-2.4)	0.3 (0.2-5.3)	0.3 (0.1-2.6)	0.98

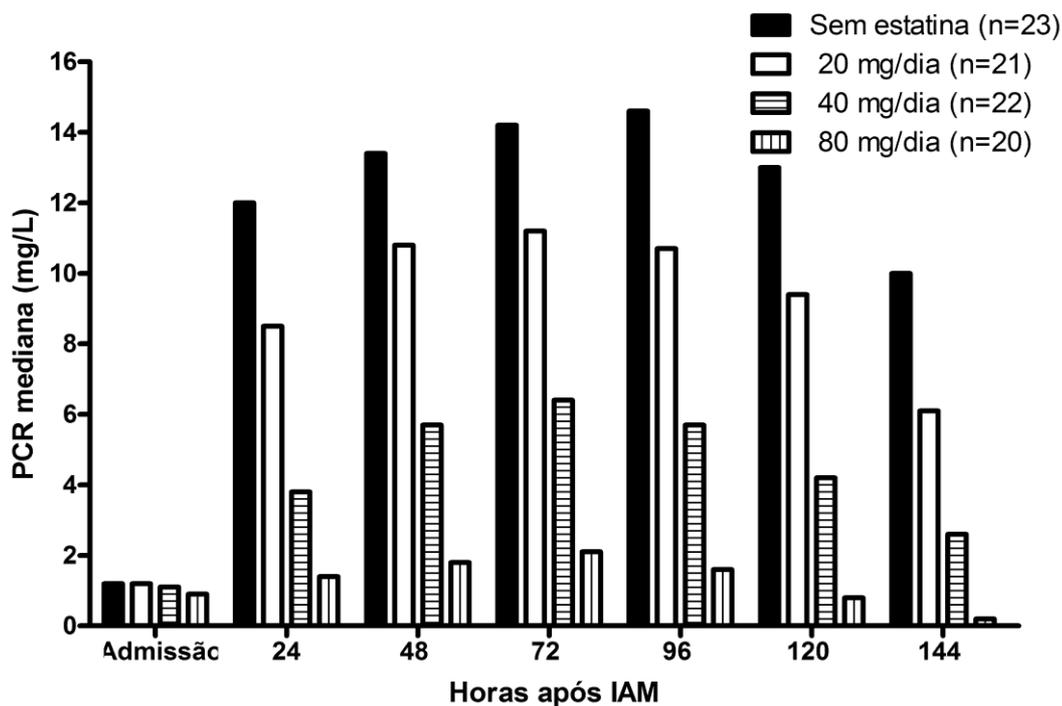


Figura 3 – Cinética diária das alterações de PCR, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar.

4. Efeito da dose do tratamento com sinvastatina na função endotelial

Como visto na Figura 4, todos os grupos de pacientes tratados com sinvastatina tiveram valores de DFM maiores do que os não tratados com estatina ($p < 0,05$). A DFM foi maior nos pacientes tratados com 80 mg/dia do que com 40 mg/dia ($p < 0,01$), e foi maior nesse último do que nos tratados com 20 mg/dia ($p < 0,05$). A DNM foi maior nos pacientes tratados com 80mg/dia do que nos que não receberam sinvastatina ($p < 0,05$). Nos grupos restantes houve uma tendência para maiores DNM com maiores doses de sinvastatina, porém a diferença não foi significativamente estatística. A diferença na razão DFM/DNM também foi significativa e proporcional à dose de sinvastatina [SS 0,17 (0,48-0,26) vs. S20 0,19 (0,12-0,33) vs. S40 0,29 (0,14-0,39) vs. S80 0,53 (0,40-0,64); $p = 0,001$).

