KLEBER BOMFIM ARAUJO MARTINS

**Estudo randomizado da intervenção coronária percutânea após
administração da rosuvastatina para prevenção
de infarto do miocárdio periprocedimento**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos

**SÃO PAULO
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Kleber Bomfim Araújo

Estudo randomizado da intervenção coronária percutânea após administração de rosuvastatina para prevenção de infarto do miocárdio periprocedimento/Kleber Bomfim Araújo Martins.-- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos

Descritores: 1.Angina Estável 2. Stents. 3. Infarto do Miocárdio. 4.
Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. 5. Angioplastia.

USP/IDPC/Biblioteca/035 /14

DEDICATÓRIA

Ao DEUS Eterno, Criador, Mantenedor e Salvador, cuja essência é a misericórdia e o amor. Fonte das minhas realizações, estímulos e coragem que falava comigo: confie em mim, estou ao seu lado te capacitando para um grande propósito. A Ele, toda honra e glória.

Aos pacientes, pela confiança e colaboração com a pesquisa em aceitarem fazer parte deste estudo. Todos foram a razão desta pesquisa para o bem da comunidade.

Aos meus amados filhos, Kleber Victor e Gabriel. Dois diamantes preciosos que DEUS nos deu para lapidar, mas que não foi preciso, porque já vieram com o brilho e a beleza do mais belo e raro diamante que irradia a luz de suas sombras.

Aos meus pais, “in memoriam” Benedito e Vilma. Ao meu pai, que, desde os meus 5 anos de idade, foi convocado por DEUS a me proteger ao lado dele. A minha mãe, pelo AMOR e pelas incansáveis orações, em todos os momentos, está ao lado de DEUS olhando por mim.

À minha AMADA esposa Celia. Dizem erradamente que o casamento é ser tolerante, ceder e abdicar de sonhos. Celia é exatamente o contrário, é amor, admiração, estímulo, liberdade e confiança. A ti, de todo o meu coração.

Há acontecimentos que palavras não explicam; foi o que aconteceu com meu AMIGO e Orientador Dr. Luiz Alberto Mattos. Ele foi o enviado por DEUS para que o propósito fosse realizado.

Aos amigos da pós-graduação, pelo companheirismo e pelos bons momentos que ficarão marcados.

AGRADECIMENTOS

Ao Amigo e Orientador Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos, pela competência apresentada e dedicação a este estudo, com revisão dedicada e minuciosa. Meus agradecimentos eternos. Minha admiração e respeito por tudo que fez.

À Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Souza, meus agradecimentos pela dedicação e pelas orientações na pós-graduação e por ser grande incentivadora das pesquisas.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, pelo estímulo a esta pesquisa, e por ser um líder que engrandece e honra o nome do país na comunidade científica mundial.

À Nídia Barbosa, Edna Valéria da Silva, Renata da Silva Lima, Maria Helena e Dr. Mauricio Oliveira, os quais foram colaboradores diretos e um presente enviados por Deus. Sem vocês, o sonho seria mais distante.

À Dra. Áurea Jacob Chaves, que sempre me atendia com gentileza e sabedoria nas minhas dúvidas, demonstrando respeito e grande conhecimento científico.

Ao Dr. Dikran Armaganijan, à Dra. Cláudia Maria Rodrigues Alves e à Dra. Áurea Jacob Chaves, que, na banca do Exame de Qualificação, demonstraram, com sabedoria, o que eu devia fazer para conseguir chegar aos objetivos.

À Angela Paes, também enviada por Deus para ter participação direta na pesquisa e, agora, uma nova amiga.

Ao Dr. Fausto Feres, AMIGO e Diretor do Setor de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que me acolheu com cortesia, permitindo a minha presença no setor.

Ao Prof. Dr. Alexandre Abizaid, atual Diretor do Setor de Hemodinâmica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pessoa que sou admirador pela cordialidade, pela sabedoria, pelo caráter de liderança e pelo respeito com o próximo.

Aos novos AMIGOS, os Doutores José de Ribamar Costa Júnior, Dmitry Siqueira, Rodolfo Staico, Ricardo Costa e Daniel Chamié, e, também, aos velhos amigos, Sérgio Braga e Galo Maldonado, pelos momentos agradáveis de convivência e, ao mesmo tempo, orientadores e incentivadores da pesquisa.

À Valquíria Dias, pela excelente contribuição, prontidão, gentileza e competência. Muito obrigado por me atender sempre que precisei. Você foi especial.

À Janeide Santos, pelas orientações e pela preciosa ajuda.

Ao Sr. Marcelo de Oliveira Quirino, um grande homem que sempre foi educado, prestativo e responsável na função. Agradeço pelo exaustivo trabalho na elaboração das gravações dos CDs.

Ao Dr. Luiz Fernando Tanajura e à Dra. Marinella Centemero, agradeço a confiança por me permitirem o acesso ao Setor de Angioplastia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e, ao mesmo tempo, por me darem oportunidade de aprender durante o convívio.

À Amiga Dra. Thais Vieira, que teve grande colaboração para a pesquisa e os incentivos nesta jornada.

Aos AMIGOS, Thiago Lopes, Sergio Tavares e Josilavio Araujo, que têm o conhecimento de saber o que fazer e a virtude de saber fazer. Meus agradecimentos por entenderem minhas ausências.

Ao admirado AMIGO Marcos Almeida, incentivador e grande mestre na arte do conhecimento que, tem como o melhor discurso, o exemplo. Meu agradecimento pelas orientações.

À bibliotecária Anna Simene, pela ajuda na elaboração da ficha catalográfica.

*“Todo aquele que se dedica ao estudo da ciência
chega a convencer-se de que, nas leis do Universo, se
manifesta um Espírito sumamente superior ao do
homem, e perante o qual nós, com os nossos poderes
limitados, devemos humilhar-nos”.*
(Albert Einstein)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3. ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/FMUSP; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals Indexed in Index Medicus*”.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Justificativa.....	5
1.2 O estado da arte na prevenção de infarto do miocárdio periprocedimento com uso de estatinas antes da intervenção coronária percutânea	6
1.3 Infarto do miocárdio periprocedimento	13
1.3.1 Significado clínico do infarto do miocárdio periprocedimento.....	13
1.3.2 Mecanismos para a ocorrência de infarto do miocárdio periprocedimento	15
1.3.2.1 Tipo 1 ou proximal	16
1.3.2.2 Tipo 2 ou distal	17
1.3.3 Fatores de risco.....	18
1.3.3.1 Fatores relacionados ao paciente.	18
1.3.3.2 Fatores relacionados à placa coronária.....	19
1.3.3.3 Fatores relacionados ao procedimento.....	19
1.3.4 Terceira definição universal de IMP.....	20
1.4 Rosuvastatina	21
1.4.1 Farmacologia.....	22
1.4.1.1 Farmacodinâmica.....	22
1.4.1.2 Farmacocinética.....	22
1.4.2 Efeitos pleiotrópicos da rosuvastatina.....	23
1.4.3 Segurança	24
1.4.4 Contraindicação	25
1.4.5 Interações medicamentosas	25

1.4.5.1 Farmacodinâmica das interações medicamentosas.....	26
1.4.5.2 Farmacocinética das interações medicamentosas.....	26
1.4.6 Dizeres legais da rosuvastatina (CRESTOR [®]).....	27
2 HIPÓTESE E OBJETIVOS	30
3 MÉTODOS.....	32
3.1 Delineamento	32
3.2 População-alvo	32
3.3 Elegibilidade.....	32
3.3.1 Critérios de inclusão	32
3.3.2 Critérios de exclusão.....	33
3.4 Intervenções do estudo.....	34
3.4.1 Avaliação clínica complementar e laboratorial	34
3.4.2 Procedimento.....	35
3.4.3 Recrutamento dos pacientes	35
3.4.2 Protocolo medicamentoso	36
3.5 Medicação do estudo	37
3.5.1 Apresentação	37
3.5.2 Controle da medicação.....	37
3.5.3 Responsabilidade pelo fármaco do estudo	37
3.6 Intervenção coronária percutânea.....	38
3.7 Avaliação hospitalar	38
3.8 Relatos de reações adversas inesperadas ao fármaco.	39
3.9 Financiamento do estudo	40
3.10 Aspectos éticos da pesquisa	40
3.11 Desfechos de interesse	41
3.11.1 Desfecho primário	41
3.11.2 Desfechos secundários	41
3.12 Definições	41
3.13 Cálculo amostral.....	42
3.14 Análise estatística.....	43
4 RESULTADOS	45
4.1 Comparações entre os grupos antes da ICP	47

4.2	Comparações das características angiográficas e dos procedimentos.	49
4.3	Evolução intra-hospitalar nos dois grupos	50
4.4	CK-MB massa - comparações pré e pós-ICP.....	51
4.5	Análise dos desfechos primário e secundário	52
4.6	Fatores associados aos desfechos.....	53
4.6.1	Fatores associados ao desfecho primário (elevação de CK-MB > 3 x LSN).....	54
4.6.2	Fatores associados ao desfecho secundário (elevação de CK-MB > 1 vez o LSN).....	56
5	DISCUSSÃO	60
6	LIMITAÇÕES.....	67
7	CONCLUSÕES	69
8	ANEXOS.....	71
9	REFERÊNCIAS.....	76

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ClCr	Clearance da Creatinina
CK-MB	Creatina-Quinase Banda Miocárdica
C _{max}	Concentração Máxima
cTn	Troponina cardíaca
DAC	Doença arterial Coronária
<i>et al.</i>	e outros
IAMST	Infarto agudo do Miocárdio com Supra do Segmento ST
ICP	Intervenção Coronária Percutânea
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMP	Infarto do Miocárdio Periprocedimento
IIQ	Intervalo Interquartilico
LDL	Colesterol de Baixa Densidade
LSN	Limite Superior do Normal
n	número
nmol/L	Nanomol por Litro
NS	Não Significativo
OATP-1B1	Ânion Orgânico Transportador de Polipeptídeo
PCR-US	Proteína C Reativa - Ultra Sensível
RCM	Revascularização Cirúrgica do Miocárdio
SCA	Síndrome Coronária Aguda
SCAI	<i>Society for Cardiovascular Angiography and Interventions</i>
ST	Segmento ST
TCO	Tomografia de Coerência Óptica
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
T _{max}	Tempo Máximo
vs	<i>Versus</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estratégias de tratamentos com estatina antes da intervenção coronária percutânea para redução de infarto do miocárdio periprocedimento.....	7
Tabela 2 -	Propriedades farmacocinéticas das estatinas.....	23
Tabela 3 -	Protocolo medicamentoso de rotina utilizado para os pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	37
Tabela 4 -	Comparações entre os grupos quanto às características clínicas observadas antes do procedimento.	47
Tabela 5 -	Comparações entre os grupos quanto ao tratamento médico ambulatorial.	48
Tabela 6 -	Comparações entre os grupos quanto às características bioquímicas (dosagens laboratoriais) antes do procedimento.....	48
Tabela 7 -	Comparações entre os grupos quanto às características angiográficas.	49
Tabela 8 -	Comparações entre os grupos quanto às características do procedimento.....	50
Tabela 9 -	Intercorrências angiográficas observadas durante o procedimento.....	50
Tabela 10 -	Desfechos primário e secundários nos grupos com e sem rosuvastatina.....	53
Tabela 11 -	Resultados das análises univariada e multivariada para o desfecho primário de infarto do miocárdio periprocedimento (elevação da CK-MB > 3 x LSN). Apresentadas apenas as variáveis com $p < 0,20$ na univariada.	55
Tabela 12 -	Resultados da multivariada (modelo inicial e final) para o desfecho primário de infarto do miocárdio periprocedimento (elevação da CK-MB massa > 3 x LSN).	56
Tabela 13 -	Resultados das análises univariada e multivariada para o desfecho secundário de elevação de CK-MB > 1 x LSN. Apresentadas apenas as variáveis com $p < 0,20$ na univariada.	57

Tabela 14 -	Resultados da multivariada (modelo inicial e final) para o desfecho secundário de elevação da CK-MB massa >1 x LSN.....	58
--------------------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Média geométrica do perfil da concentração plasmática/tempo após administração de dose única de rosuvastatina (10, 20, 40 e 80 mg) em voluntários sadios. ²⁰	3
Figura 2 -	Relação linear da concentração máxima da rosuvastatina com o aumento da dose. C _{max} = Concentração plasmática máxima.....	4
Figura 3 -	Mecanismos envolvidos no infarto do miocárdio periprocedimento.....	15
Figura 4 -	Tipos de infarto do miocárdio periprocedimento.....	16
Figura 5 -	Lesão miocárdica periprocedimento identificada por meio de ressonância magnética cardíaca como novo realce de contraste.....	18
Figura 6 -	Fatores de risco e mecanismos da liberação de biomarcadores na ICP.....	20
Figura 7 -	Fluxograma demonstrando as etapas dos procedimentos deste estudo.....	36
Figura 8 -	Fluxograma do estudo com inclusão/exclusão/randomização e seguimento hospitalar.	46

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Valores da CK-MB massa observados pré-ICP e pós-ICP (de 12 horas até o valor máximo intra-hospitalar) nos grupos Rosuvastatina e Controle. Médias +/- erros-padrão.	52
Gráfico 2 -	Desfechos primários e secundários observados nos grupos rosuvastatina (n=237) e controle (n=250).....	53
Gráfico 3 -	Diferença encontrada no desfecho primário ser estatisticamente significativa com poder de 80% e nível de significância de 5%.....	61

