

Índice de figuras

Figura 1 - Acções biológicas dos isoprenóides e diagrama da via da biosíntese do colesterol.

Pág. 12

Figura 2 - Disrupção da placa coronária e principais vias fisiopatológicas influenciadas por várias terapêuticas com estatinas. Pág. 15

Figura 3 – Determinantes da vulnerabilidade das placas. Pág. 16

Figura 4 – Células inflamatórias e estabilidade das placas. Pág. 18

Figura 5 – Papel da proteína C reactiva. Pág. 19

Figura 6 – Síndrome coronário agudo e severidade da estenose. Pág. 20

Figura 7 – taxa de recorrência precoce de eventos isquémicos após síndrome coronário agudo – estudo MIRACL. Pág. 26

Figura 8 - taxa de recorrência precoce de eventos isquémicos após síndrome coronário agudo – estudo A to Z. Pág. 29

Índice de tabelas

Tabela 1 - Resumo dos principais ensaios randomizados sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo. Pág. 31

Tabela 2 - Resumo de pequenos ensaios randomizados sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo. Pág. 35

Tabela 3 - Resumo de meta-análises sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo. Pág. 37

Tabela 4 - Resumo de estudos observacionais sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo. Pág. 42

Índice de abreviaturas

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

eNOS – Sintetase endotelial do monóxido de azoto

FPP – Farnesilpirofosfato

GGPP – Geranilpirofosfato

HMG-CoA – 3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

HR – *Hazard Ratio*

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular 1

IL – Interleucina

LDL-C – Lipoproteínas de baixa densidade

MMPs – Metaloproteinases de matriz

NF-kB – Factor nuclear kappa beta

NO – Monóxido de azoto

PAI-1 – Inibidor do plasminogénio tecidual 1

PCR – Proteína C reactiva

PPAR – Receptores activadores de peroxissomas proliferativos

tPA – Activador do plasminogénio tecidual

VCAM-1 – Molécula de adesão da célula vascular 1

Índice

Resumo/Abstract	4
1 - Introdução	8
2 - Efeitos Pleiotrópicos das estatinas	10
2.1 - Estatinas e as proteínas isopreniladas	11
2.2 – Estatinas e seus efeitos na disfunção endotelial e na inflamação	13
3 – Fisiopatologia dos síndromes coronários agudos	16
4 – Papel das estatinas na fase aguda de um síndrome coronário agudo	21
4.1 – Mecanismo de acção	21
4.2 - Estudos clínicos sobre os benefícios das estatinas na fase aguda de pacientes com síndromes coronários agudos	
4.2.1 – Ensaio clínico de grande dimensão	25
4.2.2 – Ensaio clínico de pequena dimensão	32
4.2.3 – Meta-análises	36
4.2.4 – Estudos observacionais	38
5 – Principais evidências da relevância das estatinas nos síndromes coronários agudos	43
6 – Terapêutica agressiva vs standard após síndrome coronário agudo	45
7 – Conclusões	47
8 – Referências	48

Resumo

O enfarte agudo do miocárdio é a principal causa de morte nos países industrializados. Em Portugal, apenas durante o ano de 2003, foram diagnosticados cerca de 13500 enfartes do miocárdio em pacientes admitidos nos serviços de urgência hospitalar, com uma taxa de mortalidade que atingiu os 14%.

Os efeitos gerais observados com as estatinas aparentam ser superiores ao esperado apenas pela alteração dos níveis lipídicos, sugerindo benefícios para além da redução do colesterol. Estudos recentes indicam que efeitos independentes do colesterol, ou efeitos pleiotrópicos, envolvem a melhoria da função endotelial, o aumento da estabilidade das placas ateróscleróticas, a diminuição do stresse oxidativo e da inflamação, e também a inibição da resposta trombogénica.

Recentemente, outros trabalhos parecem demonstrar que o uso de estatinas está associado a uma significativa descida na recorrência de eventos cardiovasculares em pacientes pós síndrome coronário agudo, quando comparados com as terapêuticas *standard* que não contemplam o uso de estatinas.

Os principais objectivos deste trabalho foram, primeiro, abordar as bases fisiopatológicas dos efeitos independentes do colesterol, ou pleiotropicos, das estatinas. Secundariamente, é discutida a utilização terapêutica de doses moderadas e altas dosagens de estatinas no tratamento de um paciente pós enfarte do miocárdio, neste caso, numa perspectiva mais abrangente de um síndrome coronário agudo.

Esta revisão baseou-se numa análise rigorosa da temática, à luz dos estudos experimentais, mas sobretudo clínicos, disponíveis na literatura. Pela análise dos estudos mais recentes, a abordagem inicial com estatinas no pós síndrome coronário agudo revela-se

benéfica, e apesar de alguns trabalhos não mostrarem diferenças estatisticamente significativas, concluí-se que uma terapêutica inicial com estatinas será desejável.

Relativamente ao efeito benéfico de uma terapêutica mais agressiva, esta abordagem continua a mostrar-se promissora dentro de limites, nos quais a redução dos níveis totais de colesterol plasmático não seja excessiva. Considerando que os efeitos pleiotrópicos das estatinas são mais claros numa fase precoce da terapêutica, potenciais benefícios em abordagens agressivas na fase aguda não poderão ser assegurados à luz dos dados actualmente disponíveis na literatura. Objectivamente, um efeito cardioprotector apenas se verificou em fases mais tardias do tratamento e a maioria dos trabalhos analisados falharam em testar a fase aguda pós síndrome coronário agudo não sendo possível retirar conclusões definitivas.

Palavras-chave:

Síndrome coronário agudo, enfarte agudo do miocárdio, estatinas, efeitos pleiotrópicos, eventos isquémicos, colesterol, ensaios clínicos, terapêutica agressiva vs *standard*.

Abstract

The acute Myocardial Infarction is the main cause of death in developed countries. In Portugal, in 2003 only, 13,500 myocardial infarctions were diagnosed in patients admitted in hospital emergency rooms, with a 14% mortality rate.

The general effects expected with statins seem to be greater than expected only by changing the lipid levels, suggesting benefits beyond cholesterol lowering. Recent studies show that cholesterol independent or pleiotropic effects include improvements in endothelial function, increased atherosclerotic plaque stability, lowering oxidative stress and inflammation, and also inhibiting thrombogenic response.

Recently, other studies show that the use of statins is associated to a significant reduction in recurrence of cardiovascular events in patients after myocardial infarction, as well as, new usage perspectives in a larger context.

The main goals of this review were: first, to have a fisiopathological approach of cholesterol independent or pleiotropic effects of statins; second, to discuss the use of moderate or intensive statin therapy in a patient after acute myocardial infarction, in this case, in a wider general acute coronary syndrome perspective.

This review wants to be a rigorous analysis of the theme, in lightening of the experimental studies, but mainly clinic, available in literature. By analyzing the most recent studies, the initial approach with statin therapy, after an acute coronary syndrome reveals itself benefic, and although some studies do not show statistically significant results, we can conclude that an initial statin therapy would be useful.

In relation to the beneficts of a more agressive therapy, that kind of approach is still promising, in certain limits, in which the total cholesterol level reduction is not excessive. The statin pleiotrophy is expected to have a role in early phases of therapy and, in lightening

of the results available in literature, the benefit of an aggressive approach in the acute phase is still uncertain. Actually, an accountable cardioprotective effect has only been described in late phases of therapy and most studies failed to accurately test the acute phase of an acute coronary syndrome, and so, no definitive conclusions can be made.

1 - Introdução

As doenças cardiovasculares, em particular a doença coronária cardíaca, é a principal causa de morte nos países desenvolvidos. Entre as principais causas de doença cardiovascular, a aterosclerose é a alteração subjacente à maioria dos pacientes, tendo sido estabelecida uma clara associação entre o desenvolvimento de doença aterosclerótica e níveis elevados de colesterol plasmático (Gordon e Kannel, 1971; Sytkowski *et al.*, 1990). O colesterol é um componente essencial das membranas celulares e o precursor imediato de hormonas esteróides e ácidos biliares (Goldstein e Brown, 1990). Quando em excesso, revela-se um dos principais factores de risco cardiovascular (Gordon e Kannel, 1971), sendo que aproximadamente dois terços do seu total corporal são sintetizados no fígado e o restante fornecido pela dieta.

Neste contexto, a inibição da biossíntese do colesterol hepático emergiu como alvo de escolha na redução dos níveis séricos de colesterol (2002 Report NCEP, (2002). A 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductase é a enzima que regula a velocidade da biossíntese do colesterol (Goldstein e Brown, 1990) catalizando a conversão da HMG-CoA a ácido mevalónico (Rodwell *et al.*, 1976), uma desacetilação da HMG-CoA a mevalonato por redução de quatro electrões. Inibidores da HMG-CoA reductase, ou estatinas, foram inicialmente identificados como metabolitos secundários de fungos (Alberts, 1988). Um dos primeiros inibidores naturais da HMG-CoA reductase foi a mevastatina (compactina, ML-236B) (Endo *et al.*, 1976). Desde então, inúmeras novas estatinas, tanto naturais como quimicamente modificadas, foram lançadas no mercado comercial, incluindo pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina e mais recentemente, pitavastatina e rosuvastatina (Illingworth e Tobert, 2001)

As estatinas, sendo de facto uma das mais eficazes classes de agentes para reduzir os níveis séricos de colesterol, actuam por inibição reversível da HMG-CoA através de cadeias laterais que se ligam ao local activo da enzima e bloqueiam a transição de estado substrato-produto da enzima (Istvan e Deisenhofer, 2001)

2 - Efeitos Pleiotrópicos das estatinas

Os efeitos clínicos benéficos dos inibidores da HMG-CoA reductase (estatinas) estão fortemente relacionados com a redução do nível de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C). No entanto, porque o ácido mevalónico é o precursor não só do colesterol mas também dos componentes isoprenóides não esteróides, a inibição da HMG-CoA reductase pode resultar em efeitos pleiotrópicos, independentes dos seus efeitos hipocolesterolémicos (Liao e Laufs, 2005).

A discriminação entre os efeitos pleiotrópicos e os efeitos hipocolesterolémicos será potencialmente mais evidente durante a fase inicial do tratamento, já que os níveis plasmáticos do ácido mevalónico baixam até 70% em 1 a 2 horas após a primeira administração de estatinas (McTaggart *et al.*, 2001), enquanto uma redução do LDL-C, detectável após 24 horas, apenas se revela significativa após 6-7 dias (Tobert *et al.*, 1982; Pfohl *et al.*, 1998). A deprivação dos isoprenóides circulantes derivados do ácido mevalónico na fase inicial do tratamento pode ser o principal mecanismo responsável pelos efeitos ateroprotectores das estatinas. Esta curta janela de protecção na ausência de descida do LDL-C sugere que as propriedades anti-inflamatórias podem ter importância clínica. Síndromes coronárias agudas podem, assim, representar uma indicação clínica para endereçar os efeitos benéficos precoces da terapia com estatinas, dentro das primeiras 24 horas após o evento, independentemente dos seus efeitos de redução do LDL-C (Corsini *et al.*, 2007).

Alguns dos efeitos benéficos das estatinas independentes do colesterol incluem: aumento da função endotelial por aumento da sintetase endotelial do monóxido de azoto (eNOS) (Laufs *et al.*, 1998; Laufs e Liao, 1998), diminuição da proliferação de células musculares lisas vasculares (Laufs *et al.*, 1999) e de macrófagos (Aikawa *et al.*, 2001),

redução da actividade plaquetar (Huhle *et al.*, 1999), estabilização das placas ateroscleróticas (Fukumoto *et al.*, 2001), efeitos antioxidantes (Stoll *et al.*, 2004), anti-inflamatórios e imunomoduladores (Ridker *et al.*, 1998; Arnaud *et al.*, 2005)

Até recentemente, acreditava-se que todos os efeitos das estatinas independentes do colesterol eram mediados pela inibição da síntese do mevalonato. No entanto, as estatinas podem comprovadamente ligar-se a um novo local alostérico dentro da integrina LFA-1, independente da produção de mevalonato (Weitz-Schmidt *et al.*, 2001). LFA-1 pertence à família das integrinas e tem um papel importante no sequestro de leucócitos e na activação das células T (Liao e Laufs, 2005).