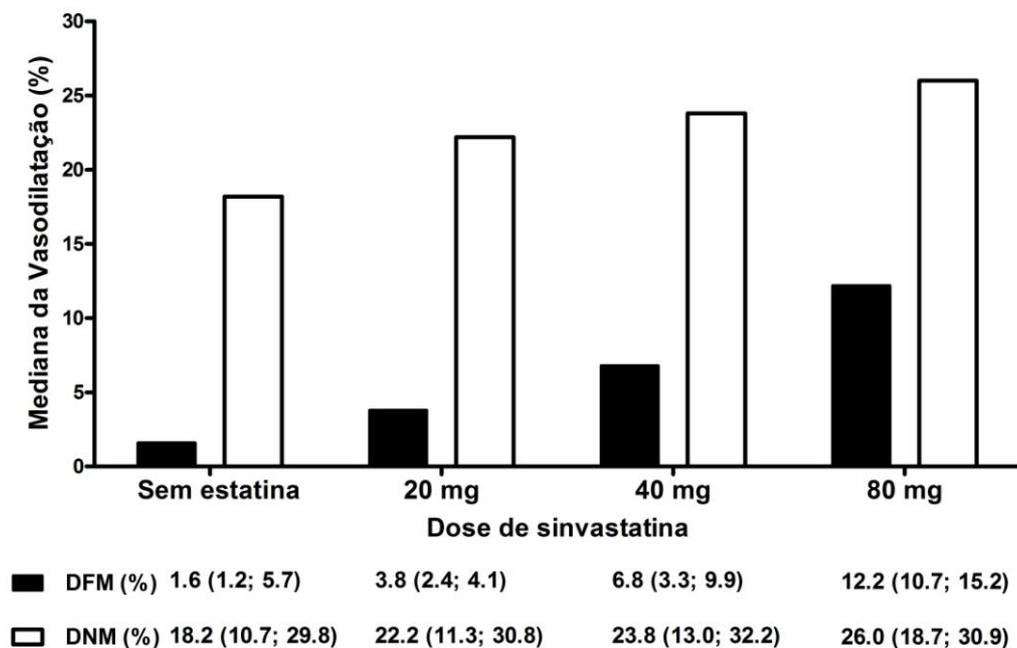


Figura 4 – Efeito da dose de sinvastatina na dilatação fluxo-mediada e nitrato-mediada.

5. Associação entre a variação da atividade inflamatória e a vasodilatação fluxo mediada

As correlações entre os níveis de PCR na fase aguda do IAM e a DFM no trigésimo dia após o IAM estão demonstradas na Figura 5. Não observamos correlação entre o pico de PCR e a DFM ($r=-0.019$; $p=0.084$; Figura 5A), entre o delta PCR (valor de pico da PCR menos o valor da admissão) e a DFM ($r=-0.045$; $p=0.65$; Figura 5B), entre o \log_{10} pico de PCR e a DFM ($r=-0.016$; $p=0.87$; Figura 5C) e entre o \log_{10} delta PCR e a DFM ($r=-0.062$; $p=0.55$; Figura 5D).