RESUMO

Martins KBA. *Estudo randomizado da intervenção coronária percutânea após administração da rosuvastatina para prevenção de infarto do miocárdio periprocedimento* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Embora a intervenção coronária percutânea esteja associada a baixos índices de complicações, o infarto do miocárdio periprocedimento tem sido apontado como um fator negativo nos resultados clínicos. Os ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas recentes confirmaram que uma alta dose de estatina antes da intervenção coronária percutânea eletiva reduz o risco para a ocorrência do infarto do miocárdio periprocedimento. **Objetivos:** O objetivo desta pesquisa foi aferir a eficácia da pré-administração de uma dose de ataque de rosuvastatina na redução do infarto do miocárdio periprocedimento em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea eletiva com stent coronário. **Métodos:** De março de 2011 a dezembro de 2013, um total de 528 pacientes portadores de doença coronária estável em uso de estatina (há mais de 7 dias), submetidos à intervenção coronária percutânea eletiva em artéria coronária nativa (e lesão não reestenótica) foram randomizados prospectivamente em único centro, para receberem dose única de ataque de rosuvastatina (40 mg via oral, 2 a 6 horas prévio ao procedimento; grupo rosuvastatina; n=264) *versus* tratamento padrão (ausência da administração de rosuvastatina; grupo controle; n=264). O objetivo primário foi analisar a incidência intra-hospitalar de infarto do miocárdio periprocedimento (elevação da fração miocárdica da creatina-quinase massa maior que 3 vezes o limite superior do normal). Os objetivos secundários foram analisar a incidência da elevação da fração miocárdica da creatina-quinase massa acima de 1 vez o limite superior do normal e a incidência de eventos adversos graves como infarto agudo do miocárdio com supra desnível do segmento ST, revascularização emergencial do vaso-alvo (percutânea ou cirúrgica) e óbito intra-hospitalar. **Resultados:** O desfecho primário ocorreu em 7,6% dos pacientes tratados com rosuvastatina e em 4,8% no grupo controle ($p = 0,200$); ao consideramos o desfecho secundário (elevação da fração miocárdica da creatina-quinase maior que uma vez o limite superior do normal), verificamos que o grupo rosuvastatina apresentou mais desfechos quando comparado ao grupo controle (26,2% vs 18,4%, $p = 0,039$). Não houve diferença nos eventos adversos graves intra-hospitalar sendo 0% no grupo da rosuvastatina e 0,8% no controle devido a infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Conclusões:** Esta pesquisa sugere que a administração de dose de ataque de rosuvastatina prévio à intervenção coronária percutânea eletiva, em pacientes com doença coronária estável e em uso de estatina, aumenta a chance de elevação da fração miocárdica da creatina-quinase massa. Este efeito não foi significativo para o desfecho primário (infarto do miocárdio periprocedimento) que foi pouco frequente neste estudo, mas foi significativo para o desfecho secundário (elevação da creatina-quinase massa acima de 1 vez o limite superior do normal). As taxas de eventos clínicos adversos graves intra-hospitalar não foram afetadas pelo tratamento.

Descritores: Doença coronária estável, stent, rosuvastatina, infarto do miocárdio periprocedimento.

SUMMARY

Martins KBA. *Randomized trial of percutaneous coronary intervention after administration of rosuvastatin for the prevention of periprocedural myocardial infarction [thesis]*. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2014.

Background: Although percutaneous coronary intervention is associated with low rates of complications, periprocedural myocardial infarction has been appointed as a negative factor in clinical outcomes. Randomized clinical trials and recent systematic reviews have confirmed that a high dose of statin before elective percutaneous coronary intervention reduces the risk of periprocedural myocardial infarction. **Objectives:** The objective of this study was to assess the efficacy of a loading dose of rosuvastatin pre-administration in reducing periprocedural myocardial infarction, in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention with stable coronary artery disease on statin use for more than 7 days. **Methods:** From March 2011 to December 2013, a total of 528 patients with stable coronary artery disease on statin use (more than 7 days) who underwent elective percutaneous coronary intervention in native artery (and non restenosis lesion) were prospectively randomized in a single center to receive either a pre-procedural loading dose of Rosuvastatin (40 mg oral, 2 to 6 hours prior to the procedure; rosuvastatin group, n=264) or standard treatment (without administration of rosuvastatin; control group, n = 264). The primary endpoint was in-hospital stay incidence of periprocedural myocardial infarction (creatin kinase-myocardial band elevation greater than the three times the upper limit of normal). The secondary end points were in hospital stay incidence of creatine kinase-myocardial band elevation greater than once the upper limit of normal and the incidence of major adverse events as acute myocardial infarction with ST segment elevation, emergency target vessel revascularization (percutaneous or surgical) and death. **Results:** The primary end point occurred in 7.6% of patients treated with rosuvastatin loading dose and in 4.8% in the control group ($p = 0.200$); there was a higher incidence in elevation of post-procedural creatine kinase-myocardial band greater than once the upper limit of normal in the rosuvastatin group (26.2% vs 18.4%, $p = 0.039$). There were no differences in the rate of major adverse events with 0% in the rosuvastatin group and 0.8% in control driven by acute myocardial infarction with ST-segment elevation in-hospital stay. **Conclusions:** This study suggest that loading dose of rosuvastatin prior to elective percutaneous coronary intervention, in patients with stable coronary disease on prior statin use increases the chance of creatine kinase-myocardial band elevation. This effect was not significant for the primary outcome (periprocedural myocardial infarction) that was uncommon in this study, but was significant for the secondary outcome (creatin-kinase elevation once the upper limit of normal). The rates of major adverse major events were not affected by treatment during hospital stay.

Key words: Stents. Stable coronary disease. Rosuvastatin. Periprocedural myocardial infarction.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A Intervenção coronária percutânea (ICP) é um método consolidado e representa a estratégia de revascularização predominante em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Embora este procedimento seja seguro e com baixos índices de complicações, a elevação de biomarcadores cardíacos ocorre em 5% a 40% dos pacientes, a depender do biomarcador cardíaco utilizado, das abordagens antitrombóticas, do perfil clínico e angiográfico do paciente¹⁻⁴. As elevações maiores do que três vezes o limite superior do normal (LSN), o qual é definido como infarto do miocárdio periprocedimento (IMP), ocorre entre 7% a 12%³⁴, podendo impactar negativamente nos resultados clínicos após a intervenção.^{2,3,5}

Como acontece na síndrome coronariana aguda (SCA), a lesão vascular da angioplastia e da colocação de stent induz a ativação plaquetária, a trombose e a inflamação tanto na parede do vaso quanto na microvasculatura distal.

Diversas estratégias terapêuticas foram idealizadas para reduzir a ocorrência da elevação dos biomarcadores cardíacos e do seu consequente impacto clínico, como a infusão de nitrato⁶, betabloqueadores intracoronariano⁷, inibidores do complexo IIb/IIIa⁸, adenosina⁹, anticoagulantes, ou dispositivos mecânicos, como filtros de proteção distal.

As estatinas, além da sua propriedade nos benefícios clínicos pela redução dos lipídios, também estão fortemente ligadas aos efeitos favoráveis sobre a adesão plaquetária,¹⁰ na trombose¹¹, na função endotelial,¹² na estabilidade da placa, e na inflamação,¹³ os chamados efeitos pleiotrópicos. Portanto, a terapia com estatina pode desempenhar um papel benéfico quando administrada antes da ICP.

Notadamente, a maioria das evidências sobre os efeitos pleiotrópicos das estatinas está baseada em estudos *in vitro*, nos quais foram usadas nestas experiências altas concentrações de estatinas em relação às concentrações detectadas no sangue humano. Nestes artigos, os efeitos pleiotrópicos das estatinas são detectados em concentrações entre 1.000 - 50.000 nmol L⁻¹.¹⁴⁻¹⁸ Em contraste, a concentração média de estatinas no sangue humano (em doses terapêuticas) é de apenas 1 – 15 nmol L⁻¹. Além disso, a

ligação das estatinas no sangue humano à proteína é elevado, 95-99%, e apenas a fração livre ($0,01 - 0,5 \text{ nmoL}^{-1}$) é farmacologicamente ativa.

Comparado com a concentração média no sangue humano, a concentração máxima ($C_{\max}$) da estatina no sangue é 2 a 6 vezes mais elevada, mas esta concentração permanece no sangue apenas por um período muito curto de tempo (minutos), enquanto, nas incubações *in vitro*, as altas concentrações permanecem até 4 dias.¹⁹

Após a administração oral de 40 mg de rosuvastatina, foi alcançada uma média geométrica da $C_{\max}$ de 18,8 ng/mL com um tempo máximo ($T_{\max}$) médio de 3,0 horas, variando entre 2 a 5 horas. Este tempo é mais longo do que os outros inibidores da HMG-CoA redutase, que atingem concentrações máximas no plasma em menos de 3 horas. Após este pico, as concentrações de rosuvastatina diminuem de uma forma biexponencial e rápida, com um início de fase terminal entre 18 a 24 horas após a ingestão oral e uma meia-vida ($t_{1/2}$) de 20,3 horas²⁰. A média geométrica da $C_{\max}$ da rosuvastatina aumenta com o aumento da dose (10 a 80 mg). O $T_{\max}$ médio não é dose dependente, apenas a $C_{\max}$ é dose dependente (Figura 1).

Figura 1 - Média geométrica do perfil da concentração plasmática/tempo após administração de dose única de rosuvastatina (10, 20, 40 e 80 mg) em voluntários saudáveis.²⁰

Nos ensaios clínicos, observamos que as ICP foram realizadas no momento em que a estatina se encontrava em sua concentração média e não na vigência de concentração máxima no sangue. O tempo de administração das estatinas antes da ICP

eletiva em pacientes com doença coronária estável nestes estudos variaram de 12 horas a mais de 15 dias antes das intervenções e apenas um estudo, o ARMYDA RECAPTURE, utilizou atorvastatina (80 mg) 12 horas e (40 mg) da dose 2 horas antes da ICP.²¹

Em dados compilados a partir de ensaios farmacocinéticos, a concentração de pico no plasma mostra uma relação linear com o aumento da dose da rosuvastatina de 5 a 80 mg (Figura 2).²²⁻²⁴

Figura 2 - Relação linear da concentração máxima da rosuvastatina com o aumento da dose. C_{max}= Concentração plasmática máxima.

Surgiram, também, evidências de que doses mais altas de estatinas são necessárias para obter o máximo de benefícios pleiotrópicos, especialmente em síndromes coronarianas agudas.²⁵⁻²⁷

A diferença entre os efeitos pleiotrópicos com os da redução do LDL-C das estatinas é mais evidente durante a fase inicial do tratamento, visto que o nível plasmático de ácido mevalônico reduz até 70% dentro de 1-2 horas após a primeira administração de estatinas.²⁴

Esta janela inicial de proteção sugere que as propriedades pleiotrópicas das estatinas podem ter importância clínica. Portanto, o IMP poderia representar uma condição clínica para receber os benefícios da terapia com estatina nesta janela de tempo, independente da redução do LDL-C.

Até o momento, os dados que demonstraram os benefícios das estatinas antes da ICP na prevenção da elevação dos marcadores cardíacos decorreram, principalmente, de estudos observacionais, enquanto estudos randomizados individuais sobre este tema

incluíram um número limitado de pacientes e não tiveram poder estatístico para avaliar estes eventos.²⁸⁻⁴⁰

Como ainda não existe estudo sobre a realização da ICP na hora do pico de concentração da estatina, permanecem dúvidas sobre definição de temporalidade adequada para sua administração (de horas até semanas), a dose ideal e o tipo de estatina.

Com base nessas informações, uma questão não respondida previamente e que será avaliada por este estudo é se a intervenção coronária percutânea for realizada após administração oral com uma dose ataque da estatina com o maior poder de redução de colesterol, neste caso, a rosuvastatina na dose de 40 mg, administrada entre 2 a 6 horas antes da intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronário, em pacientes com doença coronária crônica estável e em uso prévio de estatina, é capaz de reduzir a incidência de infarto do miocárdio periprocedimento na fase de internação hospitalar.

1.1 Justificativa

As elevações das enzimas cardíacas após a ICP é indicativo de morte celular e, portanto, não devemos considerar como uma entidade benigna. Estas elevações sugerem um significado prognóstico limitado, uma vez que é predominantemente um marcador para fatores de risco basal do comprometimento arterial pela doença aterosclerótica, de riscos clínicos e do procedimento, e que, em contraste com o infarto do miocárdio espontâneo, não tem significado prognóstico independente. As consequências a longo prazo das elevações das enzimas cardíacas periprocedimento são incertas e precisam de mais investigação.

Nos últimos anos, estudos experimentais demonstraram que as estatinas têm efeitos cardioprotetores em modelo animal de isquemia/reperfusão e dados clínicos indicam que o pré-tratamento com estatinas pode aumentar significativamente esta cardioproteção em pacientes submetidos à ICP.⁴⁷⁻⁵⁰ Mas os estudos que revelaram resultados favoráveis na prevenção de IMP de forma mais significativas foram os que usaram alta dose nos pacientes virgens de estatina ou nas síndromes coronarianas agudas (SCA). Nos pacientes com angina estável em uso crônico de estatina antes da ICP eletiva,

ainda não tem a mesma robustez dos benefícios para prevenção de IMP demonstrados nas SCA ou nos que são virgens de estatina.

Dois conceitos surgem a partir desses estudos sobre a administração de estatinas: quanto mais cedo, melhor, considerando o tempo, e quanto maior, melhor, considerando a dose.

Desta maneira, desenhamos um estudo para testar a hipótese de que a rosuvastatina pode potencializar a proteção já conferida pelas estatinas em pacientes que já fazem o seu uso prévio e com doença arterial coronária estável, que serão submetidos à intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronário, para reduzir a incidência de IMP.

1.2 O estado da arte na prevenção de infarto do miocárdio periprocedimento com uso de estatinas antes da intervenção coronária percutânea

Nos últimos vinte anos de pesquisas, a prevenção do IMP continua a ser um assunto de considerável controvérsia. O tema é importante, pois a ICP é o método dominante de revascularização, com mais de um milhão de pacientes em todo o mundo que são submetidos ao procedimento a cada ano.

No início da década passada, dois estudos mostraram uma diminuição no tamanho do infarto após uma carga aguda de estatina administrada antes da isquemia⁴¹ ou antes da reperfusão,⁴² seguido por vários outros estudos observacionais que demonstraram um benefício significativo de estatina pré-intervenção na elevação dos biomarcadores cardíacos periprocedimento⁴³⁻⁴⁶.