2.1 - Estatinas e as proteínas isopreniladas

Pela inibição da síntese do ácido L-mevalónico, as estatinas bloqueiam a síntese de importantes intermediários isoprenóides da via de biosíntese de colesterol, tais como o farnesilpirofosfato (FPP) e o geranylgeranylpirofosfato (GGPP) (Goldstein e Brown, 1990), pela inibição de pequenas proteínas ligadoras de GTP (figura 1). Os membros de pequenas proteínas ligadoras de GTP (Rho, Ras, Rac, Rap, Ral) são importantes substratos para a modificação pós-translacional pela prenilação (Van Aelst e D'Souza-Schorey, 1997). Os seus efectores, as proteínas cinases, transmitem sinais extracelulares para as células, enquanto a prenilação de transdutores de sinal, tais como as proteínas Ras e Rho, resultam em modificações lipídicas, incluindo a adição covalente dos isoprenóides farnesil ou geranylgeranyl para resíduos de proteínas cisteína, necessários para a penetração da membrana celular. As estatinas, através da inibição da via do ácido mevalónico, bloqueiam a síntese de isoprenóides, facilitando a acumulação de Rho e Ras no citoplasma (Jasinska *et al.*, 2007).

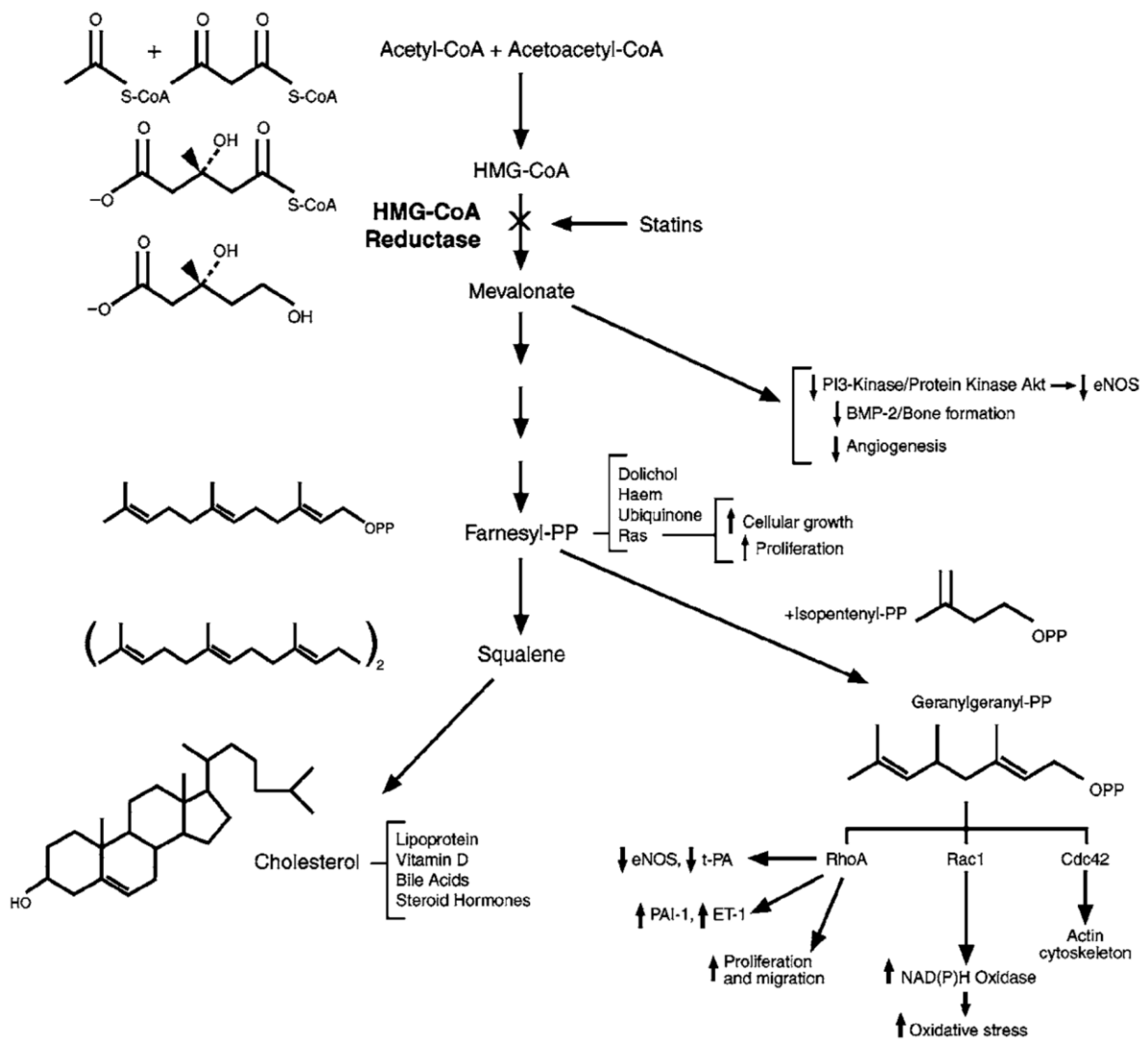


Figura 1 – Ações biológicas dos isoprenóides. Diagrama da via da biosíntese do colesterol mostrando os efeitos da inibição do HMG-CoA reductase pelas estatinas. Uma descida na isoprenilação das moléculas sinalizantes, tais como Ras, Rho, e Rac, conduz à modulação de várias vias de sinalização. *BMP-2*: bone morphogenetic protein-2; *eNOS*: endothelial nitric oxide synthase; *t-PA*: tissue type plasminogen activator; *ET-1*: endothelin-1; *PAI 1*: plasminogen activator inhibitor-1. (Retirado de Liao e Laufs, 2005)

2.2 – Estatinas e seus efeitos na disfunção endotelial e na inflamação

A influência no endotélio é o efeito pleiotrópico dos inibidores da HMG-CoA mais largamente descrito. Tem sido assumido globalmente que a redução dos níveis de colesterol pelas estatinas é o mecanismo predominante, mas não o único, por detrás dos efeitos benéficos na disfunção endotelial e na aterogénese. As estatinas revelaram-se capazes de restaurar a função endotelial por via independente da redução dos níveis de colesterol, e que envolve, pelo menos parcialmente, a inibição da isoprenilação do Rho resultando num aumento da estabilização do mRNA da eNOS (Ii e Losordo, 2007). Estes efeitos induzidos pelas estatinas incluem uma redução do número de células inflamatórias nas lesões ateroscleróticas e inibição das moléculas de adesão: molécula de adesão intercelular (ICAM-1) (Chung *et al.*, 2002), molécula de adesão da célula vascular (VCAM-1) e E-selectina (Rasmussen *et al.*, 2001), que estão envolvidas na adesão e extravasamento das células inflamatórias.

A inflamação está claramente ligada ao início do espessamento da íntima e à deposição lipídica vascular, tal como à progressão para sequelas ateroscleróticas relevantes (Tracy, 1999). Estudos demonstraram que pacientes com níveis elevados de proteína C reactiva (PCR) estão significativamente em maior risco de eventos coronários recorrentes que aqueles que possuem níveis normais de PCR (Ridker *et al.*, 2001). Claramente, a terapia com estatinas modula a inflamação e os níveis de PCR (Ridker *et al.*, 1999). Alguns dos benefícios para a iniciação precoce de terapia com estatinas em pacientes com enfarte agudo do miocárdio (EAM) podem ser secundários às acções anti-inflamatórias das estatinas, que se estendem para além da aterosclerose (Wright *et al.*, 2002).

Dadas as reconhecidas acções pleiotrópicas e hipocolesterolémicas da terapêutica com estatinas, esses agentes podem interferir, por modulação da actividade pró-coagulante e

da função plaquetar (Jasinska *et al.*, 2007), com os processos fisiopatológicos envolvidos na ruptura aguda das placas e na trombose (Rosenson e Tangney, 1998) (figura 2). As estatinas parecem diminuir a expressão do factor pró-coagulante tecidual *major* nos macrófagos e nas células endoteliais (Eto *et al.*, 2002), bem como, promover a actividade fibrinolítica por diminuição da expressão do inibidor do plasminogénio tecidual 1 (PAI-1) e aumentar a expressão do activador do plasminogénio tecidual (tPA) (Essig *et al.*, 1998; Bourcier e Libby, 2000).

O estadio inicial da aterogénese engloba interacções endotélio/leucócito e acumulação de células inflamatórias. As estatinas demonstraram inibir a adesão de leucócitos às células endoteliais (Kimura *et al.*, 1997). Para além disso, os inibidores da HMG-CoA reductase regulam a expressão de quimiocinas, controlando a migração de leucócitos aos locais subendoteliais de inflamação. As metaloproteínases da matriz (MMPs) são um grupo de enzimas degradadoras de matriz, descritas como implicadas no processo de migração de monócitos/macrófagos. A sua expressão é diminuída pelas estatinas (Koh, 2000).

O mecanismo molecular subjacente aos processos anti-inflamatórios e antiaterogénicos das estatinas está ligado às vias de sinalização da prenilação das pequenas proteínas ligadoras de GTP. Para além disto, estudos recentes sugerem que as estatinas podem produzir benefícios na aterosclerose por diminuição de actividade do factor nuclear kappa Beta (NF-kB), bem como pela modulação dos receptores activadores de peroxissomas proliferativos (PPAR), estando ambos envolvidos num largo espectro de vias inflamatórias e processos que caracterizam a aterogénese (Jasinska *et al.*, 2007).

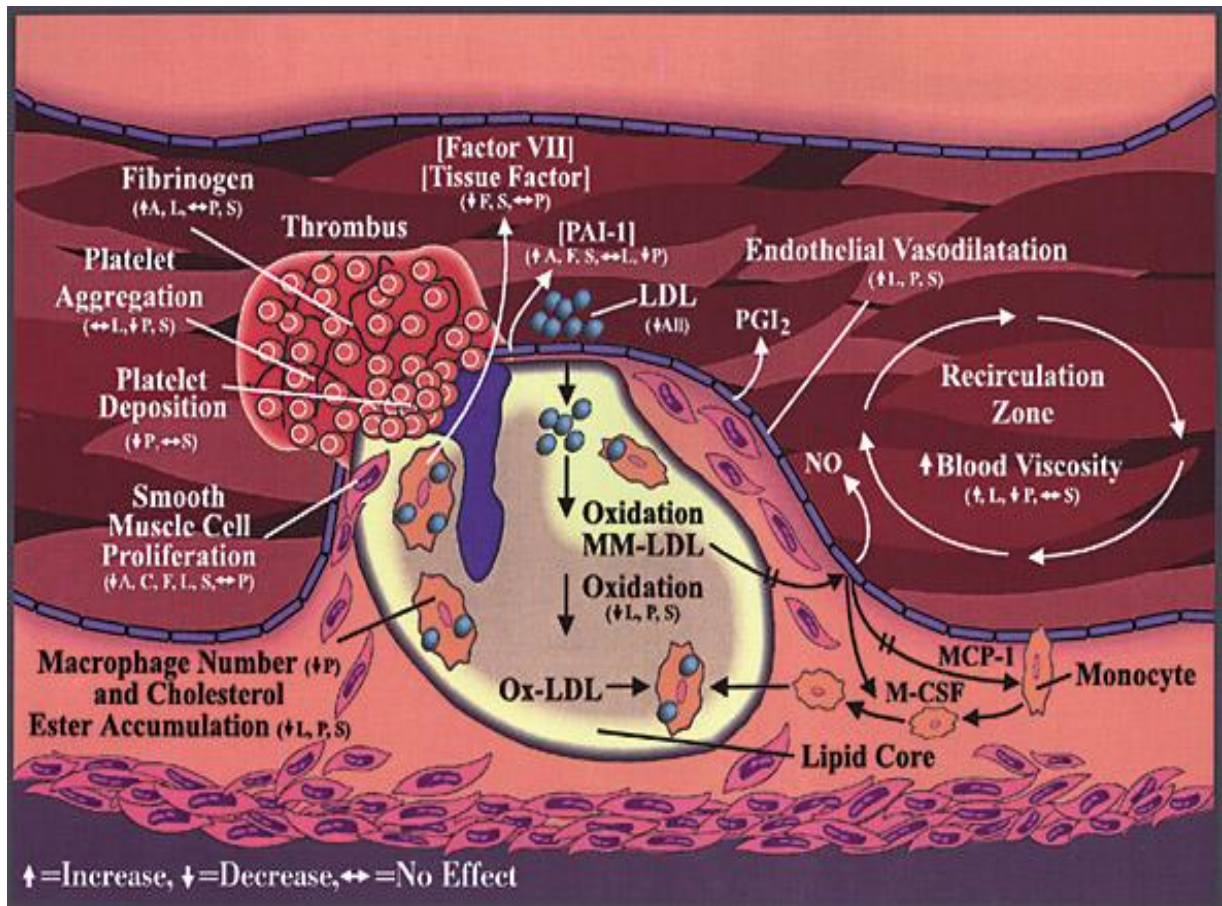


Figura 2 - Disrupção da placa coronária e principais vias fisiopatológicas influenciadas por várias terapêuticas com estatinas. Este diagrama esquemático retrata uma disrupção aguda e a resultante formação de trombo. Zonas de recirculação aumentam a viscosidade sanguínea, que por sua vez fomenta uma rápida formação de placa. NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; PGI₂, prostacyclin; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; M-CSF, monocyte colony-stimulating factor; LDL, low-density lipoprotein; Ox-LDL, oxidized low-density lipoprotein; MM-LDL, minimally modified low-density lipoprotein; A, atorvastatin; C, cerivastatin; F, fluvastatin; L, lovastatin; P, pravastatin; and S, simvastatin. (Retirado de Wright *et al.*, 2002)