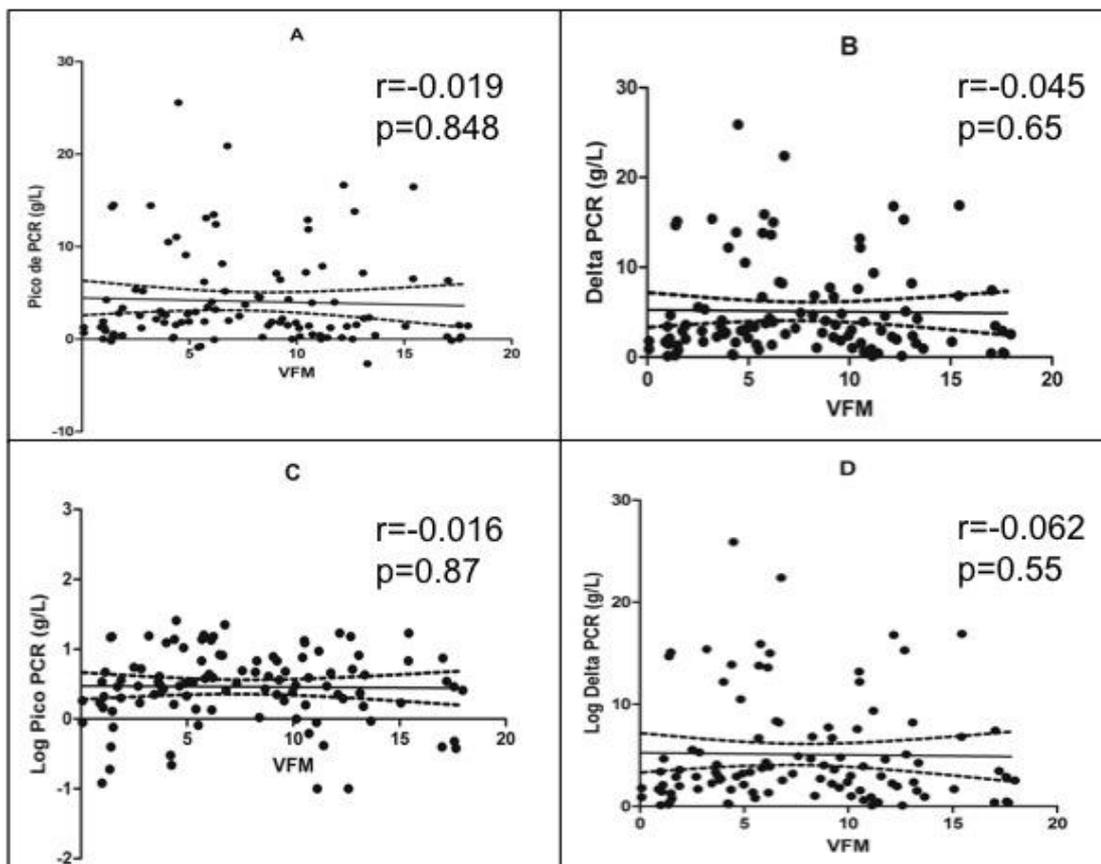


Figura 5 – Correlações entre PCR e dilatação fluxo-mediada: correlação entre o pico de PCR e a dilatação fluxo-mediada (A); correlação entre a variação entre pico de PCR e a PCR no sétimo dia (delta PCR) e a dilatação fluxo-mediada (B); correlação entre o \log_{10} pico PCR e a dilatação fluxo-mediada (C); correlação entre o \log_{10} delta PCR e a dilatação fluxo-mediada (D).

V. DISCUSSÃO

Além de confirmar a redução da resposta inflamatória na fase aguda do IAM com o uso de estatina, o presente estudo adiciona duas novas evidências: em primeiro lugar, demonstra que a potência da terapia com estatina é essencial para definir o seu efeito anti-inflamatório durante a fase aguda do IAM; em segundo lugar, revela que quanto maior a potência da terapia com estatina nos primeiros sete dias, melhor será a dilatação arterial endotélio-dependente 30 dias após o IAM.

1. Resposta inflamatória após o IAM

De forma muito evidente (Figura 3), observamos que o aumento da atividade inflamatória sistêmica, estimada pelos níveis de PCR, é quase totalmente expresso (cerca de 80%), nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas. Conforme mencionado acima, embora a resposta inflamatória seja iniciada para reparo das lesões do IAM, a geração excessiva de mediadores inflamatórios sistêmicos pode influenciar negativamente a evolução após o evento. Suleiman e col.⁽¹²⁰⁾, por exemplo, em estudo com 113 pacientes com IAM, dosaram a PCR entre 12 e 24 horas do início dos sintomas (PCR média=13,6mg/l) e encontraram num seguimento médio de 23 meses, uma maior probabilidade de morte nos indivíduos no quartil mais alto de PCR.

A elevação da PCR se correlaciona com eventos adversos tanto na fase intrahospitalar como na evolução em curto prazo na SCA. Liuzzo e col.⁽¹²¹⁾ demonstraram que elevados níveis de PCR em pacientes com angina instável estavam associados com maior risco de infarto após a alta hospitalar. Uma subanálise em pacientes com angina instável e IAMSSST arrolados no estudo "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (TIMI 11A)⁽¹²²⁾, demonstrou associação direta entre os níveis de PCR nas primeiras 24 horas com a mortalidade em 14 dias de evolução. Já foi também demonstrado,

em pacientes com IAMCSST, a associação entre pico de PCR intrahospitalar e a incidência de eventos cardíacos adversos (angina recorrente, IAM, morte cardíaca, revascularização urgente, arritmias malignas) num seguimento de 6 meses⁽¹²³⁾.

Assim, a magnitude do aumento da atividade inflamatória nos primeiros dias após o IAM é certamente um marcador e possivelmente um determinante da evolução clínica pela sua influência em mecanismos relacionados ao remodelamento vascular e miocárdico após o IAM.

2. Efeito da dose de estatina na resposta inflamatória após o IAM

Correia e col.⁽⁹⁹⁾ encontraram uma redução significativa dos níveis de PCR em pacientes tratados com atorvastatina 80mg/dia nos primeiros 5 dias da SCA, sugerindo uma ação anti-inflamatória rápida com o início precoce da terapia com estatina. Nosso estudo demonstrou em pacientes com IAMCSST, que esse efeito anti-inflamatório é ainda mais precoce e proporcional à dose de estatina. Em verdade, a diferença entre as doses de sinvastatina na alteração dos níveis de PCR já se mostrou estatisticamente significativa 24 horas após o início do tratamento.