Em 2004, foram publicados os resultados de um estudo no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que demonstrou taxas de elevação dos marcadores de lesão miocárdica pós-implante eletivo de stent entre 6,1% a 32,8%, a depender do critério diagnóstico utilizado⁵¹, sem a promoção de sintomas anginosos ou alteração eletrocardiográfica definitiva.

Vários estudos randomizados sugerem um efeito benéfico do pré-tratamento com estatinas antes do procedimento. A proteção miocárdica com estatina antes da ICP tem sido publicada em vários estudos ao longo da última década. Tabela 1.

Tabela 1 - Estratégias de tratamentos com estatina antes da intervenção coronária percutânea para redução de infarto do miocárdio periprocedimento.

Primeiro Autor /(Ref.)/Ano	Braço da Estatina	Braço Controle	População (Indicação)	N	Uso Prévio	p
ROMA II ⁵⁵ (2013)	Rosuvastatina 40 mg ou Atorvastatina 80 mg até 24 horas pré-ICP	Sem estatina	ICP Eletiva	350	Sim	<0,01
WANG ⁵⁶ (2013)	Rosuvastatina 20mg 2-4 horas pré-ICP	Sem estatina	ICP-SCA	125	Não	<0.01
ROMA ⁵⁴ (2012)	Rosuvastatina 40mg 24 horas pré-ICP	Sem estatina	ICP Eletiva	160	Não	0,003
Cay et al. ⁴⁰ (2010)	Rosuvastatina 40mg 24 horas pré-ICP	Sem estatina	ICP Eletiva	299	Não	<0,001
STATIN-STEMI ³⁵ (2010)	Atorvastatina 80 mg pré-ICP	Atorvastatina 10 mg	ICP-SCA	171	Não	0,26
Yun et al. ³¹ (2009)	Rosuvastatina 40 mg, 16 horas pré-ICP	Sem estatina	ICP-SCA	445	Não	0,035
Veselka et al. ³⁴ (2009)	Atorvastatina 80 mg/dia 2 dias pré-ICP ICP	Sem estatina	ICP Eletiva	200	Não	0,70
NAPLES II ³³ (2009)	Atorvastatina 80 mg, 1 dia pré-ICP	Sem estatina	ICP Eletiva	668	Não	0,014
Jia et al. ³⁸ (2009)	Sinvastatina 80 mg/dia, 7 dias pré-ICP	Sinvastatina 20 mg/dia	ICP-SCA	228	Não	0,003
ARMYDA-RECAPTURE ³² (2009)	Atorvastatina 80 mg, 12 horas e 40 mg 2 horas antes ICP	Placebo	ICP Eletiva ICP-SCA	214 179	Sim Sim	0,98 0,015
ARMYDA-ACS ³⁰ (2007)	Atorvastatina 80 mg, 12 horas e 40 mg 2 horas pré- ICP	Placebo	ICP-SCA	171	Não	0,001
Kinoshita et al. ³⁷ (2007)*	Atorvastatina 5–20 mg/dia, 2 semanas pré- ICP <70 mg/dl	Atorvastatina 5– 20 mg/dia <100mg/dl.	ICP Eletiva	42	Não	0,66
Bozbas et al. ³⁶ (2007)	Pravastatina 40 mg/dia, 7 dias pré-ICP	Pravastatina 10 mg/dia	ICP Eletiva	93	Não	>0,05
Chyrchel et al. ⁵³ (2006)	Atorvastatina 80 mg 3 dias pré-ICP	Placebo	ICP-SCA	140	Não	0,013
ARMYDA ⁵² (2004)	Atorvastatina 40 mg/dia, 7 dias pré-ICP	Placebo	ICP Eletiva	153	Não	0,025
Briguori et al. ²⁹ (2004)	Qualquer estatina >3 dias pré-ICP (84% > 2 semanas)	Sem estatina	ICP Eletiva	451	Não	0,012

ARMYDA= Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty; ARMYDA-ACS= ARMYDA-Acute Coronary Syndrome; ARMYDA-RECAPTURE= ARMYDA Recapture Trial; NAPLES II= Novel Approaches for Preventing or Limiting Events II; STATIN STEMI= Efficacy of High-Dose Atorvastatin Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction; LDL-C= Colesterol de baixa densidade ;ICP= Intervenção Coronária Percutânea; IAMST= Infarto do Miocárdio com Supra do Segmento ST. SCA= Síndrome Coronariana Aguda; SCASST= Síndrome Coronariana Aguda com Supra do Segmento ST; * LDL <70 no G1 e < 100 no G2

O primeiro estudo randomizado programado para avaliar os efeitos das estatinas antes da ICP na prevenção de lesão miocárdica foi o ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty)⁵². Os investigadores randomizaram 153 pacientes com angina estável para atorvastatina 40 mg/dia durante sete dias antes da ICP ou para placebo. Todos os pacientes tiveram um teste de esforço positivo e não faziam uso de estatina prévio, embora 40% deles eram hipercolesterolêmicos. A incidência de infarto do miocárdio foi definida como aumento de CK-MB maior que 2 vezes o limite superior do normal pós-ICP. Os investigadores descobriram que o tratamento com atorvastatina 40 mg foi significativamente associado com reduções de CK-MB (5% vs 18%, $p = 0,025$). Além disso, os valores de pico pós-PCI de CK-MB (2,9 ng/ml vs 7,5 ng/ml, $p = 0,007$) foram significativamente mais baixos nos pacientes tratados com estatina do que naqueles que receberam placebo.

No mesmo ano, Briguori e cols.²⁹ randomizaram 451 pacientes virgens de estatina para diferentes tipos e doses de estatinas, pelo menos mais de 3 dias antes da ICP eletiva, a fim de analisar o impacto da administração de estatinas no IMP. Os resultados foram semelhantes com o estudo ARMYDA. A elevação da CK-MB maior que 5 vezes o LSN ocorreu em 8% dos pacientes no grupo de estatina e em 15,6% no grupo controle ($p = 0,012$; *odds ratio* OR = 0,47, 95% IC = 0,26-0,86), enquanto a elevação da CK-MB maior que 3 vezes o LSN não foi significativa.

Em um estudo polonês realizado por Chyrchel *et al.*,⁵³ 140 pacientes consecutivos com SCA sem supra de ST, com aumento da proteína C-reativa e sem história de uso prévio de estatina foram randomizados para receber 80 mg de atorvastatina durante 3 dias antes da intervenção ou placebo. A incidência de desfecho primário de eventos cardíacos adversos maiores (MACE) (morte, infarto, nova ICP) durante longo prazo de seguimento foi significativamente menor nos pacientes pré-tratados com uma alta dose de atorvastatina (2,32% vs 14,8%, $p = 0,013$).

No estudo de Bozbas *et al.*³⁶, foram investigados os efeitos de curto prazo da pravastatina sobre os níveis da CK-MB massa após ICP eletiva. Foram randomizados 93 pacientes divididos em 3 grupos antes de serem submetidos à ICP eletiva. Antes do procedimento, os pacientes do grupo 1 ($n = 30$) receberam pravastatina 10 mg/dia, e pacientes do grupo 2 ($n = 29$) receberam pravastatina 40 mg/dia. Os pacientes do grupo controle ($n = 34$) não receberam estatina e não faziam uso antes da ICP. Níveis séricos

médios de CK-MB foram significativamente aumentados após a ICP em todos os pacientes ($p < 0,001$). Quando comparados com pacientes do grupo controle, os que receberam pravastatina, não houve redução significativa dos níveis séricos de CK-MB pós-procedimento ($p > 0,05$). A pravastatina pré-procedimento em doses de 10 mg/dia e 40 mg/dia parece inadequada para prevenir elevações de enzimas cardíacas no sangue durante curto prazo após ICP.

O objetivo do estudo realizado por Kinoshita *et al.*³⁷ foi examinar se a terapia de redução de lipídios intensivo é mais eficaz na redução do risco de dano miocárdico após ICP do que a terapia de redução de lipídios moderada. A amostra consistiu de 42 pacientes com angina estável sem tratamento com estatina anterior, aleatoriamente designados para um grupo intensivo de redução de lipídeos (Grupo A: atingir a meta com do lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL- C) < 70 mg/dl) ou uma redução moderada (grupo B: alvo de LDL - C < 100 mg/dl) duas semanas antes da ICP. Todos os pacientes tomaram estatinas para atingir as metas de LDL-C. Frequência de dano miocárdico avaliados por aumento da CK-MB acima do limite superior da normalidade (LSN) foi de 19% do grupo A e de 33,3 % no grupo B ($p = 0,44$), e a CK-MB $> 3 \times$ o LSN foi 9,5% do grupo A e 19% do grupo B ($p = 0,66$). Não houve correlação estatística entre o nível de LDL-C e da quantidade de enzimas cardíacas em pacientes com dano cardíaco durante o procedimento, e nenhuma entre a dose de estatina e da quantidade de enzimas cardíacas em pacientes com dano cardíaco. Os autores concluíram que a terapia intensiva antes da ICP não reduz a lesão miocárdica durante a ICP com implante de stent em comparação com a terapia de redução moderada de lipídios.

No estudo ARMYDA-ACS³⁰, 171 pacientes sem uso prévio de estatina foram randomizados para uma estratégia de pré-tratamento com doses elevadas de atorvastatina (80 mg) administradas 12 horas antes da ICP, seguido de 40 mg de atorvastatina imediatamente antes do procedimento ou para receber placebo. O uso de estatina reduziu a incidência em 30 dias do objetivo composto por morte, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo em 88% em comparação com o placebo (17% vs 5%, $p = 0,01$). A vantagem sobre os principais eventos cardíacos foi, em grande parte, impulsionada por uma redução significativa na redução do infarto do miocárdio periprocedimento, definido como um nível de CK-MB maior que 2 vezes o LSN para

pacientes com níveis normais pré-ICP de CK-MB ou um aumento de 2 vezes para pacientes com níveis basais elevados de CK-MB (7% vs 27%, $p = 0,001$). Diante dos resultados, os pesquisadores recomendam o uso de alta dose de atorvastatina (80 mg + 40 mg) em pacientes com SCA sem supra de ST submetidos para estratégia invasiva precoce.

Enquanto os estudos ARMYDA anteriores incluíram pacientes sem uso prévio de estatina, no ARMYDA-RECAPTURE³², os pesquisadores randomizaram um grupo de pacientes que já faziam uso prévio de estatina, apresentando-se com angina estável e SCA sem supra de ST para uma recarga com atorvastatina 80 mg 12 horas antes da ICP, seguindo-se uma dose adicional de 40 mg cerca de 2 horas antes do procedimento ou com o placebo. Dos 457 pacientes que foram randomizados, 383 submetidos à ICP tiveram um composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo significativamente menor entre os pacientes com a recarga com atorvastatina antes da ICP (3,4% vs 9,4%, $p = 0,045$). Este benefício foi impulsionado, principalmente, por uma redução de 2,4 vezes na incidência de infarto do miocárdio periprocedimento (3,7% vs 8,9%, $p = 0,056$), definido como a elevação de CK-MB e troponina I maior que 3 vezes o LSN. A análise de regressão logística também revelou um benefício significativo em 30 dias, especialmente em pacientes com SCA (3,3 % vs 14,8 %, $p = 0,015$) em comparação com uma diferença não significativa nos doentes com angina estável (4 % vs 4,9 %, $p = 0,98$).

Um estudo checo conduzido por Veselka e cols.³⁴ examinou o efeito de altas doses de atorvastatina com dois dias de pré-tratamento comparados com outro grupo sem estatina em 200 pacientes que não faziam uso prévio de estatina encaminhados para ICP eletiva por angina estável. Este estudo específico não encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a infarto do miocárdio periprocedimento, tendo a CK-MB (10% vs 12%, $p = 0,70$) ou troponina I (17% vs 16%, $p = 0,54$), como indicadores.

O NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) foi o primeiro estudo que mostrou que, usando alta dose única de atorvastatina (80 mg) administrada 24 horas antes da ICP eletiva, reduziu significativamente (9,5% vs 15,8%; OR: 0,56; IC: 95%, 45-0,89, $P = 0,014$), a incidência do IMP (definido pela CK-MB maior que 3 vezes o LSN) em 668 pacientes com DAC estável. Os pacientes foram

randomizados para receber 80 mg atorvastatina ou tratamento padrão sem atorvastatina adicional no dia anterior ao procedimento (sem controle de placebo). Também houve uma redução significativa em todos os eventos intra-hospitalares, incluindo morte, infarto e nova revascularização (10% vs 15,7%, $p = 0,029$).³³

O primeiro estudo clínico randomizado a não usar atorvastatina foi publicado por Jia *et al.*³⁸ Os autores pesquisaram o papel de um tratamento intensivo com sinvastatina (80 mg vs 20 mg) sete dias antes da ICP programada após uma SCA. Um total de 228 pacientes foram randomizados e os autores concluíram que o tratamento intensivo com sinvastatina reduziu o IMP relacionado com a CK-MB (15,9% vs 27,8%, $p = 0,003$).

Yun e cols.³¹ examinaram se a dose única de rosuvastatina é benéfica sobre a evolução de pacientes com SCA submetidos à ICP. Um total de 445 pacientes com SCA sem supra de ST e planejados para uma estratégia invasiva precoce foram randomizados para receberem 40 mg de rosuvastatina 16 ± 5 horas (variação de 7 - 25 horas) antes da ICP ou placebo. O desfecho primário foi a ocorrência de IMP, definido como um aumento pós-procedimento de CK-MB maior que 2 vezes o LSN em pacientes com níveis basais normais de enzimas. Em doentes com níveis basais elevados de CK-MB, o IMP foi definido como um aumento subsequente de mais de 2 vezes a CK-MB a partir do valor basal e um aumento adicional na segunda amostra. O infarto do miocárdio por elevação da CK-MB foi detectada em 11,4% dos pacientes do grupo controle e em 5,8 % daqueles no grupo rosuvastatina ($p = 0,035$) após a ICP. Os resultados de 12 meses de seguimento dos pacientes acima mostraram uma redução da incidência de MACE (20,5% vs 9,8%, $p = 0,005$) e de morte, e infarto do miocárdio não fatal ($p = 0,021$), indicando um efeito benéfico de longa duração do pré-tratamento com estatina.