3 – Fisiopatologia dos síndromes coronários agudos

Nos síndromes coronários agudos (angina instável, enfarte agudo do miocárdio e morte súbita de causa isquémica) a complicação primária é, usualmente, uma diminuição súbita do fluxo sanguíneo coronário secundária à ruptura de uma placa aterosclerótica e a consequente formação de um trombo. De facto, estudos clínicos pioneiros, que avaliaram o papel da angiografia coronária no enfarte agudo do miocárdio, mostraram que a maioria dos síndromes coronários agudos (aproximadamente 90%) são secundários a oclusões vasculares que ocorreram em lesões ateroscleróticas coronárias previamente estáveis. O conceito da placa aterosclerótica vulnerável foi subsequentemente desenvolvido para explicar a fisiopatologia subjacente à angina instável e ao EAM (Gossel *et al.*, 2007). Alguns estudos demonstraram múltiplas características que alteram uma placa aterosclerótica previamente estável de forma a gerar um trombo oclusivo vascular. As características patológicas *major* de uma placa aterosclerótica vulnerável incluem uma fina cápsula fibrosa com uma força de tensão reduzida, um núcleo central lipídico que excede 40% do volume total da placa, um baixo nível de cálcio intraplaca, e infiltrados celulares inflamatórios (Jones e Farmer, 2008) (figura 3).

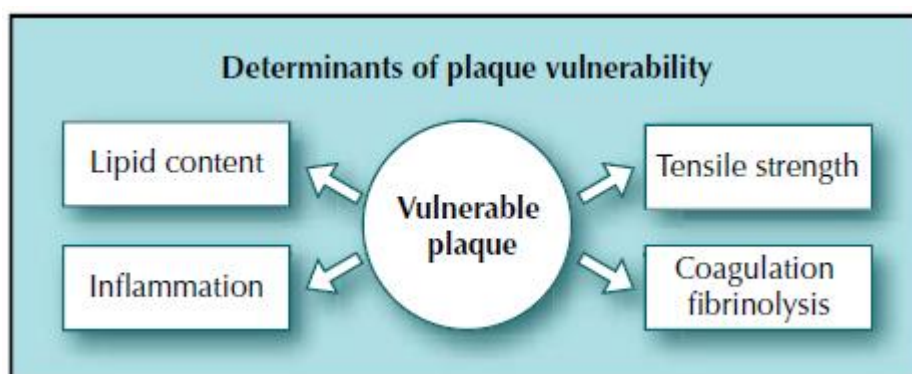


Figura 3 - Uma placa aterosclerótica é caracterizada por um núcleo rico em lipídios (geralmente excedendo os 40% do volume da placa), uma redução da força de resistência dos infiltrados fibrosos de células inflamatórias, e o desequilíbrio entre os parâmetros de coagulação e fibrinolíticos (Retirado de Jones e Farmer, 2008).

Outros estudos demonstraram o papel potencial directo da inflamação na transformação de uma placa aterosclerótica estável, mas potencialmente vulnerável, num participante activo na patogénese de um síndrome coronário agudo. Células inflamatórias, tais como os linfócitos e os monócitos, migram através do endotélio disfuncional, a partir do compartimento vascular. As células inflamatórias tendem a localizar-se em zonas susceptíveis ao desenvolvimento de aterosclerose. Subsequentemente, os monócitos transformam-se na linha celular macrofágica e produzem uma variedade de citocinas e enzimas que podem desempenhar um papel importante na patogénese de um síndrome coronário agudo.

O grau de colagénio na cápsula fibrosa é um determinante chave da força tensional e da resistência à ruptura da placa. Enzimas como a colagenase e a gelatinase, membros do sistema de MMP, têm um papel importante na composição e força da matriz da placa (Renault e Losordo, 2007) através da sua potencial acção na degradação da rede de fibras de colagénio. Adicionalmente, os linfócitos elaboram interferão- γ (figura 4), que reduz a síntese de colagénio, causando enfraquecimento da cápsula fibrosa. O balanço do aumento de degradação e diminuição da síntese de matriz de colagénio resulta na susceptibilidade aumentada da placa à ruptura, com plaquetas e componentes do sistema de coagulação expostos ao núcleo lipídico altamente trombogénico (Libby, 2006).

Um vasto número de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 δ e os ligandos de CD40, foram correlacionados com níveis elevados de lipoproteínas contendo apolipoproteínas-B (LDL, VLDL e quilomicrons) e estão inversamente relacionados com os níveis circulantes de lipoproteínas de alta densidade (HDL), estando por isso implicadas como um factor relevante na estabilidade das placas (Brueckmann *et al.*, 2004). O EAM está

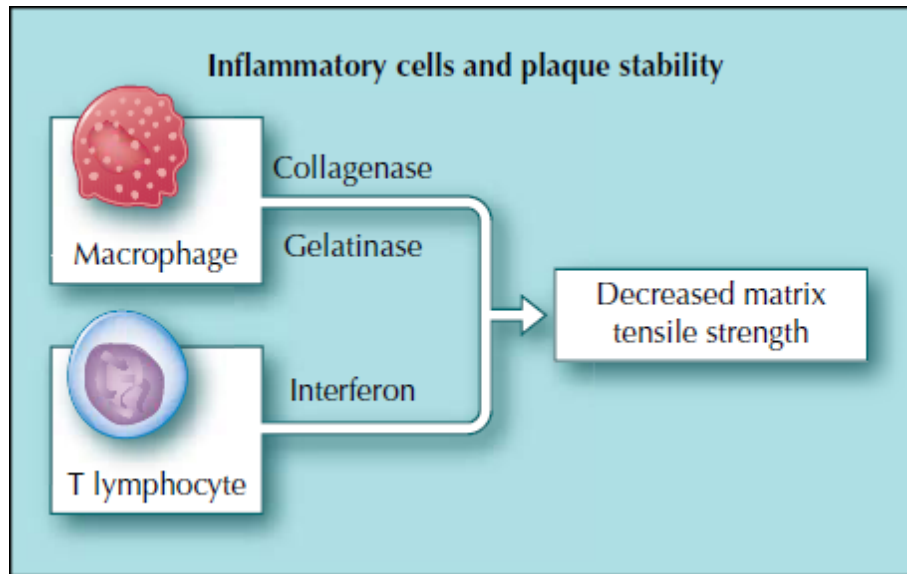


Figura 4 – Membros do sistema de metaloproteínas da matriz (ex: colagenase e gelatinase) alteram de forma adversa o balanço entre a produção e a degradação de colagénio, com uma consequente descida na força ténisil da matriz da placa aterosclerótica vulnerável (retirado de Jones e Farmer, 2008).

associado a níveis elevados destas citocinas, apesar da existência de uma relação causa-efeito directa ser controversa.

As evidências clínicas que suportam a inflamação como elemento importante na patogénese dos síndromes coronários agudos é derivada de estudos que investigaram a PCR como um factor de risco cardiovascular (Albert e Ridker, 1999). Foi demonstrado que a PCR está associada com uma redução na síntese de monóxido de azoto (NO), um aumento do consumo pelos macrófagos de lípidos oxidados e uma migração aumentada de monócitos (figura 5). Além disso, os receptores endoteliais que reconhecem a PCR foram identificados em estudos patológicos (Devaraj *et al.*, 2005).

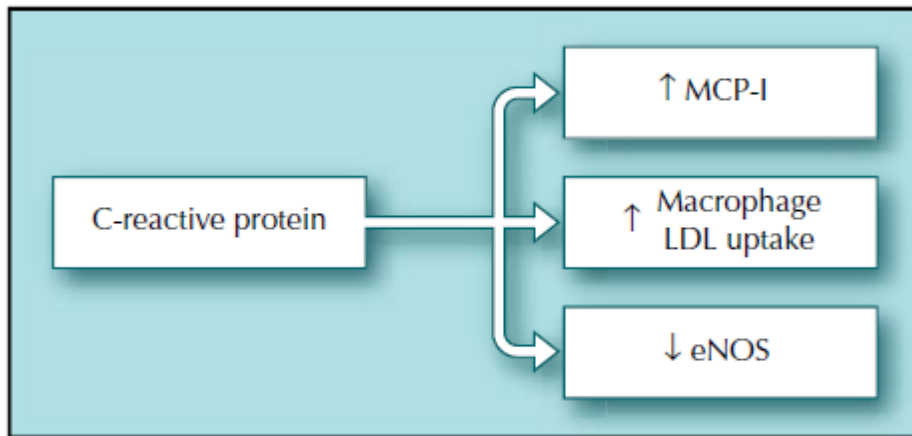


Figura 5 – A proteína C reactiva pode desempenhar um papel directo na aterosclerose pelo aumento da migração de células inflamatórias e do consumo de LDL oxidadas, combinado com uma reduzida biodisponibilidade do monóxido de azoto. *eNOS* – *endothelial nitric oxide synthetase*, *MCP-I* – *monocyte chemoattractant protein-1* (retirado de Jones e Farmer, 2008).

A indução de alterações funcionais endoteliais é considerada como uma fase inicial da aterosclerose. O endotélio normal sintetiza NO devido à activação da eNOS, conduzindo a vasodilatação e reduzida agregação plaquetar. A redução do NO mediada pela PCR predispõe ao aumento da deposição plaquetar e à vasoconstrição.

As teorias em torno da patogénese de um trombo oclusivo agudo têm-se focado no conceito da vulnerabilidade das placas ateroscleróticas, sendo neste que recai o substrato patológico associado à maioria dos síndromes coronários agudos. No entanto, a oclusão coronária pode ocorrer na ausência de ruptura de uma placa aterosclerótica. A erosão do limite endotelial de uma placa aterosclerótica não oclusiva, mas intacta, pode também resultar em oclusão vascular, dependendo do balanço local entre factores trombogénicos e trombolíticos (Jones e Farmer, 2008) (figura 6).

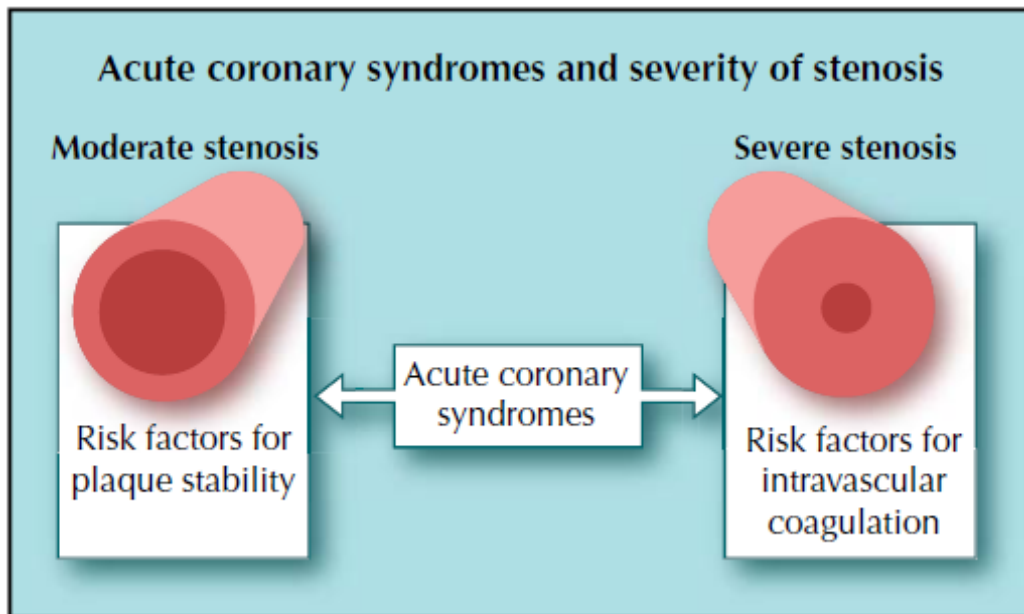


Figura 6 – Síndromes coronárias agudas estão frequentemente associados com placas ateroscleróticas não obstrutivas que sofrem ruptura, enquanto a erosão e os parâmetros da coagulação podem ter um papel mais significativo em lesões obstrutivas mais severas (Retirado de Jones e Farmer, 2008).