O tratamento com estatina pode reduzir a atividade inflamatória local e sistêmica por mecanismos diretos e indiretos. Esses efeitos das estatinas contribuem potencialmente em diversas vias, relacionadas e não relacionadas à biossíntese do colesterol. Por exemplo, as estatinas inibem a isoprenação da proteína GTPase Rho, que estimula a resposta inflamatória diretamente pela ativação do fator transcricional NF- κ B e indiretamente pela inibição na síntese do NO⁽¹²⁴⁾. Em um estudo com modelo animal, a administração de uma toxina bacteriana inibidora da proteína Rho, reduziu as dimensões do infarto cerebral de forma semelhante às estatinas, apesar de não provocar variação da colesterolemia⁽¹²⁵⁾. Além disso, a ação das estatinas na inibição da isoprenação da proteína Rac1 contribui também para a redução da atividade da NADPH oxidase e, conseqüentemente, para a redução da produção de anions superóxidos^(126,127).

A hipercolesterolemia também está associada ao aumento dos níveis plasmáticos do antagonista natural da L-arginina, o aminoácido assimétrico dimetil-arginina (ADMA) que, por inibição competitiva, reduz a síntese endotelial de NO⁽¹²⁸⁾. A combinação do aumento do número de partículas ricas em colesterol, prolongamento do tempo de residência destas lipoproteínas na circulação e o aumento da produção endotelial de ROS, aumenta de forma sinérgica a produção de LDL oxidada nos indivíduos hipercolesterolêmicos. A LDL oxidada, por sua vez, promove a degradação do NO e inibição da síntese celular da NOS⁽¹⁰²⁾. Com isso, a hipercolesterolemia reduz a biodisponibilidade de NO por um vasto número de mecanismos envolvendo simultaneamente o aumento de sua degradação e a redução de sua síntese.

Recentemente, foi observado que independente da inibição da HMG-CoA Redutase, as estatinas podem ter uma ação anti-inflamatória direta através da ligação covalente ao LFA-1^(89,129). Como mencionado acima, o LFA-1 é o receptor dos monócitos e linfócitos para as moléculas de adesão. A inibição competitiva deste receptor pode promover uma ação anti-inflamatória das estatinas verdadeiramente, independente da inibição da HMG-CoA Redutase. Assim, mecanisticamente, as estatinas foram identificadas como fármacos com amplas possibilidades de ação benéfica na prevenção da doença aterosclerótica cardiovascular.

A existência dessas múltiplas ações, diretas e indiretas, das estatinas na inflamação justifica o aparente paradoxo da correlação fraca entre a variação do LDL-colesterol e da PCR após tratamento. No presente estudo, a redução da PCR em 24 horas sugere uma preponderância dos efeitos não lipídicos destes fármacos no mecanismo anti-inflamatório em curto prazo. Como a magnitude da resposta inflamatória pode influenciar a morbimortalidade desses pacientes, esse resultado revela um possível benefício clínico das estatinas não relacionado ao seu efeito lipídico e reforça a possibilidade de benefício precoce já nas primeiras horas após sua introdução na SCA.

Revelamos que o efeito do tratamento com estatina sobre os níveis séricos de PCR na fase aguda do IAM (primeiros sete dias) é proporcional à dose, a exemplo de estudos prévios em pacientes crônicos. Em um estudo com pacientes submetidos a revascularização miocárdica com circulação extracorpórea, o uso de altas doses de sinvastatina ou atorvastatina teve efeito significativo na redução dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α , o que não ocorreu com o grupo que recebeu baixas doses desses fármacos⁽¹³⁰⁾. No estudo “Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering” (REVERSAL) em pacientes com DAC, a redução da PCR foi maior no grupo tratado com atorvastatina 80mg/dia do que no grupo tratado com pravastatina 40mg/dia⁽¹³¹⁾. Taylor e col.⁽¹³²⁾ demonstraram também maior redução dos níveis de PCR após 12 meses de tratamento com atorvastatina 80mg/dia versus pravastatina 40mg/dia em pacientes com hipercolesterolemia. Considerando o conjunto destas evidências pode-se afirmar que as estatinas possuem ação dose-dependente na atividade inflamatória sistêmica crônica e, igualmente, na resposta inflamatória a um estímulo agudo.