O objetivo do estudo realizado por Cay *et al.*⁴⁰ foi demonstrar o efeito de dose única elevada (40 mg) de rosuvastatina sobre a lesão do miocárdio periprocedimento. Duzentos e noventa e nove pacientes virgens de estatina com angina estável e lesões de novo elegíveis para ICP foram randomizados para um tratamento com rosuvastatina ($n = 153$) e um grupo sem tratamento ($n = 146$). Uma dose de 40 mg de rosuvastatina foi administrada 24 horas antes da ICP. A incidência de elevação da CK-MB maior que 3 vezes o LSN no grupo rosuvastatina foi significativamente menor em comparação com o grupo de controle (0,7 % vs 11,0 %, $p < 0,001$). Do mesmo modo, a incidência de qualquer elevação de CK-MB no grupo da rosuvastatina foi significativamente menor

em comparação com o grupo de controle (10,5 % vs 34,2 %, $p < 0,001$). Além disso, os valores de CK-MB 12 horas após a ICP foram significativamente mais baixos no grupo da rosuvastatina em comparação com o grupo de controle ($20,13 \pm 7,24$ U / L vs $27,02 \pm 18,64$ U / L, $p < 0,001$). Eles concluíram que dose única elevada de rosuvastatina reduziu a incidência de necrose e infarto do miocárdio periprocedimento de forma eficaz.

O estudo STATIN- STEMI³⁵ foi o primeiro a examinar o efeito da estatina pré-ICP primária após elevação eletrocardiográfica do segmento ST. Um total de 171 pacientes com IAM foram randomizados para receberem 80 mg de atorvastatina ou 10 mg de atorvastatina antes da ICP. Todos os pacientes continuaram com um regime de 10 mg após a ICP. Apesar do tratamento com alta dose (80 mg) de atorvastatina antes da ICP primária ter sido associada com uma redução de 46% no objetivo primário de 30 dias composto por morte, infarto do miocárdio não fatal e revascularização do vaso-alvo, em comparação com uma dose baixa de atorvastatina, não atingiu significância estatística.

O estudo ROMA⁵⁴ avaliou 160 pacientes com angina estável submetidos à ICP eletiva que foram randomizados para receber uma dose de 40 mg rosuvastatina 24 horas antes da ICP ($n = 80$) ou um tratamento padrão no grupo controle ($n = 80$). Em 24 horas após ICP, houve elevação da CK-MB maior que 3 vezes o LSN com maior frequência no grupo controle do que no grupo da rosuvastatina (26,4% vs 8,7%, $p = 0,003$). Concluíram que doses elevadas de rosuvastatina dentro de 24 horas antes da ICP eletiva pode diminuir a incidência de necrose miocárdica periprocedimento durante um período de 12 meses em comparação com o tratamento padrão.

Um ano após do estudo ROMA, foi publicado o ROMA II, no qual se demonstrou que a recarga com altas doses de estatina melhora os resultados clínicos pós-procedimento e também em longo prazo em pacientes estáveis em uso crônico de estatina⁵⁵.

Um total de 125 pacientes com SCA e elevação segmento ST foram randomizados por Wang *et al.*⁵⁶ para o tratamento prévio com rosuvastatina 20 mg 2-4 horas antes da ICP ($n = 62$) ou placebo ($n = 63$). Ocorreu uma redução na incidência de infarto do miocárdio no grupo que tomou rosuvastatina em relação ao placebo (8,1% vs 22,2%, $p < 0,01$), concluindo que a dose única elevada (20 mg) de rosuvastatina antes da ICP reduz lesão miocárdica pós-procedimento em pacientes com SCA.

De acordo com os estudos apresentados acima, há um consenso de que o uso de estatinas antes do início do ICP está associado com diminuição da incidência de IMP.

1.3 Infarto do miocárdio periprocedimento

O nosso conhecimento sobre o IMP é limitado pelo fato de que praticamente todos os dados publicados até o momento são retrospectivos, demonstrando uma associação com os resultados, mas não uma relação causal, e não fornecem uma explicação para o fato de que mesmo uma elevação discreta em um biomarcador esteja associada a um resultado desfavorável.^{57,58}

1.3.1 Significado clínico do infarto do miocárdio periprocedimento

O significado clínico do IMP é dependente de muitas variáveis, como a definição dos critérios diagnósticos aplicados, dos fatores relacionados à placa aterosclerótica e ao procedimento, da condição clínica do paciente no momento do procedimento e de seus antecedentes patológicos. Estes fatores são essenciais para entender a relação entre IMP, causalidade e prognóstico.

Estudos recentes sugerem que, em geral, o IMP definido por níveis de biomarcadores por si só é um marcador da carga de aterosclerose e da complexidade do procedimento, mas, na maioria dos casos, não tem significado prognóstico independente.

Uma conclusão geral de uma análise retrospectiva de que uma elevação de CK-MB maior que 5 vezes o LSN foi independentemente associada com um risco aumentado de eventos cardíacos adversos intra-hospitalares, enquanto que níveis mais baixos não pareceu influenciar os resultados intra-hospitalares significativamente.^{59,60,62,65} Dados indicando uma relação entre o nível de CK-MB e sobrevivência a longo prazo são menos consistentes. Os resultados de vários estudos sugeriram que qualquer elevação de CK-MB estava associada à redução da sobrevivência a longo prazo, e que havia uma correlação direta entre a magnitude de mionecrose e a mortalidade.^{60,61,63,64} Em contraste, outros estudos mostraram que apenas

os grandes infartos, variavelmente definidos como um nível de CK-MB superior a 5 ou 8 vezes o limite superior do normal ou a presença de novas ondas Q, foram preditivos de mau resultados a longo prazo, principalmente se eles estavam relacionados a um procedimento de revascularização sem sucesso.^{59,62,65,66}

As implicações prognósticas da elevação da CK-MB após a ICP têm sido muito debatidas. Os primeiros estudos demonstraram um risco gradual de mortalidade com cada aumento de liberação de CK-MB após a ICP, até mesmo com pequenas elevações de CK-MB (1 a 3 × LSN), têm significado prognóstico para até 10 anos.^{64,67,68} No entanto, a maioria dos estudos que avaliaram o risco independente de CK-MB por limites categóricos têm consistentemente atribuído um risco de mortalidade independente para grandes infartos periprocedimento (aqueles com elevações biomarcadores maiores que 5-8 vezes o LSN), com o aumento do risco de mortalidade de até 3 a 5 vezes, a curto e longo prazo.^{59,65}

No entanto, a importância da liberação de baixos níveis enzimáticos após ICP (CK-MB 1 a 2 vezes o LSN) é frequentemente negado porque há, atualmente, pouca ou nenhuma evidência de um risco independente de sobrevida reduzida a partir destas pequenas elevações enzimáticas.^{59,60,69,70}

Assim, a detecção de qualquer grau de liberação de CK-MB, mesmo pequeno, identifica pacientes com comorbidades cardiovasculares (maiores carga de doença aterosclerótica e de fatores de risco cardíaco) e está, assim, associada a um aumento da mortalidade ao longo do tempo. No entanto, pequenos aumentos enzimáticos não carregam um risco de mortalidade independente.⁷⁰

Os biomarcadores cardíacos fornecem aos clínicos importantes informações do miocárdio. Eles são liberados no interstício do miocárdio após a perda da integridade da membrana dos miócitos cardíacos.

O IM espontâneo (níveis de CK-MB maior que duas vezes o LSN sem ICP) está associado fortemente com a morte em 1 ano. Usando a definição enzimática de níveis de CK-MB maior de 3 vezes o LSN, o IMP está associado mais fracamente com a morte de em 1 ano. Seria necessário um limite do nível de CK-MB maior, para o IMP atingir uma associação com a mortalidade em 1 ano semelhante ao do IM espontâneo. Estas observações levantam implicações para a concepção e interpretação de ensaios clínicos que usam IMP como um ponto final.

1.3.2 Mecanismos para a ocorrência de infarto do miocárdio periprocedimento

A oclusão de ramos laterais é a causa mais comum de IMP (57,3%). Outras razões são: *slow flow/no reflow*, dissecação com limitação do fluxo e embolização distal. Em 21% dos casos, não se observa causa mecânica identificável, sendo a microembolização e a lesão microvascular os mediadores prováveis de lesão miocárdica, como sugerido no estudo prospectivo com 50 pacientes, Selvanayagam *et al.* mostraram uma correlação muito forte com a segunda definição universal de infarto do miocárdio pós-ICP e elevação de troponinas pós-ICP, validando, assim, a liberação de troponina pós-ICP como um marcador de necrose miocárdica (Figura 3).⁷¹ Entender esses mecanismos é importante, porque isso pode nos permitir traçar estratégias para prevenir e tratar clinicamente os IMP significativos.

Figura 3 - Mecanismos envolvidos no infarto do miocárdio periprocedimento. A elevação de biomarcador antes da ICP é, principalmente, devido à ruptura espontânea de placas vulneráveis, trombose de artéria epicárdica e, conseqüentemente, ocorre lesão miocárdica. Na ausência de oclusão aguda da artéria epicárdica relacionados com a ICP, o infarto do miocárdio periprocedimento está relacionado à oclusão de ramo lateral ou ruptura da placa iatrogênica por balões e stents, os quais provocam lesão microvascular devido à embolização distal, à liberação de peptídeos vasoativos, ou a ambos. Abhiram Prasad N Engl J Med 2011;364:453-64.

Herrmann, em sua revisão de 2005, classificou o IMP em dois tipos: tipo 1 (tipo proximal), que é nas proximidades da lesão-alvo da ICP que pode ser devido à oclusão de ramo lateral e tipo 2 (tipo distal), que se encontra no território de perfusão da artéria coronária manuseada e, principalmente, devido à obstrução estrutural e funcional da microcirculação. Cinquenta a 75% de todo o IMP é do tipo 2 (tipo distal) (Figura 4).⁷²

Figura 4 - Tipos de infarto do miocárdio periprocedimento. Existem dois tipos de lesão do miocárdio isquêmica na interação entre a lesão da artéria coronária e a ICP: tipo I relativa à obstrução vascular epicárdica primária e tipo II relativo à obstrução vascular do miocárdio primária. Herrmann J Eur Heart J 2005;26:2493-2519

1.3.2.1 Tipo 1 ou proximal

O Tipo Proximal de IMP é, mais frequentemente, visto adjacente ao segmento arterial tratado. Este tipo de lesão miocárdica é atribuído principalmente, à oclusão de ramo lateral, o que pode acontecer durante a insuflação do balão ou com inserção de stent. Ramos laterais estão na vizinhança do local de angioplastia em mais de 50% dos casos e, apesar de que muitos não são afetados, uma proporção considerável são

comprometidos pelo procedimento.⁷³ A oclusão de um ramo lateral tem sido relatada em 12,5 -19% dos casos em que um stent foi implantado no local de origem de um grande ramo lateral (> 1 mm).^{74,75} A maioria das oclusões ocorre durante a pós-dilatação do stent realizada com alta pressão. Os mecanismos propostos para a oclusão dos ramos laterais incluem o deslizamento de placa, a formação de trombos, dissecação da artéria dilatada envolvendo a saída do ramo lateral, espasmo do ramo lateral e embolização de placa.⁷⁶⁻⁷⁸

1.3.2.2 Tipo 2 ou distal

Este tipo de lesão do miocárdio é visto no território de perfusão distal da artéria epicárdica tratada e representa 50-75% dos IMP. A ruptura da placa aterosclerótica e o trauma local da artéria são as causas predominantes na lesão distal, e possuem potencial oclusão de ambos vasos epicárdicos e do sistema microvascular do miocárdio.⁷² Os mecanismos potenciais pelos quais a placa rompe e o prejuízo do trauma local provocado pela ICP no território de perfusão distal incluem:

- a- embolia distal dos detritos e restos de ateroma trombótico;
- b- ativação plaquetária e trombose microvascular com plaquetas e neutrófilos;
- c- ativação neuro-hormonal e modulação das funções vasculares e miocárdicas;
- d- estresse oxidativo e inflamação.

Figura 5 - Lesão miocárdica periprocedimento identificada por meio de ressonância magnética cardíaca como novo realce de contraste. Duas imagens de eixo curto basais (à esquerda) em um paciente antes da ICP na artéria coronária descendente anterior (DA) não mostrando aumento do realce tardio. Imagens de contraste melhorados no mesmo plano após ICP (direita) revelam um novo realce tardio na parede anterolateral (setas longas) adjacentes ao stent na DA (seta bloco). Painel do meio mostra angiograma pós-ICP com a posição de três stents destacados e bom fluxo na DA, e segundo ramo diagonal (território provavelmente afetado; ponta de seta preta) (reproduzido com permissão da *Wolters Kluwer Health*© 2005 *American Heart Association, Inc.*).²⁶

1.3.3 Fatores de risco

Durante a ICP, uma série de fatores têm sido associados com IMP que pode amplamente ser categorizados como fatores relacionados aos pacientes, fatores relacionados à lesão e fatores relacionados ao procedimento (Figura 5).

1.3.3.1 Fatores relacionados ao paciente.

Fatores relacionados aos pacientes que podem aumentar o risco de liberação pós-procedimento de CK-MB incluem a doença de múltiplos vasos, evidência de aterosclerose sistêmica, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diabetes melito, idade avançada e doença renal crônica.^{60,69,79,80,81} Inflamação sistêmica com proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) elevada se correlaciona com a elevação da CK-MB pós-procedimento.^{60,82,83} Paciente com SCA e enzima negativa tem uma incidência de 40% na elevação de CK-MB⁸¹ pós-ICP, e paciente com SCA e enzima positiva tem ainda mais frequentes e maiores elevações¹⁰³ pós-procedimento.