4 – Papel das estatinas na fase aguda do EAM

O risco de eventos coronários agudos é maior durante a fase aguda de uma angina instável ou de um EAM (Correia, 2007). Por este motivo, durante os primeiros dias de hospitalização, uma terapêutica farmacológica intensiva e terapias intervencionais coronárias são instituídas para proteger os pacientes contra complicações isquémicas. Para ser considerado eficaz na fase aguda, o tratamento deve ter efeitos benéficos precoces.

Existe um grande nível de entusiasmo acerca da acção das estatinas durante a fase aguda dos síndromes coronários. Originalmente, esta expectativa era baseada em evidências experimentais do aumento da função endotelial e da modulação inflamatória, que surgia precocemente após o início da terapia. No entanto, resultados biologicamente plausíveis não são suficientes para provar os benefícios clínicos (Correia, 2007).

4.1 – Mecanismo de acção

A ideia de que a terapia intensiva com estatinas promove um efeito benéfico precoce após um síndrome coronário agudo é uma viragem na perspectiva tradicional sobre as acções das estatinas, que é baseada na ideia de que baixar os níveis de colesterol LDL reduz a progressão das placas ateroscleróticas e, conseqüentemente, o risco a longo prazo. Este mecanismo de acção leva meses ou mesmo anos a obter benefício clínico significativo. Este ponto de vista é suportado pelos resultados do estudo POSCH (Buchwald *et al.*, 1990), em que 838 pacientes randomizados com EAM prévio e valores de colesterol LDL superiores a 140 mg/dL foram submetidos ou a *bypass* cirúrgico ileal ou a nenhum tratamento. No ramo do estudo em que foi efectuado tratamento cirúrgico houve uma queda de 37,7% nos valores de colesterol LDL para um valor médio de 103 mg/dL, mas este estudo falhou em mostrar

benefícios clínicos nos primeiros 4 anos, apenas mostrando benefícios após um *follow up* médio de 14,7 anos (Buchwald *et al.*, 1998). Uma subanálise do estudo MIRACL (Schwartz *et al.*, 2001) também demonstrou que o risco de eventos clínicos não estava relacionado nem com os níveis de colesterol LDL basais nem com os níveis após 6 semanas (Olsson *et al.*, 2005). Outro estudo, o A-to-Z trial (de Lemos *et al.*, 2004) consistiu em 2 ramos de estudo. Num dos ramos foi administrado uma terapêutica intensiva com estatinas e no outro ramo introduziu-se um placebo nos primeiros 4 meses, seguido de terapêutica moderada com estatinas. Este estudo revelou que a diferença nos níveis de colesterol LDL foi maior durante os primeiros 4 meses de tratamento (124 mg/dL vs 62 mg/dL; $p = 0,001$), período que coincidiu com o da administração do placebo. Apesar disso, não houve diferença nos desfechos clínicos em ambos os ramos de estudo. Somando todos os dados, parece claro que o benefício clínico de uma terapêutica agressiva precoce com estatinas é independente dos níveis de colesterol LDL.

Existem vários mecanismos potenciais para explicar a razão pela qual uma terapêutica precoce com estatinas poderá rapidamente modificar de forma favorável a fisiologia do interface parede-sangue de uma artéria coronária, possibilitando uma redução de eventos isquêmicos recorrentes pós síndrome coronário agudo. Explorando os efeitos pleiotrópicos das estatinas encontramos alguns pontos de interesse, que mostram um potencial terapêutico significativo nos estádios iniciais pós síndrome coronário agudo. Estes efeitos são dependentes da dose, independentes dos lípidos e têm um início rápido. Podem ser divididos em efeitos nas células inflamatórias e nos mediadores inflamatórios, efeitos na integridade e função endotelial, efeitos na trombose e efeitos na composição e morfologia das placas ateroscleróticas (Schwartz e Olsson, 2005; Vun Liew e Ray, 2007).

As estatinas provocam uma série de mudanças nos leucócitos, tendo sido demonstrado que se ligam directamente aos receptores dos linfócitos, causando um aumento

da subclasse Th2 dos linfócitos T-auxiliares, que têm uma acção anti-inflamatória na doença aterosclerótica, aumentando a expressão de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina (IL) 4 e a IL-10, e reduzindo as células Th1 que expressam o interferão- γ , o factor de necrose tumoral- α , e a IL-1. As estatinas também reduzem a activação de monócitos e macrófagos, de modo a produzirem menos espécies reactivas de oxigénio e menos enzimas proteolíticas, que enfraquecem a matriz extracelular e portanto a cápsula fibrosa das placas ateroscleróticas. Além disso as estatinas reduzem os marcadores inflamatórios sistémicos tais como a PCR, a amilóide α sérica, e os ligandos do CD40 (Ray e Cannon, 2005).

A nível do endotélio, verificou-se que em pacientes estáveis, a terapêutica com estatinas pode aumentar a função endotelial independentemente da redução do colesterol, apenas 3 dias após o início do tratamento (Tsunekawa *et al.*, 2001). O mevalonato danifica a função endotelial pela diminuição da síntese de NO. Baseado nisto, mesmo antes de uma redução plasmática dos níveis lipídicos, um efeito directo no endotélio pode ser obtido através da inibição da síntese do ácido mevalónico (Sposito e Chapman, 2002). Nos síndromes coronários agudos, o aumento da função endotelial através da terapêutica com estatinas, em pacientes com EAM, foi demonstrado 6 semanas após o início do tratamento (Dupuis *et al.*, 1999), mas efeitos mais precoces, em comparação com placebo, não foram registados.

No sistema de coagulação, as estatinas aumentam a expressão de trombomodulina e de t-PA, enquanto promovem a redução do factor de von Willebrand, do factor tecidual, do inibidor do activador do plasminogénio e da activação do factor VIII (Vun Liew e Ray, 2007).

Finalmente, os agentes reguladores dos lípidos podem promover um remodelamento favorável das placas ateroscleróticas por remoção dos lípidos do núcleo da lesão. Este efeito pode ocorrer num espaço de tempo muito mais curto do que seria previsível em estudos

sobre regressão crónica em animais e humanos. Uma redução no volume das placas ateroscleróticas nos 6 meses seguintes a um síndrome coronário agudo foi observada usando ultrasons intravasculares, em 24 pacientes randomizados para o tratamento com atorvastatina 20 mg/dia, enquanto o volume das placas cresceu em 24 pacientes randomizados para placebo (Okazaki *et al.*, 2004). De forma similar, uma redução no volume das placas ateroscleróticas foi detectado em pacientes com síndrome coronário agudo, tratado com 5 semanas de infusões de apolipoproteína A-I recombinante, um agente que mimetiza a função das HDL, comparativamente a infusões de placebo (Nissen *et al.*, 2003).

No outro lado do espectro de efeitos podem ser especuladas razões para acreditar que as estatinas podem ser prejudiciais na fase aguda. Após semanas de terapêutica com estatinas, o efeito no colesterol HDL é um aumento benéfico. No entanto, foi descrita uma descida significativa de 3,7 mg/dL no colesterol HDL durante os primeiros 5 dias de tratamento com 80 mg de atorvastatina (Correia *et al.*, 2002). Não está clarificado se isto é clinicamente relevante, mas como o colesterol HDL modula a função endotelial (O'Connell e Genest, 2001; Kuvin *et al.*, 2002; Lupattelli *et al.*, 2002), esta variação aguda negativa pode ser lesiva. Secundariamente, foi relatado que as estatinas induzem a morte de células musculares lisas (Tsujiimoto *et al.*, 2006). A longo prazo, este efeito pode parar a progressão das placas ateroscleróticas, mas na fase aguda pode diminuir a capacidade de uma placa aterosclerótica que sofreu ruptura, reconstituir a sua cápsula fibrosa e estabilizar.

4.2 - Estudos clínicos sobre os benefícios das estatinas na fase aguda de pacientes com síndromes coronárias agudas

4.2.1 – Ensaio clínico de grande dimensão

O MIRACL (*Miocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*)

No MIRACL (Schwartz *et al.*, 2001), em 122 locais de 19 países, 3,086 pacientes com angina instável ou EAM sem supradesnivelamento do segmento ST foram randomizados para um placebo ou para atorvastatina (80 mg/dia) dentro das primeiras 24 - 96 horas de admissão no hospital. A medida de eficácia primária foi a quantificação da efectividade relativamente à incidência de morte, EAM não fatal, paragem cardiovascular com ressuscitação e re-hospitalização por angina instável nestes pacientes. Após 16 semanas de seguimento, uma menor incidência de eventos combinados foi observada no grupo a quem foi administrada atorvastatina (figura 7). Esta redução deveu-se sobretudo a uma menor reincidência de episódios de angina de peito instável, sendo que, relativamente a mortes ou recorrência de EAM, a redução não atingiu significado relevante, apenas contribuindo de forma mínima para a redução geral dos eventos combinados (Schwartz *et al.*, 2001).

Analisando estes dados, a comunidade médico-científica de cardiologia assumiu que a atorvastatina seria um fármaco a iniciar imediatamente após um episódio agudo de um síndrome coronário agudo. No entanto, deste estudo surgem questões relativamente à capacidade de avaliar uma resposta do fármaco na fase aguda, já que a inclusão dos pacientes no estudo após um período de 24 a 96 horas, somado ao tempo decorrido entre o

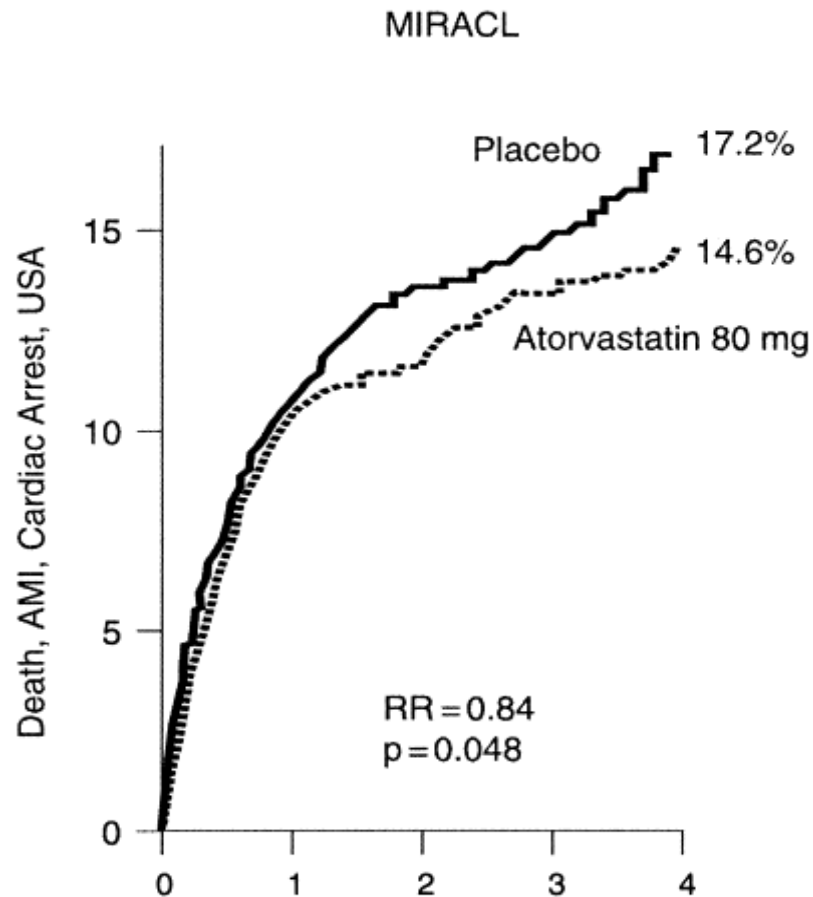


Figura 7 – Tratamento intensivo, mas não moderado, com estatinas reduz a recorrência precoce de eventos isquêmicos após síndrome coronário agudo. Comparado com o placebo, 4 meses de tratamento intensivo com estatina (atorvastatina 80 mg) reduziram a incidência combinada de morte, EAM não fatal, paragem cardíaca com ressuscitação e angina instável recorrente no estudo MIRACL. RR – redução de risco (Retirado de Schwartz e Olsson, 2005).

início dos sintomas até à randomização no estudo (aprox. 63 ± 24 h), significaria que muitos dos pacientes avaliados no estudo estavam já para além da fase aguda do evento.