3. Efeito da dose de estatina na função endotelial após o IAM

Durante a SCA, a disfunção endotelial nas artérias coronárias e sistêmicas é promovida e intensificada por mediadores vasoativos, liberados pela ativação da resposta inflamatória e da trombogênese⁽¹²⁴⁾. Essa disfunção endotelial vasomotora pode persistir por até 6 meses após a SCA, sendo um determinante do seu prognóstico clínico^(83,133). Nesse contexto, para avaliar o efeito da potência da estatina durante a fase aguda do IAM na função endotelial sistêmica tardia, trocamos os regimes de tratamento experimentais utilizados nos primeiros 7 dias por um regime único com 20 mg/dia de sinvastatina por mais 3 semanas. Conseqüentemente, no 30º dia após o IAM, quando a reatividade da artéria braquial foi avaliada, o perfil lipídico e a PCR não foram significativamente distintos entre os grupos. No entanto, os pacientes que receberam maiores doses de sinvastatina na fase aguda do IAM, apresentaram uma melhor função endotelial vasomotora. Na

mesma linha dos nossos achados, em participantes do estudo Framingham, a DFM foi inversamente relacionada aos níveis plasmáticos de PCR, IL-6, ICAM-1 e MCP-1⁽¹³⁴⁾. Além disso, a atividade inflamatória sistêmica é inversamente relacionada à biodisponibilidade plasmática de NO⁽¹³³⁾. É plausível, portanto, que o efeito da estatina na inflamação, ou na fonte da inflamação em si, tenha contribuído para a melhora ou preservação da função endotelial no presente estudo.

As estatinas podem também aumentar a ativação da via Akt, influenciando a função endotelial via aceleração da reendotelização^(135,136). O estudo "Brachial Artery Vascular Endothelium Reactivity After Acute Coronary Syndromes" (BRAVER)⁽¹³⁷⁾ demonstrou a melhora da função endotelial após 4 meses de terapia com atorvastatina ou pravastatina em pacientes com SCA. Esse efeito foi independente das reduções dos níveis de LDL ou PCR, sugerindo que outros mecanismos podem contribuir para a melhora da função endotelial induzida pelas estatinas⁽¹³⁷⁾. No entanto, como esses mecanismos não são mutuamente excludentes, é razoável assumir que o presente achado resulta de uma combinação desses efeitos.

Inesperadamente, a dilatação endotélio-independente foi maior nos pacientes tratados com a dose máxima de sinvastatina, quando comparados aos que não usaram esse fármaco na fase aguda do IAM. Alguns estudos reproduziram esse achado⁽¹³⁷⁾, enquanto outros não⁽¹⁰⁷⁾. Embora a maioria dos estudos tenha detectado pouco ou nenhum efeito dos fatores de risco ateroscleróticos na resposta vasodilatadora endotélio-independente, existem evidências de que a hipercolesterolemia possa reduzir a resposta a nitroglicerina^(138,139). Entre os potenciais mecanismos que poderiam explicar esse efeito estão: (i) a ação das estatinas na atividade simpática, (ii) na isoprenação de proteínas nas células musculares lisas da parede vascular e (iii) nos canais de potássio das células endoteliais. Podem ocorrer também alterações funcionais nas células musculares lisas, como queda na atividade da guanilato ciclase, GMP cíclico ou no relaxamento dependente de cálcio⁽¹⁴⁰⁾. Apesar destas evidências, novos estudos são

ainda necessários para a completa elucidação da resposta vasomotora endotélio-independente na SCA.

Nosso estudo revelou que a dose de estatina empregada na fase aguda do IAM influenciou positivamente a função endotelial tardia. Sendo a alteração da função vasomotora arterial sistêmica determinante do prognóstico clínico, esse resultado evidencia um benefício não lipídico das estatinas, novamente reforçando seu uso precoce na SCA.

4. Associação da PCR com a dilatação fluxo-mediada

Recentemente, Kathiresan e col.⁽¹⁴¹⁾ estudaram a relação da DFM com biomarcadores neurohormonais (peptídeo natriurético atrial N-terminal, peptídeo natriurético tipo B, renina e aldosterona), fatores homeostáticos (PAI-1, PCR), e de lesão de órgão alvo (razão albumina-creatinina urinária). Apenas o peptídeo natriurético atrial N-terminal e a renina foram positivamente relacionados com a DFM em análise multivariada. No mesmo ano foi demonstrado por Williams e col.⁽¹⁴²⁾ em indivíduos saudáveis que a circunferência abdominal tem associação inversa e independente com a DFM ($r^2=0,30$; $p=0,0001$). Em contraste, a PCR e outros marcadores inflamatórios perderam a correlação com a DFM na análise multivariada.