1.3.3.2 Fatores relacionados à placa coronária.

Fatores relacionados com a lesão, tais como carga da placa,^{86,87} calcificação, excentricidade da lesão e trombo⁸⁸ podem ter aumento da liberação de enzimas periprocedimento.^{79,89,90}

1.3.3.3 Fatores relacionados ao procedimento.

Variáveis relacionadas ao procedimento, tais como a seleção do dispositivo, em particular, aterectomia^{91,92,94}, expansão agressiva do stent resultando na extrusão da placa⁹³, oclusão de lateral ramo^{88,94}, enjaulamento de ramo lateral⁹⁵ e complicações angiográficas incluindo embolização distal,⁹⁶ dissecação coronariana,^{69,97} no reflow,^{69,90,98} vasoespasmo,⁹⁹ e procedimentos com complicações⁶⁶ estão associados com IMP.

Estes fatores de risco identificam pacientes com o aumento da carga de doença aterosclerótica, aumento do risco trombótico⁹⁸⁻¹⁰⁰ e com a ativação neuro-hormonal^{101,102} que predispõe tanto a complicações macrovasculares (oclusão ramo lateral) ou a obstrução microvascular (embolização distal de micropartículas), unificando a base fisiopatológica da necrose miocárdica após ICP (Figura 6).^{98,99,72}

Figura 6 - Fatores de risco e mecanismos da liberação de biomarcadores na ICP.

Em conclusão, os estudos recentes sugerem que a elevação dos biomarcadores por si só é um marcador da carga de aterosclerose e da complexidade do procedimento, porém, na maioria dos casos, não tem um significado prognóstico independente. Pesquisa futura precisa estabelecer o limite de critérios ideal para a definição de um IMP clinicamente significativo.

1.3.4 Terceira definição universal de IMP

O IMP (tipo 4a) é definido como relacionado à ICP, em pacientes com elevação da troponina cardíaca (cTn) maior que 5 vezes o LSN percentil 99 ocorrendo dentro de 48h da ICP com concentração basal normal de troponina cardíaca (< 99 LSN percentil), mais evidência de:

- 1- Sintoma sugestivo de isquemia miocárdica prolongada (> 20 min) demonstrado por dor no peito prolongada; ou
- 2- Alterações isquêmicas de ST, ou novas ondas Q patológicas ou novo BRE;
- 3- Evidência angiográfica de uma complicação na limitação do fluxo, como perda da patência de um ramo lateral, *slow flow/no reflow* persistente, embolização; ou
- 4- Demonstração de imagem com nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade no movimento regional da parede são obrigatórios.

Este limiar da cTn com valor maior que 5 vezes o LSN percentil 99 foi escolhido arbitrariamente com base no estudo clínico, porém com implicações sociais na rotulação de IMP. Quando um valor da cTn for menor que 5 vezes o LSN percentil 99 após ICP, com o valor da cTn normal antes da ICP, ou quando o valor da cTn é maior que 5 vezes LSN percentil 99, na ausência de alteração isquêmica, angiográfica ou de imagem, o termo “lesão miocárdica” deve ser usado. Se o valor basal da cTn estiver elevada, porém estável ou em queda e, em seguida, ocorrer um aumento maior que 20%, isto é necessário para o diagnóstico de IM tipo 4a, como também de reinfarto.¹⁰³

As principais mudanças, a partir da segunda definição universal, são de que a cTn é agora o único biomarcador recomendado, o limiar foi aumentado de 3 para 5 vezes o LSN e critérios clínicos foram adicionados para definir IMP (tipo 4a).

1.4 Rosuvastatina

A Rosuvastatina é um inibidor sintético da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-redutase (HMG CoA) desenvolvida para o tratamento de dislipidemia¹⁰⁴. Os inibidores da HMG CoA redutase têm demonstrado benefícios na prevenção de eventos cardiovasculares primários e secundários independentemente do nível de colesterol.^{105,106}

Este medicamento foi extensamente testado em ensaios clínicos e absorvido na prática clínica brasileira desde maio de 2004, data de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

1.4.1 Farmacologia

1.4.1.1 Farmacodinâmica

A Rosuvastatina inibe competitivamente a enzima HMG-CoA redutase de forma seletiva e reversível. Esta enzima converte a HMG-CoA em ácido mevalônico na via biossintética do colesterol que é a etapa limite na síntese do colesterol. Por conseguinte, a rosuvastatina diminui a síntese hepática de esterol, o qual, por sua vez, leva a uma diminuição da concentração de colesterol nos hepatócitos. Os hepatócitos respondem a esta diminuição da concentração intracelular de colesterol aumentando o número de receptores de LDL na superfície celular para elevar a captação de LDL hepático da circulação. O resultado deste processo é um aumento do catabolismo da LDL que reduz as concentrações séricas de LDL-C e do colesterol total.^{108,109}

A rosuvastatina é relativamente hidrofílica e é altamente seletiva para as células hepáticas.¹⁰⁹ O transporte da rosuvastatina para dentro o fígado é mediada por ânion orgânico transportador de polipeptídio (OATP)-1B1 (anteriormente OATP-C), uma proteína específica de transporte para o fígado.¹⁰⁷ A rosuvastatina é um substrato com alta afinidade para a OATP-1B1 e tem a maior afinidade para esta proteína de transporte do que as outras estatinas.¹⁰⁹

1.4.1.2 Farmacocinética

A biodisponibilidade oral de rosuvastatina é de 20%, que é comparável à da atorvastatina, pravastatina, fluvastatina e qualitativamente superior à sinvastatina e à lovastatina. Após uma dose oral, a concentração plasmática máxima é alcançada depois de 5 horas. É a mais longa entre os inibidores da HMG-CoA redutase, as quais atingem concentrações plasmáticas máximas em menos de 3 horas. Em dados divulgados a partir de ensaios de farmacocinética, o pico de concentração no plasma mostra uma grande relação linear com o aumento da dose da rosuvastatina de 5 a 80 mg.

Estudos de hepatócitos humanos indicam que a rosuvastatina é um substrato pobre para o metabolismo pelo citocromo P450 e, portanto, 90% do fármaco é excretado

inalterado. A CYP2C9 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo com um efeito mínimo pelo CYP2C19.¹¹⁰ A tabela 2 compara as diferenças farmacocinéticas das estatinas.

Tabela 2 - Propriedades farmacocinéticas das estatinas.

Parâmetros	Rosuvastatina	Atorvastatina	Sinvastatina	Pitavastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Lovastatina
T _{max} (h)	3	2-3	1.3-2.4	0.6-0.8	0.9-1.6	0.4-2.1	2-4
Bioavaliabilidade,%	20	12	<5	80	18	24	5
Ligação Proteína,%	88	>98	>95	>99	50	>98	>98
Meia-vida, horas	19	15	2-3	10-11	1-3	1.2	2.9
Metabolismo	+	+++	+++	++	+	+++	+++
	CYP2C9 CYP2C19 Biliar	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C8 CYP2C9	Biliar	CYP2C9	CYP3A4

Abreviaturas: T_{max}(h) = tempo da concentração máxima em hora. NOTA: Dados de Soran *et al.*

Rosuvastatina tem uma meia-vida no plasma de 19-20 horas, que é mais longa do que a atorvastatina (15 horas) e sinvastatina (2-3 horas). É eliminada, principalmente, nas fezes (90%) em comparação com a excreção renal que é de 10%. Aproximadamente 72% da rosuvastatina absorvida é eliminada na bÍlis e 28% por excreção renal.¹¹⁰

1.4.2 Efeitos pleiotrópicos da rosuvastatina

Como observado com outras estatinas, a rosuvastatina também apresenta efeitos pleiotrópicos que incluem a melhora da função endotelial, a estabilidade das placas ateroscleróticas, inibição tanto das reações inflamatórias como as trombogênicas e tem efeitos antioxidantes.¹¹¹

Diversos ensaios clÍnicos apoiam esses efeitos pleiotrópicos, mesmo independente da redução do LDL-colesterol. Recentemente, o estudo JUPITER mostrou que as estatinas podem ser benéficas na prevenção primária da doença cardiovascular em pacientes com elevadas taxas de PCR-us e com níveis relativamente baixos de colesterol.¹¹² Esse estudo avaliou o efeito da rosuvastatina (20mg/dia) em reduzir a taxa de eventos cardiovasculares entre indivíduos aparentemente saudáveis com níveis de LDL-colesterol <130 mg/dL (3,4 mmol/L), com níveis de PCR-us > 2 mg/L.¹¹³ Subanálises deste estudo mostram que indivíduos assintomáticos aleatoriamente

alocados para o grupo da rosuvastatina foram os que alcançaram baixas concentrações de LDL-colesterol e PCR-us.¹¹⁴

Esses resultados indicam importância de componentes inflamatórios na mediação de doenças cardiovasculares, mas também sugerem um efeito não colesterol-dependente das estatinas, porque a redução da PCR-us pela rosuvastatina não estava relacionado com a redução do LDL-colesterol. É interessante notar que os resultados recentes do estudo Multicenter Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS) confirmam estes dados. Usando ultrassom intravascular para verificar o efeito da rosuvastatina sobre a aterosclerose coronária em pacientes japoneses com doenças isquêmicas do coração, os autores demonstraram que o tratamento com rosuvastatina reduziu significativamente o volume da placa intracoronária e aumentou o volume do lúmen vascular. No entanto, não houve correlação significativa entre a redução no volume da placa e a redução nos níveis de LDL do plasma, apoiando a ideia de efeitos pleiotrópicos além da redução do colesterol.¹¹⁵

1.4.3 Segurança

Em meta-análise de ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização têm sido demonstrado consistentemente que a rosuvastatina tem um perfil de segurança comparável a outras estatinas quando administrada com dose entre 10 mg a 40 mg por dia.¹¹⁶ No estudo JUPITER, não ocorreu maior incidência de lesão hepática, miopatia e câncer com a rosuvastatina comparada com o placebo.¹¹⁷

A rosuvastatina em cada dose prescrita tem comparação favorável com outras estatinas em relação à disfunção hepática, miopatia, catarata, câncer de esôfago e insuficiência renal aguda.¹¹⁸

1.4.4 Contraindicação

A rosuvastatina possui várias contraindicações, incluindo hipersensibilidade à rosuvastatina ou a qualquer componente da fórmula, doença hepática ativa, elevação de transaminases séricas, gravidez ou amamentação. A rosuvastatina não deve ser tomada durante a gravidez, pois pode causar sérios danos ao feto. No caso da amamentação, não se sabe se a rosuvastatina é transmitida por meio do leite materno, mas, devido ao potencial de prejudicar o metabolismo lipídico do bebê, os pacientes não devem amamentar enquanto estiverem usando rosuvastatina.¹¹⁹

1.4.5 Interações medicamentosas

A rosuvastatina não é extensivamente metabolizada e o citocromo P450 (CYP) desempenha apenas um pequeno papel em seu metabolismo. A CYP2C9 é a principal isoenzima envolvida na pequena proporção do metabolismo da rosuvastatina, que ocorre por meio do sistema CYP; a isoenzima CYP3A4 não contribui para este processo.^{120,121}

Como a rosuvastatina é minimamente metabolizada pelas enzimas do CYP (como um substrato, inibidor ou indutor) apresenta menor risco de interações medicamentosas e de reações adversas que as outras estatinas que são dependentes das enzimas do CYP. Como é uma estatina hidrofílica, o transporte ativo da rosuvastatina para dentro dos hepatócitos é, em grande parte, dependente de proteínas transportadoras, incluindo o transportador hepático de captação OATP1B1 e o transportador de efluxo BCRP. Uma revisão recente resumindo as interações medicamentosas com a rosuvastatina indica que as drogas que antagonizam captação hepática mediada por OATP1B1 da rosuvastatina são mais propensas a interagir com rosuvastatina.¹²²

1.4.5.1 Farmacodinâmica das interações medicamentosas

A administração concomitante de rosuvastatina com outros hipolipemiantes (por exemplo, fenofibrato, gemfibrozil ou niacina), ciclosporina, atazanavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir pode aumentar o risco de desenvolvimento de miopatia.¹²³ A rosuvastatina não aumentou de maneira significativa o efeito anticoagulante da warfarina em pacientes que receberam as drogas concomitantemente.¹²⁴ Entretanto, como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a coadministração de rosuvastatina e warfarina pode resultar em um aumento da razão internacional normalizada (INR) em comparação com a warfarina isoladamente.¹²³

1.4.5.2 Farmacocinética das interações medicamentosas

Muitas interações medicamentosas clinicamente significantes são de origem farmacocinética, frequentemente associada com a indução ou inibição de enzimas metabolizadoras. O sistema CYP desempenha um papel significativo na interação e muitas estatinas são metabolizadas pelo CYP3A4.¹²⁵

Como o esperado de um medicamento que não é metabolizado pelo CYP3A4, a farmacocinética da rosuvastatina não foi alterada pela coadministração com os inibidores da CYP3A4, como eritromicina,¹²⁶ cetoconazol,¹²⁷ ou itraconazol.¹²⁸

Além disso, a coadministração com o fluconazol (inibidor da CYP2C19),¹²⁹ ou com a warfarina (substrato da CYP2C9), não afetou a farmacocinética da rosuvastatina.¹²⁴

A farmacocinética da rosuvastatina não foi alterada de forma clinicamente significativa por parte dos agentes hipolipemiantes fenofibrato,¹³⁰ ou ezetimiba¹³¹. No entanto, com a administração concomitante com gemfibrozil, ocorre maior exposição da rosuvastatina por mais de 2 vezes.¹³²

A $C_{\max}$ da rosuvastatina foi aumentada em até 7 vezes, quando a droga foi coadministrada com o atazanavir/ritonavir,¹³³ ou lopinavir/ritonavir.¹³⁴

A ciclosporina aumentou a $C_{\max}$ da rosuvastatina de 11 vezes quando ambas as drogas são combinadas.¹³⁵

A administração simultânea da rosuvastatina com os antiácidos hidróxido de alumínio e magnésio, ocorre diminuição da exposição da rosuvastatina de 50%; no entanto, quando os medicamentos foram administrados com 2 horas de intervalo, a exposição à rosuvastatina foi diminuída apenas 20% no efeito¹³⁶.