Apesar do facto de uma avaliação precoce de resultados não ter sido um dos objectivos principais do estudo, pela análise da separação das curvas (atorvastatina vs placebo), existentes apenas após o primeiro mês de seguimento, alguma informação pode

ser retirada, sugerindo que não parecem estar presentes efeitos anti-isquémicos precoces da atorvastatina (Correia, 2007).

O ensaio PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*)

O PROVE-IT (Cannon *et al.*, 2004) consistiu num ensaio randomizado que, contemplando 4,162 indivíduos com síndrome coronário agudo (incluindo EAM com ou sem elevação do segmento ST), comparou 2 tratamentos activos – um de intensidade moderada (pravastatina 40 mg/dia) e um de elevada intensidade (atorvastatina 80 mg/dia) – durante 2 anos. Os resultados também foram avaliados após 30 e 90 dias. O objectivo primário do estudo foi a avaliação da incidência cumulativa de morte, EAM não fatal, re-hospitalização por angina instável ou enfarte, e revascularização coronária efectuada pelo menos 30 dias após a randomização (Cannon *et al.*, 2004).

No ramo do tratamento intensivo, houve uma redução significativamente superior do LDL-C para aproximadamente 62 mg/dL, comparativamente com o ramo do tratamento moderado que registou valores médios de 95 mg/dL, a partir de valores base semelhantes. Esta redução ocorreu sem diferenças significativas na incidência de efeitos adversos relacionados com os fármacos. Aos dois anos de seguimento, a medida de eficácia primária combinada foi reduzida de 26,3% no grupo da pravastatina – 40 mg para 22,4% no grupo da atorvastatina – 80 mg (hazard ratio (HR) 0.84; P = 0,005). Numa análise mais detalhada dos resultados, para um *end-point* composto de recidiva de síndrome coronário agudo ou morte, os benefícios clínicos tornaram-se aparentes ao 15º dia e atingiram relevância estatística ao 30º dia (HR 0.72; P = 0.048). Este resultado sugere que a potência do regime de estatinas pode determinar significativamente a velocidade de benefício. Se para este mesmo estudo se excluirmos os eventos adversos antes dos 6 meses, um benefício similar para a terapêutica

intensiva foi verificado para o mesmo endpoint composto (HR 0.72; P = 0.003) (Ray *et al.*, 2005). Este resultado sugere que uma alta dose de estatinas tenha um efeito cardioprotectivo, tanto precoce como tardiamente, após o evento inicial, constituindo um argumento em favor do início imediato de um tratamento intensivo, e que este se mantenha a longo prazo. No entanto, este estudo revela uma fraqueza, na medida que pacientes até 10 dias após o início do evento (a média de dias no estudo foi de 7 dias) poderiam ser incluídos no estudo. Isto faz com que este estudo não contemple de forma adequada um efeito na fase aguda dos síndromes coronários agudos.

O estudo A to Z (*Agrastat to Zocor*)

No estudo A to Z (de Lemos *et al.*, 2004), 4,496 pacientes com síndrome coronário agudo (inclui EAM com e sem elevação do segmento ST), foram randomizados para uma terapêutica com simvastatina (40 mg/dia no primeiro mês e 80 mg/dia após este período) ou uma terapêutica de controle (placebo nos primeiros 4 meses e simvastatina 20 mg/dia no período subsequente).

Neste estudo, a estratégia de tratamento de simvastatina – 40 mg seguida de simvastatina – 80 mg, resultou em menor número de eventos aos 2 anos (11% de redução relativa de risco) comparado com a estratégia do placebo seguida de simvastatina – 20 mg. Durante o *follow-up* de 4 meses da fase controlada por placebo do estudo, as taxas de eventos foram de 8,2% no grupo da simvastatina – 40 mg e 8,1% no grupo do placebo (figura 8), sugerindo que o tratamento moderado/intensivo falhou em demonstrar benefício comparado com o placebo, durante uma fase inicial pós síndrome coronário agudo (Schwartz e Olsson, 2005). *Follow-up* mais precoce não foi descrito, mas as curvas de incidência cumulativa também não mostram nenhuma tendência para um efeito mais

precoce. Para além disto, os pacientes podiam integrar o estudo dentro dos primeiros 5 dias de terapia (média de 3,7 dias entre o início dos sintomas e inclusão no ensaio). Por isso, vários pacientes não se encontravam na fase aguda do evento aquando da inclusão no estudo (Correia, 2007).

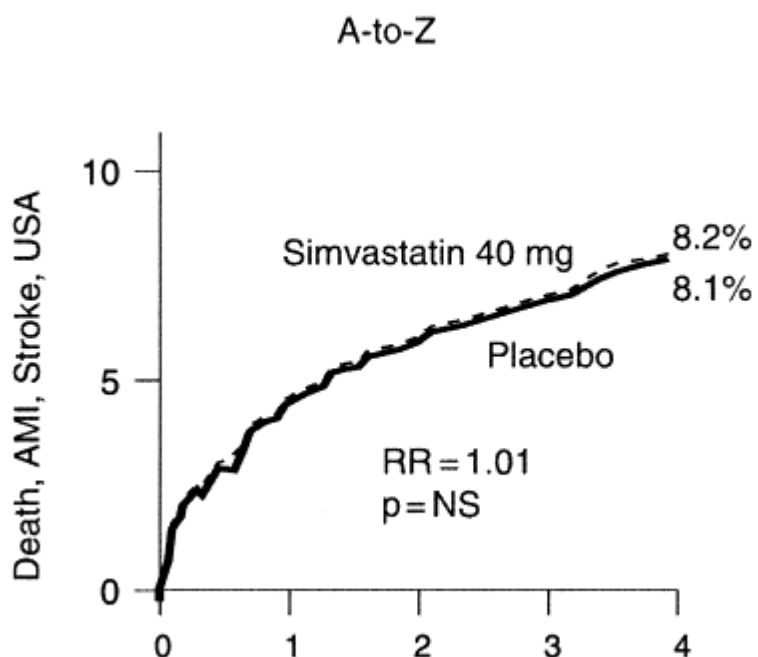


Figura 8 – O tratamento intensivo, mas não moderado, com estatinas reduz a recorrência precoce de eventos isquémicos após síndrome coronário agudo. Comparado com o placebo, 4 meses de tratamento de intensidade moderada com estatina (simvastatina 40 mg) não reduziram a reincidência de eventos isquémicos recorrentes no estudo A to Z. RR – redução do risco (Retirado de Schwartz e Olsson, 2005).

O PACT (*Pravastatin in Acute Coronary Treatment*)

No ensaio PACT (Thompson *et al.*, 2004), estudaram-se efeitos potenciais de uma terapêutica moderada com estatinas no tratamento imediato de síndromes coronárias agudas. Os critérios de inclusão definiram que os pacientes teriam que estar dentro das primeiras 24h após o deflagrar do evento. Inicialmente o estudo foi planejado para uma amostra de 10,000 indivíduos com angina instável ou EAM (com ou sem elevação do segmento ST), randomizados para pravastatina – 20 mg/dia numa fase inicial seguida de pravastatina – 40 mg/dia ou placebo. Por dificuldades de recrutamento, o ensaio foi terminado mais cedo, com apenas 3,408 pacientes a tomarem parte do mesmo. O *follow-up* foi de 30 dias. A incidência de eventos combinados após os primeiros 30 dias foi de 11,6% para a pravastatina e de 12,4% para o placebo. Esta é uma diferença pouco significativa mas a pravastatina está entre as estatinas menos potentes e a dose utilizada foi moderada, podendo não ser suficiente para providenciar um benefício clínico na fase aguda mais significativo. Por isso, fica a ideia de que um tratamento mais agressivo poderá permitir um benefício clínico mais evidente (Schwartz e Olsson, 2005; Correia, 2007; Liew e Ray, 2008).

O PRINCESS

No estudo PRINCESS (R.S. Wright, dados não publicados apresentados nas sessões científicas da Sociedade Europeia de Cardiologia, Agosto de 2004), 3 meses de tratamento randomizado com Cerivastatina 0,4 mg reduziram os eventos isquémicos em aproximadamente 1,4%, em comparação com o placebo, mas o efeito não foi estatisticamente significativo.

Tabela 1 – Resumo dos principais ensaios randomizados sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo.

Ensaio (Ano de publicação)	Tratamento 1º grupo	Tratamento 2º grupo	Número de pacientes / Duração	Tempo até início da terapia	End-point primário	Principais resultados
MIRACL (Schwartz <i>et al.</i> , 2001)	Placebo (135 mg/dL)	Atorvastatina 80 mg (72 mg/dL)	3,086 / 4 meses	63 ± 24 h	Morte, EAM, hospitalização por isquémia instável do miocárdio, ou paragem cardíaca com ressuscitação. Ataque cardíaco foi um <i>end-point</i> secundário	Atorvastatina reduziu os <i>end-points</i> primários de 17,2% no grupo do placebo para 14,6% no grupo da atorvastatina (p = 0.048). Os ataques cardíacos diminuíram de 1.6% para 0.8% (p = 0.045)
PROVE-IT (Cannon <i>et al.</i> , 2004)	Pravastatina 40 mg (95 mg/dL)	Atorvastatina 80 mg (62 mg/dL)	4,162 / 2 anos	7 dias	Morte, EAM, hospitalização por isquémia instável recorrente do miocárdio, revascularização coronária ou ataque cardíaco	Ligeiramente menos <i>end-points</i> com a atorvastatina (22,4%) do que com a pravastatina (26,3%, p = 0.005). atorvastatina reduziu a morte ou EAM em 18% (p = 0.006)
A to Z (de Lemos <i>et al.</i> , 2004)	Placebo (124 mg/dL) Seguido de simvastatina 20 mg (81 mg/dL)	Simvastatina 40 mg (62 mg/dL) seguido de simvastatina 80 mg (66 mg/dL)	4,496 / 4 meses (fase controlada por placebo); 2 anos (incluindo fase de comparação activa)	3,7 dias	Morte cardiovascular, EAM, hospitalização por isquémia instável recorrente do miocárdio e ataque cardíaco	Sem diferença significativa entre grupos. Na fase controlada por placebo (até 4 meses) os <i>end-points</i> primários ocorreram em 8,1% no grupo do placebo e 8,2% nos pacientes tratados com simvastatina. Aos 2 anos os eventos ocorreram em 16,7% no grupo do placebo-simvastatina 20 mg e em 14,4% dos pacientes do grupo da simvastatina 40 mg – simvastatina 80 mg (p = 0.14)
PACT (Thompson <i>et al.</i> , 2004)	Placebo	Pravastatina 20 - 40 mg	3,408 / 1 mês	Não relatado	Morte, EAM ou hospitalização por isquémia instável recorrente do miocárdio	Sem diferença significativa nos <i>end-points</i> primários, que ocorreram em 12,4% no grupo do placebo e 11,6% nos pacientes tratados com simvastatina
PRINCESS (R.S. Wright, dados não publicados apresentados nas sessões científicas da Sociedade Europeia de Cardiologia, Agosto de 2004)	Placebo (139 mg/dL)	Cerivastatina 0.4 mg (97 mg/dL)	3,605 / 3 meses	Não relatado	Morte cardiovascular, EAM, hospitalização por isquémia instável recorrente do miocárdio e ataque cardíaco	Sem diferença significativa entre grupos. Aos 3 meses os <i>end-points</i> primários ocorreram em aproximadamente 13,2% no grupo do placebo e 11,8% no grupo da cerivastatina

Adaptado de Schwartz *et al.*, 2005.