Em concordância com esses dados, nosso estudo não encontrou correlação entre a PCR na fase aguda do IAM e a DFM no trigésimo dia do IAM. Possivelmente, o amplo espectro de ações das estatinas em mecanismos diretamente relacionados ao desencadeamento da disfunção endotelial podem ter mascarado o impacto da atenuação da atividade inflamatória sistêmica. Alternativamente, é possível que a PCR, como parte da resposta inata, não represente os mediadores inflamatórios implicados na disfunção endotelial.

VI. LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser consideradas na análise desses resultados. Em especial, a avaliação da função vasomotora da artéria braquial poderia ter fornecido mais informações se medidas basais, na fase aguda do IAM, também estivessem disponíveis. Entretanto, por razões éticas, não poderíamos ter descontinuado medicações ou atrasado procedimentos na fase aguda da SCA para realizar avaliações basais nesses pacientes de alto risco.

Com exceção da dose de sinvastatina, todos os demais tratamentos e procedimentos foram decididos pela equipe de cardiologia do hospital sem interferência dos investigadores. Assim, é possível que diferentes terapêuticas tenham contribuído para as variações nos grupos estudados. Não observamos diferenças entre os grupos na terapêutica intra-hospitalar ou na indicação de angioplastia primária. Ainda assim, pela natureza observacional desta característica do estudo, variáveis não mensuráveis ou não conhecidas, relacionadas ou não à atitude médica assistencial, podem ter influenciado nossos achados.

VII. CONCLUSÕES

Em face aos nossos achados podemos concluir que, em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, o tratamento com estatina reduz a atividade inflamatória sistêmica, medida pelos níveis de PCR, e essa atenuação ocorre de forma dose-dependente. De forma semelhante o uso de doses mais altas de estatina, nos primeiros sete dias do IAM influencia positivamente a função endotelial sistêmica, mesmo após 3 semanas de tratamento pós-alta equipotente (20mg/dia). Nosso estudo não demonstrou associação entre a variação da PCR e da dilatação fluxo-mediada.

Embora este seja um estudo gerador de hipóteses, seus resultados devem ser levados em consideração no delineamento de futuros estudos clínicos.

VIII. REFERÊNCIAS

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.
2. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation* 2005;112:3547-3553.
3. A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies. New York, NY, USA: Trustees of Columbia University 2004.
4. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
5. Orn S, Manhenke C, Ueland T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:1180-6.
6. Iwan CC van der Horst MWN, Mathijs Vogelzang, Felix Zijlstra. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology* 2007;6:1-8.
7. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
8. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565-9.
9. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1223-30.
10. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation* 1992;86:III30-42.
11. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
12. Mehta JL, Li DY. Inflammation in ischemic heart disease: response to tissue injury or a pathogenetic villain? *Cardiovasc Res* 1999;43:291-9.
13. Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD, et al. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2567-76.

14. Rossen RD, Michael LH, Hawkins HK, et al. Cardiolipin-protein complexes and initiation of complement activation after coronary artery occlusion. *Circ Res* 1994;75:546-55.
15. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000;109:315-23.
16. Frangogiannis NG, Burns AR, Michael LH, Entman ML. Histochemical and morphological characteristics of canine cardiac mast cells. *Histochem J* 1999;31:221-9.
17. Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, et al. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998;98:699-710.
18. Frangogiannis NG, Perrard JL, Mendoza LH, et al. Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1998;98:687-98.
19. Jutila MA, Rott L, Berg EL, Butcher EC. Function and regulation of the neutrophil MEL-14 antigen in vivo: comparison with LFA-1 and MAC-1. *J Immunol* 1989;143:3318-24.
20. Bosse R, Vestweber D. Only simultaneous blocking of the L- and P-selectin completely inhibits neutrophil migration into mouse peritoneum. *Eur J Immunol* 1994;24:3019-24.
21. Luscinskas FW, Lawler J. Integrins as dynamic regulators of vascular function. *FASEB J* 1994;8:929-38.
22. Ley K, Baker JB, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr., Luscinskas FW. Intravenous interleukin-8 inhibits granulocyte emigration from rabbit mesenteric venules without altering L-selectin expression or leukocyte rolling. *J Immunol* 1993;151:6347-57.
23. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* 1997;61:647-53.
24. Youker K, Smith CW, Anderson DC, et al. Neutrophil adherence to isolated adult cardiac myocytes. Induction by cardiac lymph collected during ischemia and reperfusion. *J Clin Invest* 1992;89:602-9.
25. Jugdutt BI. Effect of reperfusion on ventricular mass, topography, and function during healing of anterior infarction. *Am J Physiol* 1997;272:H1205-11.
26. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.
27. Weihrauch D, Arras M, Zimmermann R, Schaper J. Importance of monocytes/macrophages and fibroblasts for healing of micronecroses in porcine myocardium. *Mol Cell Biochem* 1995;147:13-9.

28. Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, et al. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury. *J Immunol* 2000;165:2798-808.
29. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440:1217-21.
30. Kitsis RN, Jialal I. Limiting myocardial damage during acute myocardial infarction by inhibiting C-reactive protein. *N Engl J Med* 2006;355:513-5.
31. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
32. 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.
33. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
34. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
35. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
36. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 2000;101:1785-91.
37. Song CJ, Nakagomi A, Chandar S, et al. C-reactive protein contributes to the hypercoagulable state in coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 2006;4:98-106.
38. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
39. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 2004;94:1543-53.
40. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53:31-47.
41. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.

42. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
43. Lie M, Sejersted OM, Kiil F. Local regulation of vascular cross section during changes in femoral arterial blood flow in dogs. *Circ Res* 1970;27:727-37.
44. Langille BL, O'Donnell F. Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 1986;231:405-7.
45. Gilpin EA, Koziol JA, Madsen EB, Henning H, Ross J, Jr. Periods of differing mortality distribution during the first year after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;52:240-4.
46. Guazzi MD, Bussotti M, Grancini L, et al. Evidence of multifocal activity of coronary disease in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:1145-51.
47. Valgimigli M, Agnoletti L, Curello S, et al. Serum from patients with acute coronary syndromes displays a proapoptotic effect on human endothelial cells: a possible link to pan-coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:264-70.
48. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.
49. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91.
50. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
51. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
52. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
53. 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;100:230-5.
54. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624-30.
55. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435-9.

56. Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983;12:344-52.
57. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002;105:2143-7.
58. Gopalakrishnan PP, Tak T. Acute myocardial infarction following transfusion reaction. *Singapore Med J* 2008;49:e101-3.
59. Capon SM, Goldfinger D. Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response: new insights into pathophysiology and treatment. *Transfusion* 1995;35:513-20.
60. Libby P RP, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-2243.
61. Landmesser U BH, Drezler H. Endothelial Function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109 [suppl II]:II-27 - II-23.
62. Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine* 1999;340:115-126.
63. Furchgott R. F. ZJV. The obligatory role of the endothelium in the relaxation of arterial smooth muscle bt acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
64. Shah R. Endothelins in health and disease. *European Journal of Internal Medicine* 2007;18:272-282.
65. Thijssen Dick H.J. HMTE, Levine Benjamin D. Endothelin and aged blood vessels. One more reason to get off the couch? *Hypertension* 2007;50:292-293.
66. Bohm F AG, Pernow J. Endothelin-1 inhibits endothelium-dependent vasodilation in the human forearm: reversal by ETA receptor blockade in patients with atherosclerosis. *Clin Sci* 2002;102.
67. Cardillo C KC, Cannon III RO, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia. *Journal of American College Cardiology* 2000;36:1483-8.
68. Cardillo C CU, Bryant MD, Panza JA. Increased activity of endogenous endothelin in patients with type II diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:1783-7.
69. Hirai Y AH, Fukiura Y, Hiratsuka A, Enomoto M, Imizumi T. Plasma endothelin-I level is related to renal function and smoking status but not to blood pressure: an epidemiological study. *Jornal of Hypertension* 2004;22 :713-718.
70. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275-81.

71. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894-7.
72. Rosenfeld ME. Leukocyte recruitment into developing atherosclerotic lesions: the complex interaction between multiple molecules keeps getting more complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:361-3.
73. Tsao PS, McEvoy LM, Drexler H, Butcher EC, Cooke JP. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation* 1994;89:2176-82.
74. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-8.
75. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG, et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Physiol* 1999;276:H1943-50.
76. Aji W, Ravalli S, Szabolcs M, et al. L-arginine prevents xanthoma development and inhibits atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *Circulation* 1997;95:430-7.
77. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6.
78. Fichtlscherer S, Zeiher AM. Endothelial dysfunction in acute coronary syndromes: association with elevated C-reactive protein levels. *Ann Med* 2000;32:515-8.
79. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-9.
80. Tsao PS, Theilmeier G, Singer AH, Leung LL, Cooke JP. L-arginine attenuates platelet reactivity in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1529-33.
81. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF, Jr., Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998;98:1481-6.
82. Kupatt C HR, von Bruhl ML, Pohl T, Horstkotte J, Raake P, El Aouni. Endothelial nitric oxide synthase overexpression provides a functionally relevant angiogenic switch in hibernating pig myocardium. *Journal of American College Cardiology* 2007;49:1575-1584.
83. Uren NG MP, Gostri R, de Silva R, Camici PG. Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal

arteries in patients with coronary artery disease. *Journal of American College Cardiology* 1993;72:538-543.

84. Matsuo S NI, Matsumoto T, Horie M. Impact of endothelial dysfunction on left ventricular remodeling after successful primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: Analysis by quantitative ECG-gated SPECT. *Annals of nuclear medicine* 2006;20:57-62.

85. Waters DD, Azar RR. Should intensive cholesterol lowering play a role in the management of acute coronary syndromes? *Am J Cardiol* 2000;86:35J-42J; discussion 42J-43J.

86. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

87. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.

88. Pietzsch J, Lattke P, Julius U. Oxidation of apolipoprotein B-100 in circulating LDL is related to LDL residence time. In vivo insights from stable-isotope studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E63-7.

89. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.

90. Girona J, La Ville AE, Sola R, Plana N, Masana L. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999;83:846-51.

91. Alaei P, MacNulty EE, Ryder NS. Inhibition of protein prenylation down-regulates signalling by inflammatory mediators in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;222:133-8.

92. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2894-900.

93. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.

94. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol

levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.

95. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:140-6.

96. 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.

97. 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.

98. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.

99. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:298-301.

100. Kinlay S, Timms T, Clark M, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:1205-7.

101. Quinaglia e Silva JC, Munhoz DB, Morato TN, et al. Effect of beta blockers (metoprolol or propranolol) on effect of simvastatin in lowering C-reactive protein in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:461-3.

102. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-24.

103. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001;158:495-8.

104. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.

105. Kalinowski L, Dobrucki LW, Brovkovich V, Malinski T. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002;105:933-8.

106. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219-22.

107. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.

108. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-9.
109. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-15.
110. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
111. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
112. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
113. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
114. Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, et al. Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:872-4.
115. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
116. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2046-56.
117. Correia LC, Magalhaes LP, Santana O, et al. Effect of atorvastatin (80 mg) on recurrent ischemia in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1355-7.
118. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006;27:1799-804.
119. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
120. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:962-8.

121. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
122. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
123. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006;109:248-56.
124. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1524-34.
125. Laufs U, Endres M, Stagliano N, et al. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 2000;106:15-24.
126. Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001;108:1429-37.
127. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001;59:646-54.
128. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
129. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Dawson J, Kallen J. Improved lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) inhibition by statin derivatives: molecular basis determined by x-ray analysis and monitoring of LFA-1 conformational changes in vitro and ex vivo. *J Biol Chem* 2004;279:46764-71.
130. Radaelli A, Loardi C, Cazzaniga M, et al. Inflammatory activation during coronary artery surgery and its dose-dependent modulation by statin/ACE-inhibitor combination. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2750-5.
131. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
132. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.

133. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004;110:1926-32.
134. Vita JA, Keaney JF, Jr., Larson MG, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:3604-9.
135. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108:391-7.
136. Walter DH, Schachinger V, Elsner M, et al. Statin therapy is associated with reduced restenosis rates after coronary stent implantation in carriers of the PI(A2)allele of the platelet glycoprotein IIIa gene. *Eur Heart J* 2001;22:587-95.
137. Dupuis J, Tardif JC, Rouleau JL, et al. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER trial). *Am J Cardiol* 2005;96:1207-13.
138. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123-7.
139. Bhagat K, Hingorani A, Vallance P. Flow associated or flow mediated dilatation? More than just semantics. *Heart* 1997;78:7-8.
140. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:318-22.
141. Kathiresan S, Gona P, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of multiple biomarkers from distinct biological pathways to brachial artery endothelial function. *Circulation* 2006;113:938-45.
142. Williams IL, Chowienczyk PJ, Wheatcroft SB, et al. Effect of fat distribution on endothelial-dependent and endothelial-independent vasodilatation in healthy humans. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:296-301.
143. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17:1345-9.