A rosuvastatina não alterou a farmacocinética da digoxina,¹⁵⁴ da concentração plasmática da ciclosporina,¹³⁵ da ezetimiba,¹³¹ ou fenofibrato¹³⁰ de forma clinicamente relevante.

Em estudos clínicos, rosuvastatina foi coadministrada com agentes anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos e terapia de reposição hormonal. Esses estudos não demonstraram evidência de interações adversas clinicamente significativas.

Apesar de estudos clínicos terem demonstrado que a rosuvastatina em monoterapia não reduz a concentração de cortisol plasmático basal ou prejudique a reserva adrenal, deve-se ter cautela se a rosuvastatina for administrada concomitantemente com fármacos que podem diminuir os níveis ou a atividade de hormônios esteroidais endógenos, tais como cetoconazol, espironolactona e cimetidina.

Uma potencial interação farmacocinética pode ocorrer quando a rosuvastatina é coadministrada com alguns antidiabéticos orais (glibenclamida, glimepirida, troglitazone, pioglitazona, glipizida, gliclazida e tolbutamida).^{122,138}

1.4.6 Dizeres legais da rosuvastatina (CRESTOR[®])

CRESTOR[®] 40 mg.

Cada comprimido revestido contém 41,60 mg de rosuvastatina cálcica (equivale a 40 mg de rosuvastatina).

Excipientes: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, fosfato de cálcio tribásico, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, e óxido férrico vermelho.

MS - 1.1618.0200.

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP no 19.097.

Fabricado por: IPR Pharmaceuticals, Inc. – Canovanas - Porto Rico Importado e embalado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000 CNPJ 60.318.797/0001-00 - Indústria Brasileira.

Venda sob prescrição médica.

A marca CRESTOR[®] é de propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

A bula foi aprovada pela Anvisa.

2 HIPÓTESE E OBJETIVOS

2 HIPÓTESE E OBJETIVOS

O objetivo desta pesquisa é aferir a eficácia da administração de uma dose de ataque da rosuvastatina *versus* a sua não administração para a prevenção de infarto do miocárdio periprocedimento, em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronários.

Este estudo foi desenhado para testar a hipótese de que a pré-administração de uma dose de ataque de rosuvastatina (40mg) antes da intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronário, em pacientes com doença arterial coronária estável, em uso prévio de estatina, pode potencializar a proteção já conferida pelas estatinas, traduzindo-se, assim, em melhor resultado clínico intra-hospitalar comparados com aqueles que não recebem a dose de ataque da rosuvastatina antes do procedimento.

Para testar esta hipótese, tivemos em perspectiva como objetivo primário avaliar: a incidência de infarto do miocárdio periprocedimento definido pela elevação da fração da banda miocárdica da creatina quinase (CK-MB) massa acima de três vezes o valor superior do normal durante o período intra-hospitalar.

E, como objetivos secundários, avaliar:

- Elevação da fração miocárdica da creatina quinase (CK-MB) massa acima de 1 vez o limite superior da normal intra-hospitalar;
- Eventos adversos graves intra-hospitalar, incluindo infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, revascularização emergencial do vaso-alvo (percutânea ou cirúrgica) e óbito.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, prospectivo, aberto e em centro único. A randomização foi realizada na razão 1 x 1, gerada por computador no setor de estatística da instituição com duas opções de condutas: 1) Uso de dose de ataque de rosuvastatina 40 mg administrada por via oral com água 2 a 6 horas antes da intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronário, como o grupo experimental; 2) Não uso de rosuvastatina antes da intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronário, como o grupo controle.

3.2 População-alvo

A população-alvo deste estudo incluiu 544 pacientes portadores de doença arterial coronária estável candidatos à intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent coronário, encaminhados à Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) no período de março de 2011 a dezembro de 2013, provenientes de diversas localidades do Brasil.

3.3 Elegibilidade

3.3.1 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os sexos com idade superior a 18 anos;
- Pacientes com manifestação clínica de angina estável (*Canadian Cardiovascular Society* 1, 2, 3 ou 4) e/ou evidência de isquemia miocárdica silenciosa detectada por um teste provocador (teste ergométrico,

cintilografia do miocárdio ou ecocardiografia por meio de estresse farmacológico ou de esforço);

- Utilização de estatina por um período maior que 7 dias informado pelo paciente;
- Intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stents coronários para tratamento de uma ou mais estenoses coronárias com evidência de 70% de obstrução da luz do vaso, por meio de aferição visual, em uma artéria natural;
- Pacientes uniarteriais e multiarteriais (uma ou mais estenoses);
- O paciente ou representante legal deverá assinar o consentimento livre e esclarecido antes do procedimento em formulário contendo todos os pormenores da pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

3.3.2 Critérios de exclusão

- Mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados durante a gravidez e também na lactação;
- Valores acima do limite superior da normalidade nos níveis séricos da CK-MB massa colhidos até 24 horas prévias ao procedimento;
- Síndrome coronariana aguda;
- Insuficiência renal com clearance da creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ou hemodiálise;
- Paciente com alergia conhecida, hipersensibilidade ou contraindicação a qualquer dos seguintes itens: aspirina, heparina, clopidogrel, ticagrelor, estatina e/ou contraste iodado;
- Participação de outra pesquisa que influencie nos níveis séricos da CK-MB massa;
- Utilização de anticoagulantes orais ou inibidores da glicoproteína IIb/IIIa no dia do procedimento;

- Procedimentos em estenose reestenótica ou localizada em enxertos venoso ou arterial;
- Efetivação de aterectomia rotacional;
- Evidência de trombo intracoronário no momento da realização do procedimento;
- Retardo entre a administração da rosuvastatina e a efetivação do procedimento com implante de stent coronário na estenose-alvo igual ou superior a 6 horas;
- Oclusão prolongada ou definitiva do vaso-alvo;
- Dissecção coronária não solucionada;
- Embolização distal com perda do fluxo anterógrado epicárdico normal (TIMI classe 3);
- Fenômeno angiográfico de slow/no reflow;
- Ruptura coronária;
- Oclusão de ramos laterais relacionados à estenose-alvo e aprisionamento de ramos laterais com redução do fluxo coronário anterógrado (TIMI classe 3);
- Insucesso angiográfico do procedimento.

3.4 Intervenções do estudo

3.4.1 Avaliação clínica complementar e laboratorial

Os pacientes encaminhados ao serviço de cardiologia invasiva do IDPC para efetivação de ICP eletiva com stents coronários foram avaliados segundo as rotinas prescritas pelo serviço, quais sejam, anamnese, exame físico, realização de eletrocardiograma, coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais pré-operatórios (glicemia, potássio, creatinina, ureia, hemograma completo e CK-MB massa) de acordo com o protocolo da Seção de Angioplastia Coronária até 24 horas antes do procedimento. Todos foram medicados com dupla antiagregação plaquetárias com aspirina (100 mg/dia) associada a clopidogrel (75 mg/VO por mais de 4 dias e dose de ataque de 300 mg no dia anterior ao procedimento).

Nos pacientes com clearance de creatinina < 60 ml/min, a profilaxia da nefropatia induzida por contraste era realizada com hidratação salina (1ml/kg/hora, por 12 horas antes e 12 horas após procedimento) e a utilização de contrastes de baixa osmolaridade.

A dosagem da CK-MB massa foi realizada em todos os pacientes até 24 horas antes. O valor normal limite da CK-MB massa foi de 3,38 ng/L.

A técnica utilizada para a análise da CK-MB massa foi realizada com amostras de sangue utilizando o soro e aplicado o método de Quimioluminescência Amplificada no aparelho Dimension RxL/HM (Dade Behring[®], Glasgow, DE, USA), com o reativo próprio do fabricante.

3.4.2 Procedimento

Após estarem aptos pelos critérios de inclusão e exclusão, e preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi realizada a randomização.

3.4.3 Recrutamento dos pacientes

Todos os pacientes foram recrutados da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo até ter alcançado a população total do pesquisa. O esquema abaixo sintetiza as etapas dos procedimentos do estudo (Figura 7).

Figura 7 - Fluxograma demonstrando as etapas dos procedimentos deste estudo.

3.4.2. Protocolo medicamentoso

Foi recomendada a utilização dos medicamentos que fazem parte da rotina da instituição de acordo com livre conduta do médico assistente. Na Tabela 3, estão esquematizados os medicamentos administrados durante a pesquisa.

Tabela 3 – Protocolo medicamentoso de rotina utilizado para os pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Local Droga	Atendimento ambulatorial	Sala de procedimento	Internação hospitalar	Alta hospitalar
Aspirina	100 mg VO 24 horas antes da ICP	NÃO	100 mg/dia VO	100 mg/dia VO indefinidamente
Clopidogrel	75mg VO mais de 4 dias ou 300 VO até 24 hs antes da ICP	NÃO	75 mg/dia VO	75mg/dia VO Não farmacológico=30/d Farmacológico=12 meses
Heparina não fracionada	NÃO	100 UI/kg/IV	NÃO	NÃO

3.5 Medicação do estudo

3.5.1 Apresentação

Rosuvastatina 40 mg - comprimido.

Administração de um comprimido via oral com água entre duas a seis horas antes da ICP no grupo experimental.

3.5.2 Controle da medicação

A medicação do estudo foi armazenada em um local seguro e seco, protegido da luz solar e em temperatura ambiente, com acesso restrito aos funcionários do setor.

3.5.3 Responsabilidade pelo fármaco do estudo

A medicação foi adquirida pelo pesquisador principal para uso exclusivo do estudo, e de doações por representantes e médicos.

3.6 Intervenção coronária percutânea

Os procedimentos percutâneos foram realizados seguindo-se as técnicas rotineiras para implante de stent do serviço de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em conformidade com as diretrizes nacionais e internacionais.

Em todos os casos, realizou-se o procedimento terapêutico com emprego apenas de anestesia local (xilocaína 2%), sem necessidade de sedação do paciente. Os procedimentos foram realizados com pela via arterial femoral ou radial. Após a colocação do introdutor arterial, a heparina não fracionada era administrada por via endovenosa na dose de 100 UI/kg e procedia-se a canulação seletiva da artéria coronária, administração de nitroglicerina na dose de 100-200 µg e realização da ICP.

Foram empregadas as técnicas rotineiras facultadas ao operador para implante de stent (pré-dilatação, liberação do stent direto com ou sem posterior dilatação), assim como a quantidade, o diâmetro, a extensão do stent, o tipo do stent farmacológico, não farmacológico), número de lesões tratadas, o número e duração da inflação.

3.7 Avaliação hospitalar

O manejo clínico dos pacientes pós-procedimento, o tempo de hospitalização e as medicações prescritas por ocasião da alta hospitalar seguiram as normas correntes do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Finalizada a intervenção, os pacientes foram encaminhados às unidades de origem (Unidade Coronária, ou Enfermaria), sendo avaliados clinicamente e submetidos ao eletrocardiograma de controle. Além destes, foram avaliados reações adversas à rosuvastatina como também a ocorrência de hemorragia grave que demande transfusão de sangue.

Procedia-se à retirada do introdutor femoral aproximadamente 2 horas após o procedimento e aplicava-se compressão manual por 20-30 min. A seguir, repouso no leito por 4 horas era preconizado. Nos casos em que a via radial era utilizada, iniciava-se a retirada gradual do curativo ou dos dispositivos de hemostasia cerca de 60-90 min após o procedimento.

Durante a hospitalização, foram prescritos ácido acetilsalicílico (na dose de 100 mg/dia) e clopidogrel (75mg/dia), além de hipolipemiantes, anti-isquêmicos e medicações utilizadas para outras finalidades.

A dosagem de CK-MB massa foi colhida na manhã do dia seguinte entre 12 a 24 horas em todos os pacientes incluídos na pesquisa. Outras medições foram realizadas em caso de sinais ou sintomas sugestivos de isquemia miocárdica. A alta hospitalar foi programada para a manhã do dia seguinte à intervenção, na dependência dos resultados clínicos e laboratoriais. Pacientes que apresentaram elevação clinicamente relevante da enzima CK-MB massa permaneceram internados até a normalização dos resultados laboratoriais, e tiveram sua evolução de acordo com a rotina da instituição. Os pacientes que não apresentaram queixas, aumento enzimático significativo ou alterações do ECG estiveram aptos para receber alta hospitalar no dia seguinte. Naquele momento, foram orientados a manter o AAS (100mg/dia) indefinidamente, assim como o clopidogrel até, pelo menos, 12 meses. Também foi mantida a mesma estatina com a mesma dose de uso prévio ambulatorial.

3.8 Relatos de reações adversas inesperadas ao fármaco.

Dado o curto período de tratamento com apenas dose única de rosuvastatina em pacientes que já fazem uso crônico de estatina, espera-se que sejam extremamente raros.

Em ensaios clínicos randomizados avaliando esta questão, a incidência destes eventos foi extremamente baixa.

Neste estudo, foi monitorizada a ocorrência destes eventos utilizando as seguintes definições padronizadas:

- Eventos Adversos Sérios (EAS): qualquer ocorrência médica que acometa o paciente ou sujeito da intervenção clínica, mesmo que não tenha relação causal com o procedimento, e que resulte em óbito, deficiência ou incapacidade persistente ou significativa, requeira hospitalização ou prolongamento de permanência hospitalar, promova malformações/anomalia congênita, represente risco à vida, ou seja,

considerada relevante, a critério do investigador, durante a condução do estudo clínico;

- Reação Adversa Inesperada ao fármaco (SUSAR): reação adversa, cuja natureza ou gravidade não sejam condizentes com as informações aplicáveis ao produto.