4.2.2 – Ensaio clínicos de pequena dimensão

O ensaio FLORIDA (*Fluvastatin on Risk Diminishment After Acute Myocardial Infarction*)

No ensaio FLORIDA (Liem *et al.*, 2002) foram randomizados 540 pacientes com EAM (com ou sem elevação do segmento ST), até 14 horas desde o início do evento, foram randomizados para uma terapêutica com fluvastatina 80 mg/dia (uma estatina de potência moderada) ou para placebo. Foram quantificados tanto os eventos clínicos como a isquémia detectada por exame Holter de 48 horas após 6 e 12 meses de terapia.

Apesar de diferenças nos níveis de LDL-C, aos 12 meses houve uma descida de 21% no ramo da fluvastatina comparado com uma subida de 9% no ramo do placebo ($P < 0.001$), não foi observada qualquer redução nos eventos clínicos ou isquémia no grupo da fluvastatina comparado com o do placebo tanto aos 6 como aos 12 meses. Aos 12 meses a taxa de combinada de eventos foi de 33% no grupo da fluvastatina contra 36 % no grupo do placebo ($P = 0.34$) (Liem *et al.*, 2002). Duas razões principais podem ser especuladas para este achado negativo: primeiro a fluvastatina não apresenta eficácia na redução de eventos pós síndrome coronário agudo; segundo, o reduzido poder estatístico (apenas 540 pacientes tomaram parte do estudo) e o facto de terem sido incluídos pacientes com EAM com elevação do segmento ST, pode ter dificultado a detecção de efeito anti-isquémico. Os pacientes foram incluídos, em média, 7 dias após o início dos sintomas (muitos para além da fase aguda) e, por isso, este é mais um estudo que falha na correcta avaliação dos efeitos agudos (Schwartz e Olsson, 2005; Correia, 2007; Liew e Ray, 2008).

Estudo de Collivichi *et al* (*Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction*).

Collivichi *et al* realizaram um pequeno estudo (Collivichi *et al.*, 2002), em que 81 pacientes com doença coronária extensa (não passível de revascularização) e síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST foram randomizados para atorvastatina 80 mg/dia ou tratamento convencional após a alta clínica. O tempo média entre a admissão hospitalar e a randomização foi de 12 ± 4 dias, pelo que os efeitos agudos do fármaco não foram avaliados. O tratamento convencional ficou ao critério dos médicos responsáveis e 82% dos pacientes neste grupo fizeram terapêutica com estatinas. O tratamento com atorvastatina permitiu uma redução média total de 52 mg/dL, comparado com 33 mg/dL no ramo do tratamento convencional. Por isso, este estudo corresponde a uma comparação entre um tratamento intensivo e um tratamento moderado com estatinas. Após um *follow-up* de 1 ano, a incidência de eventos isquêmicos foi de 22% com a atorvastatina e de 42% no ramo do tratamento convencional. Um efeito protector estatisticamente significativo foi detectado logo após as primeiras 6 semanas de terapia. Isto sugere que uma terapia que contemple uma dose elevada de estatinas tem uma hipótese superior de fornecer um benefício precoce em relação ao tratamento convencional (Correia, 2007).

Estudo de Correia *et al* (*Effect of atorvastatin (80 mg) on recurrent ischemia in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction*).

Correia *et al* avaliaram o efeito de uma terapia com estatinas na fase aguda, através de um ensaio randomizado que incluiu 100 pacientes com síndrome coronário agudo sem elevação do segmento ST, distribuídos para atorvastatina 80 mg/dia ou para placebo

(Correia *et al.*, 2003). Exames Holter foram realizados de forma contínua durante as primeiras 48 horas de randomização, e apenas pacientes até 48 horas desde o início dos sintomas foram incluídos. Por isso, este ensaio avaliou especificamente a fase aguda, e todos os pacientes foram randomizados numa fase muito precoce pós início do evento (17 ± 11 horas). Os primeiros resultados foram avaliados após 48 horas de hospitalização, ainda dentro da unidade de cuidados coronários. Uma redução da isquemia foi relatada no grupo da atorvastatina, em que se verificou uma proporção significativamente menor de pacientes com 60 ou mais minutos de isquemia. A somar a isto, foi também verificado uma tendência para a diminuição da duração da isquemia e do número de episódios isquêmicos nesse grupo (Correia, 2007). Este estudo também demonstrou efeitos anti-lipídicos (Correia *et al.*, 2002) e anti-inflamatórios (Correia *et al.*, 2003) na fase aguda (nos primeiros 5 dias de terapia) como possíveis explicações para o benefício anti-isquêmico.

Tabela 2 - Resumo de pequenos ensaios randomizados sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronária agudo.

Ensaio (Ano de publicação)	Tratamento 1º grupo	Tratamento 2º grupo	Duração/ Número de pacientes	Tempo até início da terapia	End-point primário	Principais resultados
FLORIDA (Liem <i>et al.</i> , 2002)	Fluvastatina 80 mg/dia	Placebo	1 ano / 540	7 dias	Eventos clínicos e isquemia detectada por exame Holter 24h	Sem redução significativa de eventos clínicos ou isquemia entre os 2 grupos
Colivicchi <i>et al.</i>, 2002	Atorvastatina 80 mg/dia (tratamento intensivo)	Tratamento convencional após alta clínica ao critério dos médicos responsáveis. 82% dos pacientes fizeram estatinas em dose normal	1 ano / 81	12 ± 4 dias	Reincidência de eventos isquêmicos	Reincidência de eventos isquêmicos de 22% com atorvastatina e 42% no ramo de tratamento convencional
Correia <i>et al.</i>, 2003	Atorvastatina 80 mg/dia	Placebo	48 h / 100	17 ± 11 h	Redução da isquemia do miocárdio	Redução da isquemia verificada no grupo da atorvastatina

Adaptado de Schwartz *et al.*, 2005.

4.2.3 – Meta-análises

A meta-análise de Briel *et al* (*Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials*).

Briel *et al.* (2006), elaboraram uma meta-análise sobre ensaios clínicos que testaram o uso de estatinas no síndrome coronário agudo. Incluíram na sua meta-análise 12 estudos (13,024 pacientes) em que a terapêutica com estatinas foi iniciada até 14 dias após o início do evento coronário e cujo *follow-up* mínimo foi de 30 dias. Eventos que tiveram lugar em ambiente hospitalar não foram contabilizados e uma primeira análise dos resultados aos 30 dias (incidências de morte, enfarte não fatal e ataque cardíaco) não mostrou um efeito protector da terapêutica com estatinas, cuja incidência de eventos foi 4,5% comparado com 5% no grupo de controlo ($p = 0.39$). Os resultados de cada ensaio clínico foram uniformes e em concordância com outros grandes estudos como o MIRACL (Schwartz *et al.*, 2001) e o A to Z (de Lemos *et al.*, 2004). Estes resultados mostram que após um mês de tratamento não é demonstrada uma redução na incidência das principais complicações pós síndrome coronário agudo. Esta meta-análise fornece evidências contra o grande entusiasmo em torno do potencial efeito benéfico precoce das estatinas nestes pacientes. Embora não avalie a fase aguda, a ausência de benefício após um mês levanta grandes dúvidas relativamente a um efeito protector ainda mais precoce (Correia, 2007).

Hulten *et al* (*The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials*).

Hulten *et al.* (2006), elaborou também uma meta-análise que incluiu 14 estudos (17,963 pacientes) e avaliou a eficácia das estatinas após síndrome coronária aguda, em moldes semelhantes a Briel *et al.* (2006), mas para um *follow-up* de 24 meses. Este trabalho revelou que um efeito protector relativamente a eventos coronários combinados se revelou significativo aos 6 meses de *follow-up*, contrariamente ao que se vinha verificando nas observações após 1 e 4 meses. Portanto, está de acordo com Briel *et al.* (2006), para uma fase inicial, mas demonstra um potencial benéfico a médio prazo da terapêutica com estatinas (Correia, 2007).

Tabela 3 - Resumo de meta-análises sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo.

Ensaio (Ano de publicação)	Tratamento 1º grupo	Tratamento 2º grupo	Duração/ Número de pacientes	Tempo até início da terapia	End-point primário	Principais Resultados
Briel <i>et al.</i>, 2006	Estatinas (iniciadas até 14 dias depois do início do evento)	Controlo (sem estatinas)	30 dias / 13,024 (12 estudos)	Até 14 dias	Incidência de morte, enfarte não fatal e ataque cardíaco	Sem diferenças significativas (incidência de 4,5% com estatinas contra 5% no grupo de controlo)
Hulten <i>et al.</i>, 2006	Estatinas (iniciadas até 14 dias depois do início do evento)	Controlo (sem estatinas)	24 meses / 17,963 (14 estudos)	Até 14 dias	Incidência de morte, enfarte não fatal e ataque cardíaco	Efeito protector significativo apenas a partir dos 6 meses com estatinas contra o controlo

4.2.4 – Estudos observacionais

Os estudos observacionais têm a possibilidade de avaliar um elevado número de pacientes e fornecem informação com grande poder estatístico. No entanto têm alguns pontos fracos, tais como a impossibilidade de obter variáveis de estudo e terapêuticas randomizadas, assim como pacientes aleatoriamente escolhidos. Por isto, os principais resultados obtidos não podem ser entendidos como definitivos. Como a partir dos ensaios específicos não surgiram evidências definitivas sobre o benefício das estatinas na fase aguda do EAM, será importante rever os resultados de alguns estudos observacionais que tentaram esclarecer o assunto.

Dados do Swedish Registry of Information and Knowledge about Swedish Care Units Study

Este estudo forneceu dados relativos à iniciação de terapêuticas com estatinas durante a hospitalização de 19,599 pacientes com EAM em 58 hospitais diferentes (Stenstrand e Wallentin, 2001). Na altura do registo, finais da década de 90, 25% dos pacientes iniciaram terapêutica com estatinas durante a hospitalização. Esse grupo de pacientes teve uma redução nos eventos cardiovasculares tardios, após 1 ano de *follow-up*, em comparação com os restantes pacientes. Mais uma vez, como o estudo não levou em conta os eventos que ocorreram em meio hospitalar, não é possível avaliar o efeito na fase aguda (Correia, 2007).

O GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)

O GRACE é uma base de dados observacional internacional de resultados para pacientes que são hospitalizados com um síndrome coronário agudo. O GRACE inclui 100 hospitais de 14 países e engloba um total de 10,000 pacientes por ano. Os médicos participantes recebem relatórios mostrando os seus resultados lado-a-lado com os resultados conjuntos de todos os hospitais participantes.

Dados relativos a cerca de 20,000 pacientes deste registo foram analisados por Spencer *et al.*, (2004). Comparando pacientes que nunca receberam estatinas e que não iniciaram terapêutica com estatinas durante a admissão, com pacientes que continuaram com a terapêutica com estatinas que já efectuavam previamente, verificou-se que a continuação da terapêutica estava associada com um valor significativamente mais baixo de risco combinado de EAM, ataque cardíaco ou morte (HR 0.66, 95% CI, 0.56-0.77). Somado a isto, a iniciação de estatinas durante a admissão hospitalar pareceu trazer benefícios (HR 0.87, 95% CI, 0.78-0.97), e os pacientes a quem foi interrompida a terapêutica durante a admissão tiveram um risco similar aos que nunca receberam uma estatina (HR 1.02, 95% CI, 0.74-1.41) (Spencer *et al.*, 2004).

Dados do *U.S.A. National Registry of Myocardial Infarction*

Num estudo semelhante, 300,000 pacientes do *National Registry of Myocardial Infarction*, hospitalizados com EAM foram comparados por Fonarow *et al.* (2005). O grupo de referência consistiu em pacientes que não receberam estatinas durante a admissão hospitalar. Este grupo foi depois comparado com pacientes que continuaram a receber estatinas durante a hospitalização, e com pacientes que apenas iniciaram terapêutica com

estatinas durante a hospitalização. Em ambos houve uma redução do risco de morte (HR 0.46, 95% CI, 0.42-0.50, e HR 0.42, 95% CI, 0.38-0.45, respectivamente) comparativamente com o grupo de referência. Neste estudo verificou-se também, contrariamente ao dos dados do GRACE (Spencer *et al.*, 2004), que a interrupção da terapêutica com estatinas se associou a um aumento do risco (HR 1.25, 95% CI, 1.15-1.36) comparativamente ao grupo de referência (Fonarow *et al.*, 2005).