O investigador principal notificará o evento ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, ao orientador ou a um dos coordenadores do setor, até um dia útil após o evento, caso tivesse ocorrido.

3.9 Financiamento do estudo

Os medicamentos para a pesquisa foram adquiridos pelo pesquisador e por doações por meio de amostras apresentadas em embalagens seladas e com data de validade adequada.

3.10 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição sob o número 3.851 na data de 06 de outubro de 2010 de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em humanos. Todos os pacientes receberam informações a respeito dos objetivos do estudo, da intervenção a ser realizada, bem como dos riscos inerentes aos procedimentos. Todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A).

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética na Pesquisa da instituição sob o número 3.851.

A pesquisa foi registrada no *ClinicalTrials.gov* (ID: NCT01968577).

3.11 Desfechos de interesse

3.11.1 Desfecho primário

O desfecho primário foi a detecção de infarto do miocárdio periprocedimento na fase intra-hospitalar.

3.11.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários do estudo incluíram os seguintes parâmetros:

- Elevação da CK-MB massa acima de 1 vez o limite superior do normal, na fase intra-hospitalar;
- Eventos adversos graves intra-hospitalar (infarto do miocárdio com supra desnível do segmento ST, revascularização emergencial do vaso-alvo (percutânea ou cirúrgica) e óbito.

3.12 Definições

- Infarto do miocárdio periprocedimento (IMP): foi definido como o aumento isolado da CK-MB > 3 vezes o limite superior do normal;
- Cirurgia emergencial: cirurgia de revascularização miocárdica realizada em até 24 horas após a intervenção, em situação clínica de isquemia miocárdica no território correspondente ao vaso tratado;
- Revascularização emergencial do vaso-alvo: nova intervenção percutânea ou revascularização cirúrgica realizada no vaso previamente tratado, devido à oclusão aguda intra-hospitalar;

- Sucesso angiográfico: implante do(s) stent(s) coronário(s) na estenose-alvo com estenose residual inferior a 20% por meio de aferição visual, isento de dissecção em seus bordos e com evidência de fluxo anterógrado TIMI classe 3;
- Sucesso do procedimento: sucesso angiográfico adicionado à ausência da ocorrência de eventos adversos graves;
- Óbito: todos os óbitos considerados como de qualquer causa cardíaca ou não, preferencialmente com autópsia;
- Trombose aguda: é a trombose que ocorre durante a angioplastia com implante de stent em 24 horas após a intervenção; de acordo com publicação do FDA em dezembro de 2006 sobre trombose de stent farmacológico que participou do Academic Research Consortium (ARC);
- Fluxo 0 pelo critério de TIMI: não artéria comprometida (nenhum fluxo arterial);
- Fluxo 1 pelo critério de TIMI: o contraste penetra na artéria além do ponto de obstrução, mas não opacifica completamente o vaso;
- Fluxo 2 pelo critério de TIMI: o contraste opacifica todo o vaso, porém com fluxo lento e retardado em com vasos adjacentes;
- Fluxo 3 pelo critério de TIMI: fluxo normal, perfusão plena.

3.13 Cálculo amostral

O tamanho mínimo da amostra foi calculado para demonstrar uma redução de 60% na incidência de infarto periprocedimento no grupo Rosuvastatina quando comparado ao controle. Utilizou-se como referência um estudo prévio que demonstrou incidência de IMP de 8.9% em pacientes que utilizavam estatina regularmente e que não receberam tratamento com estatina antes da ICP.³² A partir desta estimativa, calculou-se que seriam necessários 256 pacientes em cada grupo para detectar a diferença desejada com poder do teste de 80% e nível de significância de 5% (teste monocaudal).

3.14 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas e relativas (porcentagens). As quantitativas foram resumidas em médias e desvios-padrão ou em medianas e intervalos interquartis, de acordo com a distribuição de cada variável.

Para as comparações entre os grupos Rosuvastatina e Controle em relação a variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher nos casos em que as frequências esperadas eram inferiores a 5. Para os dados quantitativos; os grupos foram comparados pelo teste t de Student para as variáveis com distribuição Normal e pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não Normal.

As alterações nos valores de creatinina e CK-MB massa foram analisadas por modelos ANOVA com medidas repetidas considerando dois fatores: grupo (Rosuvastatina e Controle) e momento de avaliação (pré e pós-ICP).

Para avaliar o efeito da Rosuvastatina sobre os desfechos levando-se em conta características clínicas, angiográficas e dados do procedimento, foram utilizados modelos de regressão logística. As variáveis com $p < 0,20$ nos modelos de regressão logística simples (abordagem univariada) foram selecionadas para os modelos de regressão múltipla (abordagem multivariada). A partir do modelo multivariado inicial, as variáveis sem significância estatística foram excluídas passo a passo até se obter o modelo final. Os resultados foram expressos em *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança de 95%.

O programa estatístico utilizado foi o SPSS for Windows, versão 19.0.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Durante o período de 3 de março de 2011 a 6 de dezembro de 2013, foram convidados a participar do estudo 544 pacientes encaminhados para o Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para efetivação de intervenção coronária percutânea eletiva com implante de stent(s) coronário(s) em pacientes com DAC estável, e sob a vigência prévia da utilização de estatinas, em tempo mínimo maior que 7 dias. Antes da randomização, foram excluídos 16 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão/exclusão (6 tinham síndromes coronárias agudas, 6 eram reestenoses de stent, 2 não tinham CK-MB massa antes de 24 horas, um por ponte de safena e um com CK-MB massa elevada no pré-procedimento). Os pacientes foram randomizados após o preenchimento dos critérios de inclusão/exclusão, e também com a aceitação em participar do estudo com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelo paciente ou responsável, em dois grupos: Grupo Rosuvastatina (n=237) que recebeu dose de ataque de rosuvastatina 40 mg administrada por via oral, entre 2 até 6 horas antes da realização da intervenção coronária percutânea eletiva com stent coronário e Grupo Controle (n=250), que não recebeu a dose de rosuvastatina antes da intervenção coronária percutânea eletiva com stent coronário (Figura 8).

Figura 8 - Fluxograma do estudo com inclusão/exclusão/randomização e seguimento hospitalar.

4.1 Comparações entre os grupos antes da ICP

Os grupos foram semelhantes em relação às características clínicas e de antecedentes, como as relativas à idade, a sexo e a outros fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão, diabetes melito, tabagismo, dislipidemia, ICP e RM prévios (Tabela 4). A grande maioria dos pacientes tinha hipertensão, dislipidemia e cerca de 30% desses pacientes eram obesos. Além disso, ambos os grupos não diferiram significativamente do IMC, peso, ClCr e creatinina. Também não houve diferença em relação à medicação cardiovascular prévia (Tabela 5). Em ambos os grupos, mais de 30% dos pacientes usavam estatina regularmente há mais de um ano. A estatina mais utilizada foi a Sinvastatina (em geral, de 20 ou 40mg).

Tabela 4 - Comparações entre os grupos quanto às características clínicas observadas antes do procedimento.

Variáveis	Rosuvastatina (n=237)	Controle (n=250)	Valor de p
Gênero masculino - n (%)	155 (65,4%)	176 (70,4%)	0,237
Idade (anos), média $\pm$ dp	61,0 $\pm$ 10,5	62,0 $\pm$ 10,0	0,305
IMC, kg/m ² , média $\pm$ dp	28,0 $\pm$ 5,0	28,0 $\pm$ 4,8	0,983
Obesidade (IMC $\geq$ 30 kg/m ²) - n (%)	69 (29,1%)	75 (30,0%)	0,830
Indicação da ICP - n (%)			
Isquemia silenciosa	93 (39,2%)	92 (36,8%)	0,579
Angina estável	144 (60,8%)	158 (63,2%)	
Antecedentes - n (%)			
Hipertensão arterial sistêmica	214 (90,3%)	230 (92,0%)	0,508
Diabetes Melito	94 (39,7%)	117 (46,8%)	0,112
Dislipidemia	200 (84,4%)	223 (89,2%)	0,116
Tabagismo ativo	11 (4,6%)	7 (2,8%)	0,282
Infarto do miocárdio prévio	108 (45,6%)	121 (48,4%)	0,532
ICP prévia	44 (18,6%)	39 (15,6%)	0,384
RCM prévia	30 (12,7%)	40 (16,0%)	0,293

dp=desvio-padrão; n (%)= número (percentual); kg/m²= quilograma por metro quadrado; IMC= Índice de massa corpórea ICP= Intervenção coronária percutânea; RCM= Revascularização cirúrgica miocárdica.

Tabela 5 - Comparações entre os grupos quanto ao tratamento médico ambulatorial.

Variáveis	Rosuvastatina (n=237)	Controle (n=250)	Valor de p
Prescrição de estatina prévia (>7 dias)			
Sinvastatina	193 (81,4%)	211 (84,4%)	0,395
Atorvastatina	28 (11,8%)	29 (11,6%)	
Rosuvastatina	16 (6,8%)	10 (4,%)	
Duração da terapia com estatina (meses) – mediana (IIQ)	6 (2-12)	8 (3-12)	0,483
Até 1 mês	42 (17,7%)	41 (16,4%)	0,825
> 1 mês até 1 ano	112 (47,3%)	125(50,0%)	
Mais que 1 ano	83 (35,0%)	84 (33,6%)	
Outros medicamentos – n (%)			
Aspirina	234 (98,7%)	243 (97,2%)	0,233
Clopidogrel	185 (78,1%)	192 (76,8%)	0,740
Betabloqueador	201 (84,8%)	213 (85,2%)	0,770
IECA	122 (51,5%)	132 (52,8%)	0,770
Bloqueador do receptor angiotensina	68 (28,7%)	70 (28,0%)	0,866
Bloqueador de canal do cálcio	40 (16,9%)	44 (17,6%)	0,833
Nitrato	71 (30,0%)	76 (30,4%)	0,915
Diurético	46 (19,4%)	43 (17,2%)	0,528

IIQ=intervalo interquartil; IECA= Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

A tabela 6 apresenta a descrição dos valores de creatinina, clearance da creatinina e CK-MB massa observados antes da ICP. Apesar de terem sido observados uma tendência de maiores valores de creatinina entre os pacientes do grupo Controle, a proporção de pacientes com clearance de creatinina inferior a 60ml/min foi semelhante nos dois grupos (Tabela 6). Da mesma forma, não houve diferença quanto à dosagem de CK-MB massa obtida antes do procedimento.

Tabela 6 - Comparações entre os grupos quanto às características bioquímicas (dosagens laboratoriais) antes do procedimento.

Variáveis	Rosuvastatina (n=237)	Controle (n=250)	Valor de p
Creatinina sérica (mg/dL), média ± dp	0,91 ± 0,24	0,95 ± 0,25	0,084
Clearance de creatinina (ml/min), média ± dp	90,97 ± 31,58	86,83 ± 28,89	0,132
Clearance de creatinina < 60 ml/min, n (%)	36 (15,3%)	38 (15,1%)	0,972
CK-MB (mg/dl), média ± dp	1,40 ± 0,70	1,37 ± 0,69	0,666

dp=desvio-padrão; mg/dL = miligrama por decilitro; ml/min=mililitro por minuto

4.2 Comparações das características angiográficas e dos procedimentos.

As características das lesões e dos procedimentos são apresentadas, respectivamente, na Tabelas 7 e 8. Observamos que o grupo Rosuvastatina apresentou maior proporção de pacientes que trataram a artéria circunflexa (29,5% vs 20,7%, $p=0,023$). Não foram encontradas diferenças em relação às demais características das lesões e dados do procedimento.

Tabela 7 - Comparações entre os grupos quanto às características angiográficas.

Variáveis	Rosuvastatina (n=237)	Controle (n=250)	Valor de p
Número de artérias tratadas, n (%)			
Uniarterial	220 (92,8%)	228 (91,2%)	0,508
Multiarterial	17 (7,2%)	22 (8,8%)	
Vaso tratado, n (%)			
Coronária direita	87 (36,7%)	84 (33,5%)	0,453
Circunflexa	70 (29,5%)	52 (20,7%)	0,025
Descendente anterior	77 (32,5%)	102 (40,6%)	0,062
Tronco de coronária esquerda	6 (2,5%)	4 (1,6%)	0,535
Outros ramos	30 (12,7%)	44 (17,5%)	0,134
Local da lesão, n (%)			
Proximal	134 (56,5%)	144 (57,6%)	0,813
Medial	110 (46,4%)	111 (44,4%)	0,656
Distal	35 (14,8%)	33 (13,2%)	0,618
Complexidade da lesão tratada, n (%)			
Tipo B2 / C	171 (72,1%)	156 (65,8%)	0,247
Percentual de estenose média $\pm$ dp	79,26 $\pm$ 12,00	79,26 $\pm$ 12,00	0,721
TIMI pré, grau 3 n (%)	207 (88,1%)	224 (89,6%)	0,596
TIMI pós, grau 3 n (%)	221 (98,7%)	239 (98,4%)	>0,999

dp=desvio-padrão; n(%)= número (percentagem);

Tabela 8 - Comparações entre os grupos quanto às características do procedimento.

Variáveis	Rosuvastatina (237)	Controle (250)	Valor de p
Via de acesso, n (%)			
Femoral	68 (28,7%)	89 (35,5%)	0,110
Radial	169 (71,3%)	162 (64,5%)	
Número de stents, por paciente, mediana (IIQ)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,910
1 stent	163 (68,8%)	174 (69,6%)	0,844
2 ou mais stents	74 (31,2%)	76 (30,4%)	
Diâmetro máximo do stent (mm), média $\pm$ dp	3,02 $\pm$ 0,46	3,02 $\pm$ 0,45	0,963
Comprimento total dos stents (mm), média $\pm$ dp	28,50 $\pm$ 15,46	27,00 $\pm$ 14,85	0,277
Stent farmacológico, n (%)	122 (51,5%)	132 (52,6%)	0,806
Stent + balão, n (%)	26 (11,0%)	20 (8,0%)	0,263
Stent direto, n(%)	94 (39,7%)	116 (46,4%)	0,133
Pós-dilatação, n (%)	203 (85,7%)	216 (86,4%)	0,812
Volume do contraste (ml), mediana (IIQ)	70,0 (55-100)	70,0 (50-91)	0,373
Tipo de contraste, n (%)			
Iônico de alta osmolaridade	37 (15,7%)	33 (13,2%)	0,425
Iônico de baixa osmolaridade	198 984,3%)	217 (13,2%)	

dp=desvio-padrão; IIQ=intervalo interquartil; n(%)= número (percentagem);

Tabela 9 - Intercorrências angiográficas observadas durante o procedimento.