Os achados destes dois estudos baseados respectivamente nos dados do GRACE (Spencer *et al.*, 2004) e do *U.S.A. National Registry of Myocardial Infarction* (Fonarow *et al.*, 2005) suportam assim a noção de que as estatinas fornecem um benefício agudo quando iniciadas após o deflagrar de um síndrome coronário agudo.

Estudo observacional com dados do ensaio Symphony

Com o objectivo uma vez mais de avaliar a eficácia de uma terapêutica precoce com estatinas foi realizado um estudo observacional com base no ensaio Symphony (Aronow *et al.*, 2001; Stenestrand e Wallentin, 2001; Newby *et al.*, 2002). Esta observação incluiu apenas aqueles que iniciaram a terapêutica com estatinas nos primeiros 7 dias de admissão hospitalar e a mediana foi de 2 dias após a instalação dos sintomas. Foram então comparados 3.952 pacientes que iniciaram estatinas na fase aguda com 8,413 pacientes que não fizeram terapêutica com estatinas. Não houve mais uma vez informação relativa ao relato de eventos intra-hospitalares.

Concluiu-se que não houve efeito benéfico das estatinas aos 90 dias. Mais curioso foi o facto do grupo de pacientes que efectuou estatinas, apesar de menores valores de colesterol total, apresentaram uma incidência superior de eventos em comparação com os pacientes sem estatinas. Isto levanta alguma preocupação relativamente às consequências

das mudanças metabólicas resultantes de uma redução excessiva do colesterol plasmático por uma terapêutica excessivamente agressiva com estatinas no pós síndrome coronário agudo. Estes são, no entanto, resultados de uma subanálise de um estudo e, como tal, os seus resultados não podem ser encarados como definitivos. Deixam no entanto no ar a necessidade de uma avaliação mais concreta, direccionada especificamente para as consequências de uma abordagem intensiva com estatinas na fase aguda de um síndrome coronário agudo (Correia, 2007).

Tabela 4 - Resumo de estudos observacionais sobre o uso de estatinas em pacientes com síndrome coronário agudo.

Ensaio (Ano de publicação)	Tratamento 1º grupo	Tratamento 2º grupo	Duração/ Número de pacientes	Tempo até início da terapia	End-point primário	Principais Resultados
Stenestrاند e Wallentin, 2001	25% dos pacientes iniciaram estatinas durante a hospitalização	Controlo (sem estatinas)	1 ano / 19,599 (58 hospitais)	Início de terapêutica com estatinas durante a hospitalização	Incidência de eventos cardiovasculares tardios	Redução após um ano da incidência de eventos cardiovasculares tardios no grupo das estatinas
GRACE (Spencer <i>et al.</i>, 2004)	Iniciação após evento ou continuação de terapêutica com estatinas	Interrupção aquando do evento ou nunca receberam estatinas em nenhum período (pré ou pós evento)	Não relatado / 20,000 (100 hospitais de 14 países)	Não relatado	Risco combinado de EAM, ataque cardíaco ou morte	Início ou não interrupção de estatinas com benefício relativamente a interrupção ou ausência de terapêutica com estatinas
Fonarow <i>et al.</i>, 2005	Iniciação após evento ou continuação de terapêutica com estatinas	Interrupção aquando do evento ou nunca receberam estatinas em nenhum período (pré ou pós evento)	Não relatado / 300,000	Não relatado	Risco de morte	Início ou não interrupção de estatinas com benefício relativamente a interrupção ou ausência de terapêutica com estatinas.
Baseado no Symphony (Aronow <i>et al.</i>, 2001; Stenestrاند e Wallentin, 2001; Newby <i>et al.</i>, 2002)	Terapêutica com estatinas (3,952 pacientes)	Controlo (sem estatinas) (8,413 pacientes)	90 dias / 12,356	Até 7 dias após admissão hospitalar (admissão com mediana de 2 dias após início dos sintomas)	Incidência de eventos cardiovasculares	Não houve efeito benéfico das estatinas aos 90 dias. Incidência de eventos foi superior no grupo das estatinas apesar de menores valores de colesterol plasmático

5 – Principais evidências da relevância das estatinas nos síndromes coronários agudos

Sendo as doenças cardiovasculares, e em particular a doença coronária cardíaca, a principal causa de morte nos países desenvolvidos, é altamente atractiva a ideia de que o uso de estatinas no pós síndrome coronário agudo reduz significativamente a recorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, é difícil tirar conclusões definitivas a partir dos estudos já realizados sobre a matéria.

Quanto aos benefícios directamente relacionados com os efeitos pleiotrópicos das estatinas, a maioria dos estudos realizados falham em testar a fase aguda pós síndrome coronário agudo. Os tempos de inclusão nos estudos são sempre superiores ao desejável e quase sempre permitem que pacientes fora da fase aguda sejam admitidos. Apenas o trabalho de Correia *et al.* (2003), conseguiu efectivamente estudar este período. Obteve no seu trabalho resultados encorajadores, com redução da gravidade e duração da isquémia no grupo da atorvastatina, e também demonstrou efeitos anti-lipídicos (Correia *et al.*, 2002) e anti-inflamatórios (Correia *et al.*, 2003) na fase aguda (nos primeiros 5 dias de terapia) como possíveis explicações para o benefício anti-isquémico. Infelizmente, o reduzido número de pacientes incluídos no estudo (100) retira importância aos resultados obtidos.

Os estudos observacionais de Spencer *et al.* (2004), e Fonarow *et al.* (2005), apresentaram também resultados encorajadores. O início ou a não interrupção da terapêutica com estatinas mostrou um efeito benéfico comparativamente à interrupção ou ausência de terapêutica com estatinas.

Trabalhos como o PROVE-IT (Cannon *et al.*, 2004), o MIRACL (Schwartz *et al.*, 2001), ou o de Colivicchi *et al.* 2002 mostraram, apesar de falhas na avaliação efectiva da fase precoce pós evento, resultados interessantes com reduções dos riscos combinados de eventos cardiovasculares num período relativamente precoce após o início do tratamento. A

meta-análise de Hulten *et al.* (2006), tal como o estudo observacional de Stenestrand e Wallentin, (2001), revelam também efeitos cardioprotectores mas apenas tardios, após 6 e 12 meses de terapêutica, respectivamente.

Outros estudos como o PACT (Thompson *et al.*, 2004), o PRINCESS (R.S. Wright, dados não publicados apresentados nas sessões científicas da Sociedade Europeia de Cardiologia, Agosto de 2004) ou o FLORIDA (Liem *et al.*, 2002) não demonstraram qualquer benefício estatisticamente relevante da terapêutica com estatinas. Em sintonia com estes resultados está também a meta-análise de Briel *et al.* (2006), em que não se verificaram diferenças significativas entre as terapêuticas instituídas (incidência de 4,5% eventos combinados de morte, enfarte não fatal e ataque cardíaco com estatinas contra 5% no grupo de controlo).

6 – Terapêutica agressiva vs *standard* após síndrome coronário agudo

Alguns dos trabalhos analisados anteriormente comparam objectivamente uma terapêutica *standard* vs terapêutica agressiva com estatinas após síndrome coronário agudo.

O PROVE-IT (Cannon *et al.*, 2004) comparou uma terapêutica *standard* de pravastatina 40 mg (95 mg/dL) com atorvastatina 80 mg (62 mg/dL). Este ensaio sugeriu que uma alta dose de estatinas tenha um efeito cardioprotectivo, tanto precoce como tardio, após o evento inicial, constituindo um argumento a favor do início precoce com um tratamento intensivo, e que este se mantenha a longo prazo. No entanto, este estudo não contempla de forma adequada um efeito na fase aguda dos síndromes coronários agudos.

O A to Z (de Lemos *et al.*, 2004) faz uma comparação semelhante para uma fase mais tardia. Simvastatina 40 mg/dia no primeiro mês e 80 mg/dia após este período *versus* terapêutica de controlo com placebo nos primeiros 4 meses e simvastatina 20 mg/dia no período subsequente. Só depois de 4 meses de tratamento é que existe uma comparação efectiva. No entanto, é de realçar que aos 4 meses não foi detectada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os dois ramos, o que não favorece o uso de uma terapêutica mais intensiva com estatinas numa fase inicial. Após dois anos os eventos ocorreram em 16,7% no grupo do placebo-simvastatina 20 mg e em 14,4% dos pacientes do grupo da simvastatina 40 mg – simvastatina 80 mg ($p = 0.14$), o que volta a demonstrar um potencial benefício a médio prazo de uma abordagem mais intensiva.

Colivicchi *et al.* (2002), compararam uma terapêutica intensiva com atorvastatina 80 mg/dia *versus* tratamento convencional ao critério dos médicos responsáveis após alta clínica (82% dos pacientes fizeram estatinas em dose normal). Após um ano de tratamento, a reincidência de eventos isquémicos foi mais baixa no ramo do tratamento intensivo com atorvastatina (22%) do que no ramo do tratamento convencional (42%), o que parece ser um

forte indicador a favor de uma abordagem mais agressiva; contudo, realça-se que este é um estudo muito pequeno e por isso pouco valorizável.

O estudo observacional com base no ensaio Symphony (Aronow *et al.*, 2001; Stenestrand e Wallentin, 2001; Newby *et al.*, 2002), apesar de não fazer uma comparação objectiva entre uma terapêutica agressiva *versus* standard introduz pela primeira vez um dado importante e que deve ser realçado. Neste largo estudo, apesar das dificuldades inerentes à impossibilidade de obter variáveis de estudo e terapêuticas randomizadas, e pacientes aleatoriamente escolhidos, foi possível constatar que uma abordagem agressiva após o evento coronário agudo pode trazer um aumento de risco. Os pacientes que efectuaram estatinas, apesar de menores valores de colesterol total, apresentaram uma incidência superior de eventos em comparação com os pacientes sem estatinas. Isto levanta alguma preocupação relativamente às consequências negativas das mudanças metabólicas resultantes de uma redução excessiva do colesterol plasmático através de uma terapêutica agressiva com estatinas no pós síndrome coronário agudo.

Tendo em conta os resultados atrás referidos, o efeito protector de uma terapêutica mais agressiva continua a mostrar-se promissor mas, possivelmente, dentro de certos limites, nos quais a redução dos níveis totais de colesterol plasmático não seja excessiva. No entanto, isto pode apenas ser concluído para fases mais tardias do tratamento já que, tendo em conta os efeitos pleiotrópicos das estatinas e seus potenciais benefícios em abordagens agressivas na fase aguda, não há ainda resultados disponíveis na literatura que os suportem ou contrariem.

7 - Conclusões

Acreditar que uma terapia intensiva com estatinas promove um efeito benéfico precoce pós síndrome coronário agudo é uma viragem na perspectiva tradicional, que se baseia na ideia de que baixar os níveis de colesterol LDL reduz a progressão das placas ateroscleróticas e, conseqüentemente, o risco a longo prazo. Mas este mecanismo de acção leva meses ou mesmo anos a obter benefício clínico significativo. Explorando os efeitos pleiotrópicos das estatinas encontram-se vários pontos de interesse, que se acreditam ser de utilidade terapêutica no pós-síndrome coronário agudo. Estes efeitos são dependentes da dose, independentes dos lípidos e têm um início rápido. Podem ser divididos em efeitos nas células inflamatórias e nos mediadores inflamatórios, efeitos na integridade e função endotelial, efeitos na trombose e efeitos na composição e morfologia das placas ateroscleróticas.

À luz dos estudos experimentais, mas sobretudo clínicos, disponíveis na literatura e tendo em conta os trabalhos analisados, a abordagem inicial com estatinas no pós síndrome coronário agudo revela-se benéfica, e apesar de alguns trabalhos não mostrarem diferenças estatisticamente significativas e falharem em testar objectivamente a fase aguda, concluí-se que uma terapêutica inicial com estatinas será sempre desejável.

Relativamente ao efeito protector de uma terapêutica mais agressiva, esta continua a mostrar-se promissora mas, possivelmente, apenas dentro de certos limites, nos quais a redução dos níveis totais de colesterol plasmático não seja excessiva. Este efeito cardioprotector foi devidamente comprovado para fases mais tardias do tratamento e deve-se sobretudo ao efeito anti-lipídico. Quanto aos potenciais benefícios das abordagens agressivas com estatinas na fase aguda, baseados nos seus efeitos pleiotrópicos, os dados disponíveis na literatura não são ainda suficientes para fornecer respostas definitivas.

8 – Referências Bibliográficas

- 2002 report NCEP, (2002). "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report." *Circulation* 106(25): 3143-3421.
- Aikawa, M., Rabkin, E., Sugiyama, S., *et al.* (2001). "An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro." *Circulation* 103(2): 276-283.
- Albert, M. A. e Ridker, P. M. (1999). "The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk." *Curr Cardiol Rep* 1(2): 99-104.
- Alberts, A. W. (1988). "Discovery, biochemistry and biology of lovastatin." *Am J Cardiol* 62(15): 10J-15J.
- Arnaud, C., Braunersreuther, V. e Mach, F. (2005). "Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins." *Trends Cardiovasc Med* 15(6): 202-206.
- Aronow, H. D., Topol, E. J., Roe, M. T., *et al.* (2001). "Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study." *Lancet* 357(9262): 1063-1068.
- Bourcier, T. e Libby, P. (2000). "HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(2): 556-562.
- Briel, M., Schwartz, G. G., Thompson, P. L., *et al.* (2006). "Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials." *JAMA* 295(17): 2046-2056.
- Brueckmann, M., Bertsch, T., Lang, S., *et al.* (2004). "Time course of systemic markers of inflammation in patients presenting with acute coronary syndromes." *Clin Chem Lab Med* 42(10): 1132-1139.
- Buchwald, H., Varco, R. L., Boen, J. R., *et al.* (1998). "Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and

- morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias." *Arch Intern Med* 158(11): 1253-1261.
- Buchwald, H., Varco, R. L., Matts, J. P., *et al.* (1990). "Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH)." *N Engl J Med* 323(14): 946-955.
- Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., *et al.* (2004). "Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes." *New England Journal of Medicine* 350(15): 1495-1504.
- Chung, H. K., Lee, I. K., Kang, H., *et al.* (2002). "Statin inhibits interferon-gamma-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in vascular endothelial and smooth muscle cells." *Exp Mol Med* 34(6): 451-461.
- Colivicchi, F., Guido, V., Tubaro, M., *et al.* (2002). "Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction." *Am J Cardiol* 90(8): 872-874.
- Correia, L. C. (2007). "Is there a true beneficial effect of statin therapy in the acute phase of unstable angina or myocardial infarction?" *Curr Vasc Pharmacol* 5(3): 221-225.
- Correia, L. C., Magalhaes, L. P., Santana, O., *et al.* (2003). "Effect of atorvastatin (80 mg) on recurrent ischemia in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 91(11): 1355-1357.
- Correia, L. C., Sposito, A. C., Lima, J. C., *et al.* (2003). "Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 92(3): 298-301.
- Correia, L. C., Sposito, A. C., Passos, L. C., *et al.* (2002). "Short-term effect of atorvastatin (80 mg) on plasma lipids of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction." *Am J Cardiol* 90(2): 162-164.
- Correia, L. C. L., Sposito, A. C., Passos, L. C. S., *et al.* (2002). "Short-term effect of atorvastatin (80 mg) on plasma lipids of patients with unstable angina pectoris or non-q-wave acute myocardial infarction." *American Journal of Cardiology* 90(2): 162-+.
- Corsini, A., Ferri, N. e Cortellaro, M. (2007). "Are pleiotropic effects of statins real?" *Vasc Health Risk Manag* 3(5): 611-613.

- de Lemos, J. A., Blazing, M. A., Wiviott, S. D., *et al.* (2004). "Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial." *JAMA* 292(11): 1307-1316.
- Devaraj, S., Du Clos, T. W. e Jialal, I. (2005). "Binding and internalization of C-reactive protein by Fcγ receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(7): 1359-1363.
- Dupuis, J., Tardif, J. C., Cernacek, P., *et al.* (1999). "Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial." *Circulation* 99(25): 3227-3233.
- Endo, A., Kuroda, M. e Tsujita, Y. (1976). "ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*." *J Antibiot (Tokyo)* 29(12): 1346-1348.
- Essig, M., Nguyen, G., Prie, D., *et al.* (1998). "3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins." *Circ Res* 83(7): 683-690.
- Eto, M., Kozai, T., Cosentino, F., *et al.* (2002). "Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways." *Circulation* 105(15): 1756-1759.
- Fonarow, G. C., Wright, R. S., Spencer, F. A., *et al.* (2005). "Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality." *Am J Cardiol* 96(5): 611-616.
- Fukumoto, Y., Libby, P., Rabkin, E., *et al.* (2001). "Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits." *Circulation* 103(7): 993-999.
- Goldstein, J. L. e Brown, M. S. (1990). "Regulation of the mevalonate pathway." *Nature* 343(6257): 425-430.
- Gordon, T. e Kannel, W. B. (1971). "Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study." *JAMA* 215(10): 1617-1625.
- Gossl, M., Versari, D., Hildebrandt, H., *et al.* (2007). "Vulnerable plaque: detection and management." *Med Clin North Am* 91(4): 573-601; ix-x.

- Huhle, G., Abletshauser, C., Mayer, N., *et al.* (1999). "Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor." *Thromb Res* 95(5): 229-234.
- Hulten, E., Jackson, J. L., Douglas, K., *et al.* (2006). "The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Arch Intern Med* 166(17): 1814-1821.
- Ii, M. e Losordo, D. W. (2007). "Statins and the endothelium." *Vascul Pharmacol* 46(1): 1-9.
- Illingworth, D. R. e Tobert, J. A. (2001). "HMG-CoA reductase inhibitors." *Adv Protein Chem* 56: 77-114.
- Istvan, E. S. e Deisenhofer, J. (2001). "Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase." *Science* 292(5519): 1160-1164.
- Jasinska, M., Owczarek, J. e Orszulak-Michalak, D. (2007). "Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects." *Pharmacol Rep* 59(5): 483-499.
- Jones, P. H. e Farmer, J. A. (2008). "Adjunctive interventions in myocardial infarction: the role of statin therapy." *Curr Atheroscler Rep* 10(2): 142-148.
- Kimura, M., Kurose, I., Russell, J., *et al.* (1997). "Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17(8): 1521-1526.
- Koh, K. K. (2000). "Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability." *Cardiovasc Res* 47(4): 648-657.
- Kuvin, J. T., Ramet, M. E., Patel, A. R., *et al.* (2002). "A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: Enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression." *American Heart Journal* 144(1): 165-172.
- Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., *et al.* (1998). "Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors." *Circulation* 97(12): 1129-1135.
- Laufs, U. e Liao, J. K. (1998). "Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase." *J Biol Chem* 273(37): 24266-24271.
- Laufs, U., Marra, D., Node, K., *et al.* (1999). "3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1)." *J Biol Chem* 274(31): 21926-21931.

- Liao, J. K. e Laufs, U. (2005). "Pleiotropic effects of statins." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 89-118.
- Libby, P. (2006). "Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature." *Am J Cardiol* 98(12A): 3Q-9Q.
- Liem, A. H., van Boven, A. J., Veeger, N. J., *et al.* (2002). "Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial." *European Heart Journal* 23(24): 1931-1937.
- Liew, T. V. e Ray, K. K. (2008). "Intensive statin therapy in acute coronary syndromes." *Curr Atheroscler Rep* 10(2): 158-163.
- Lupattelli, G., Marchesi, S., Roscini, A. R., *et al.* (2002). "Direct association between high-density lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia." *American Journal of Cardiology* 90(6): 648-+.
- McTaggart, F., Buckett, L., Davidson, R., *et al.* (2001). "Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor." *Am J Cardiol* 87(5A): 28B-32B.
- Newby, L. K., Kristinsson, A., Bhapkar, M. V., *et al.* (2002). "Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes." *JAMA* 287(23): 3087-3095.
- Nissen, S. E., Tsunoda, T., Tuzcu, E. M., *et al.* (2003). "Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial." *JAMA* 290(17): 2292-2300.
- O'Connell, B. J. e Genest, J. (2001). "High-density lipoproteins and endothelial function." *Circulation* 104(16): 1978-1983.
- Okazaki, S., Yokoyama, T., Miyauchi, K., *et al.* (2004). "Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study." *Circulation* 110(9): 1061-1068.
- Olsson, A. G., Schwartz, G. G., Szarek, M., *et al.* (2005). "High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial." *European Heart Journal* 26(9): 890-896.

- Pfohl, M., Naoumova, R. P., Kim, K. D., *et al.* (1998). "Use of cholesterol precursors to assess changes in cholesterol synthesis under non-steady-state conditions." *European Journal of Clinical Investigation* 28(6): 491-496.
- Rasmussen, L. M., Hansen, P. R., Nabipour, M. T., *et al.* (2001). "Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells." *Biochem J* 360(Pt 2): 363-370.
- Ray, K. K. e Cannon, C. P. (2005). "The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes." *J Am Coll Cardiol* 46(8): 1425-1433.
- Ray, K. K., Cannon, C. P., McCabe, C. H., *et al.* (2005). "Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial." *J Am Coll Cardiol* 46(8): 1405-1410.
- Renault, M. A. e Losordo, D. W. (2007). "The matrix revolutions: matrix metalloproteinase, vasculogenesis, and ischemic tissue repair." *Circ Res* 100(6): 749-750.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Clearfield, M., *et al.* (2001). "Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events." *N Engl J Med* 344(26): 1959-1965.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M. A., *et al.* (1999). "Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators." *Circulation* 100(3): 230-235.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M. A., *et al.* (1998). "Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators." *Circulation* 98(9): 839-844.
- Rodwell, V. W., Nordstrom, J. L. e Mitschelen, J. J. (1976). "Regulation of HMG-CoA reductase." *Adv Lipid Res* 14: 1-74.
- Rosenson, R. S. e Tangney, C. C. (1998). "Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction." *JAMA* 279(20): 1643-1650.
- Schwartz, G. G. e Olsson, A. G. (2005). "The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes." *Am J Cardiol* 96(5A): 45F-53F.
- Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D., *et al.* (2001). "Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial." *JAMA* 285(13): 1711-1718.

- Spencer, F. A., Allegrone, J., Goldberg, R. J., *et al.* (2004). "Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study." *Ann Intern Med* 140(11): 857-866.
- Sposito, A. C. e Chapman, M. J. (2002). "Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(10): 1524-1534.
- Stenstrand, U. e Wallentin, L. (2001). "Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival." *JAMA* 285(4): 430-436.
- Stoll, L. L., McCormick, M. L., Denning, G. M., *et al.* (2004). "Antioxidant effects of statins." *Drugs Today (Barc)* 40(12): 975-990.
- Sytkowski, P. A., Kannel, W. B. e D'Agostino, R. B. (1990). "Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study." *N Engl J Med* 322(23): 1635-1641.
- Thompson, P. L., Meredith, I., Amerena, J., *et al.* (2004). "Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial." *Am Heart J* 148(1): e2.
- Tobert, J. A., Hitzenberger, G., Kukovetz, W. R., *et al.* (1982). "Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase." *Atherosclerosis* 41(1): 61-65.
- Tracy, R. P. (1999). "Inflammation markers and coronary heart disease." *Curr Opin Lipidol* 10(5): 435-441.
- Tsujimoto, A., Takemura, G., Mikami, A., *et al.* (2006). "A therapeutic dose of the lipophilic statin pitavastatin enhances oxidant-induced apoptosis in human vascular smooth muscle cells." *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 48(4): 160-165.
- Tsunekawa, T., Hayashi, T., Kano, H., *et al.* (2001). "Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days." *Circulation* 104(4): 376-379.
- Van Aelst, L. e D'Souza-Schorey, C. (1997). "Rho GTPases and signaling networks." *Genes Dev* 11(18): 2295-2322.
- Vun Liew, T. e Ray, K. K. (2007). "Aggressive statin therapy for acute coronary syndromes." *Curr Cardiol Rep* 9(4): 298-302.

- Weitz-Schmidt, G., Welzenbach, K., Brinkmann, V., *et al.* (2001). "Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site." *Nature Medicine* 7(6): 687-692.
- Wright, R. S., Murphy, J. G., Bybee, K. A., *et al.* (2002). "Statin lipid-lowering therapy for acute myocardial infarction and unstable angina: efficacy and mechanism of benefit." *Mayo Clin Proc* 77(10): 1085-1092.