Variáveis	Rosuvastatina (n=237)	Controle (n=250)	Valor de p
Complicações angiográficas, n (%)	13,0 (5,9%)	4 (1,5%)	0,028
Slow/no reflow	4	1	
Dissecção	3	1	
Oclusão de ramo lateral/comprometimento de fluxo	3	1	
Oclusão aguda de vaso-alvo	1	1	
Ruptura coronária	1	-	
Embolia distal	1	-	

4.3 Evolução intra-hospitalar nos dois grupos

Não houve sangramento grave com necessidade de transfusão pela alta taxa de utilização da técnica radial em 71% dos pacientes no grupo da rosuvastatina e em 64% no grupo controle.

Também não ocorreu óbito intra-hospitalar em nenhum dos dois grupos.

Os dois pacientes do grupo controle que foram acometidos por infarto com supra do segmento ST tiveram evolução sem complicação com alta hospitalar em torno de 5 dias após. Um dos pacientes o infarto aconteceu na sala de hemodinâmica por dissecação e trombose em stents sendo utilizado inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, aspiração de trombo com material apropriado de para extração de trombo, dilatação com balão e implante de mais de um stent, com restabelecimento de fluxo TIMI classe 3 na artéria principal e TIMI classe 2 no ramo secundário. Foi encaminhado para unidade de terapia intensiva não ocorrendo intercorrências. O outro paciente retornou à sala de hemodinâmica para recanalização com sucesso e teve alta hospitalar após 4 dias.

4.4 CK-MB massa - comparações pré e pós-ICP

O comportamento do valor absoluto da CK-MB, antes e após o procedimento, foi analisado. Quando analisamos os valores absolutos de CKMB massa, observamos que os dois grupos apresentaram aumento significativo do valor de CKMB após a ICP ($p < 0,001$), porém, no grupo rosuvastatina, esse aumento aparentou ser mais acentuado do que no grupo controle (Gráfico 1). Antes da ICP, não havia diferença entre os grupos ($p = 0,666$) e, após a ICP, houve uma tendência de maior média de CK-MB massa no grupo rosuvastatina ($p = 0,065$).

Gráfico 1 - Valores da CK-MB massa observados pré-ICP e pós-ICP (de 12 horas até o valor máximo intra-hospitalar) nos grupos Rosuvastatina e Controle. Médias +/- erros-padrão.

4.5 Análise dos desfechos primário e secundário

Os resultados da análise dos desfechos são apresentados na Tabela 10. Para o desfecho primário (elevação de CKMB $>3 \times$ LSN), apesar de termos observado uma proporção ligeiramente maior no grupo rosuvastatina, não detectamos diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0,200$). No entanto, quando consideramos o desfecho secundário, verificamos que o grupo rosuvastatina apresentou mais desfechos (maior proporção de pacientes com elevação de CKMB $>1 \times$ LSN) quando comparado ao grupo sem rosuvastatina.

Tabela 10 - Desfechos primário e secundários nos grupos com e sem rosuvastatina.

Variáveis	Rosuvastatina (237)	Controle (250)	Valor de p
Desfecho primário (IMP)			
Elevação de CKMB maior que 3 x LSN, n (%)	18 (7,6%)	12 (4,8%)	0,200
Desfechos secundários			
Elevação de CKMB maior que 1 x LSN, n (%)	62 (26,2%)	46 (18,4%)	0,039
Infarto com supra de ST, n (%)	0 (0%)	2 (0,8%)	< 0,499

No Gráfico 2, podemos visualizar mais facilmente que, independentemente da significância estatística, de um modo geral, os desfechos foram mais frequentes no grupo que utilizou a dose de ataque de Rosuvastatina antes da ICP.

Gráfico 2 - Desfechos primários e secundários observados nos grupos rosuvastatina (n=237) e controle (n=250).

4.6 Fatores associados aos desfechos

Os desfechos primário e secundário também foram analisados levando-se em conta as características clínicas, antecedentes, medicação prévia, características das lesões e dados do procedimento. Inicialmente, analisou-se o efeito de cada variável isoladamente por meio

de modelos de regressão logística simples (análise univariada). As variáveis com $p < 0,20$ foram selecionadas para um modelo de regressão múltipla (análise multivariada) no qual os efeitos foram analisados em conjunto. Por ser a principal variável do estudo, o grupo (Rosuvastatina ou Controle) permaneceu em todos os modelos, independentemente de sua significância estatística. Na apresentação dos resultados, as tabelas incluíram somente as variáveis selecionadas para o modelo multivariado.

4.6.1 Fatores associados ao desfecho primário (elevação de CK-MB $> 3 \times$ LSN)

Os resultados das análises univariada e multivariada considerando como resposta o desfecho primário são apresentados na Tabela 11. Na análise univariada, as variáveis estatisticamente significantes foram: clearance de creatinina pré, lesão distal, stent mais balão, implante de mais de um stent e comprimento total dos stents. No modelo multivariado, apenas a variável stent mais balão permaneceu significativa. Segundo este modelo, se o procedimento é realizado com stent mais balão, a chance de elevação de CK-MB acima de 3 vezes o valor normal é significativamente maior (OR=3,6, IC 95% 1,4 a 9,2, $p=0,007$). De fato, quando comparamos os pacientes com e sem stent mais balão, verificamos que a porcentagem de pacientes com desfecho primário é maior entre os pacientes com stent mais balão do que nos pacientes sem stent mais balão ($8/46=17,4\%$ vs $22/441=5\%$).

Tabela 11- Resultados das análises univariada e multivariada para o desfecho primário de infarto do miocárdio periprocedimento (elevação da CK-MB > 3 x LSN). Apresentadas apenas as variáveis com $p < 0,20$ na univariada.

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Grupo Rosuvastatina	1,630	[0,768; 3,462]	0,203	1,724	[0,779; 3,814]	0,179
Antecedentes						
IMC (kg/m^2)	0,933	[0,858; 1,016]	0,109	0,956	[0,859; 1,065]	0,414
Infarto prévio	2,032	[0,945; 4,366]	0,069	1,612	[0,718; 3,619]	0,247
ICP prévia	1,852	[0,795; 4,317]	0,153	1,889	[0,759; 4,699]	0,172
Clearance da creatinina (ml/min)	0,986	[0,972; 1,000]	0,049	0,983	[0,969; 0,998]	0,022
Creatinina sérica (mg/dL)	2,554	[0,891; 7,318]	0,081	1,834	[0,487; 6,907]	0,370
Características angiográficas e do procedimento						
Lesão distal	2,406	[1,025; 5,649]	0,044	1,614	[0,621; 4,197]	0,326
Stent+balão	4,010	[1,672; 9,615]	0,002	3,603	[1,408; 9,22]	0,007
Mais de um stent	2,755	[1,308; 5,803]	0,008	1,609	[0,495; 5,233]	0,429
Comprimento total dos stents (mm)	1,026	[1,006; 1,048]	0,013	1,016	[0,981; 1,052]	0,378

IMC= índice de massa corpórea; ICP= intervenção coronária percutânea; OR=odds ratio; IC: intervalo de confiança; kg/m^2 = quilograma por metro quadrado; mg/dL = miligrama por decilitro; mm= milímetro; ml/min = mililitro por minuto; LSN= limite superior do normal.

A partir do modelo multivariado inicial, as variáveis foram excluídas passo a passo até chegar a um modelo reduzido que incluiu as variáveis mais importantes. Este procedimento mostrou que a associação entre as variáveis independentes interferiu no ajuste do modelo anterior. Quando se excluiu a quantidade de stents, o comprimento total dos stents passou a ser significativo. O mesmo ocorreu após a exclusão da creatinina, que fez com que o clearance de creatinina ganhasse importância. O resultado do modelo final é apresentado na Tabela 12. As variáveis que permaneceram no modelo final e que, portanto, se associaram à maior chance de infarto do miocárdio periprocedimento (elevação de CK-MB > 3 vezes o LSN) foram: clearance de creatinina (quanto maior o valor do clearance, menor a chance de desfecho), procedimento realizado com stent mais balão e comprimento total dos stents (quanto maior o comprimento, maior a chance de desfecho). A ICP prévia não foi estatisticamente significativa no modelo final, mas apresentou significância ($p=0,05$) próximo ao limite, indicando uma tendência de mais desfecho primário de IMP entre os pacientes com ICP prévia. Em todos os modelos, não houve efeito da rosuvastatina sobre o desfecho primário.

Tabela 12 - Resultados da multivariada (modelo inicial e final) para o desfecho primário de infarto do miocárdio periprocedimento (elevação da CK-MB massa > 3 x LSN).

Variáveis	Modelo inicial (completo)			Modelo final (reduzido)		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Grupo Rosuvastatina	1,724	[0,779; 3,814]	0,179	1,597	[0,732; 3,484]	0,239
Antecedentes						
IMC (kg/m ²)	0,956	[0,859; 1,065]	0,414	-	-	-
Infarto prévio	1,612	[0,718; 3,619]	0,247	-	-	-
ICP prévia	1,889	[0,759; 4,699]	0,172	2,292	[0,942; 5,577]	0,068
Clearance de creatinina pré (ml/min)	0,991	[0,972; 1,010]	0,341	0,983	[0,969; 0,998]	0,022
Creatinina sérica pré ICP (mg/dL)	1,834	[0,487; 6,907]	0,370	-	-	-
Características angiográficas e do procedimento						
Lesão distal	1,614	[0,621; 4,197]	0,326	-	-	-
Stent + balão	3,603	[1,408; 9,22]	0,007	3,967	[1,606; 9,797]	0,003
Mais de um stent	1,609	[0,495; 5,233]	0,429	-	-	-
Comprimento total dos stents (mm)	1,016	[0,981; 1,052]	0,378	1,030	[1,008; 1,053]	0,008

IMC= índice de massa corpórea; ICP= intervenção coronária percutânea; OR=odds ratio; IC: intervalo de confiança; kg/m² = quilograma por metro quadrado; mg/dL= miligrama por decilitro; mm= milímetro; ml/min= mililitro por minuto; LSN= valor superior do normal.

4.6.2 Fatores associados ao desfecho secundário (elevação de CK-MB > 1 vez o LSN)

Quando consideramos a elevação de CK-MB apenas uma vez acima do valor normal, verificamos que, além das que se mostraram associadas ao desfecho primário, foram selecionados o gênero, dislipidemia e lesão na artéria circunflexa. Por outro lado, a presença de stent mais balão, ICP prévia e infarto prévio, não foram considerados ($p < 0,20$ na univariada). Foi adotado o mesmo procedimento da análise anterior. Os resultados são apresentados nas Tabelas 13 e 14.

Tabela 13 - Resultados das análises univariada e multivariada para o desfecho secundário de elevação de CK-MB > 1 x LSN. Apresentadas apenas as variáveis com $p < 0,20$ na univariada.

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	OR	IC95%	p-valor	OR	IC95%	p-valor
Grupo Rosuvastatina	1,571	[1,020; 2,419]	0,040	1,664	[1,050; 2,637]	0,030
Antecedentes						
Sexo masculino	1,548	[0,953; 2,513]	0,077	1,829	[0,988; 3,385]	0,055
IMC (kg/m ²)	0,954	[0,911; 1,000]	0,048	0,966	[0,908; 1,028]	0,277
Dislipidemia	1,628	[0,799; 3,317]	0,179	2,367	[1,091; 5,135]	0,029
Clearance da creatinina pré (ml/min)	0,990	[0,982; 0,997]	0,009	0,990	[0,978; 1,001]	0,078
Creatinina pré	1,991	[0,970; 4,089]	0,061	0,908	[0,310; 2,665]	0,861
Características angiográficas e do procedimento						
Lesão distal	1,567	[0,884; 2,777]	0,124	1,342	[0,707; 2,549]	0,369
Lesão na artéria circunflexa	1,703	[1,068; 2,717]	0,025	1,593	[0,957; 2,651]	0,073
Multiarterial	2,109	[1,055; 4,216]	0,035	1,236	[0,550; 2,778]	0,608
Mais de um stent	2,286	[1,469; 3,557]	<0,001	1,948	[0,916; 4,144]	0,083
Comprimento total dos stents (mm)	1,020	[1,007; 1,034]	0,003	1,006	[0,983; 1,029]	0,624

IMC= índice de massa corpórea; ICP= intervenção coronária percutânea; OR=odds ratio; IC: intervalo de confiança; kg/m² = quilograma por metro quadrado; mm= milímetro; ml/min= mililitro por minuto; LSN= valor superior do normal.

No modelo final, os fatores que se associaram a maior chance de elevação de CKMB 1 x LSN foram: dose de ataque de Rosuvastatina, sexo masculino, dislipidemia, e mais de um stent implantado no mesmo procedimento.

Tabela 14 - Resultados da multivariada (modelo inicial e final) para o desfecho secundário de elevação da CK-MB massa >1 x LSN.

Variáveis	Modelo inicial (completo)			Modelo final (reduzido)		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Grupo Rosuvastatina	1,664	[1,050; 2,637]	0,030	1,695	[1,075; 2,673]	0,023
Antecedentes						
Sexo masculino	1,829	[0,988; 3,385]	0,055	1,823	[1,086; 3,059]	0,023
IMC (kg/m ²)	0,966	[0,908; 1,028]	0,277	-	-	-
Dislipidemia	2,367	[1,091; 5,135]	0,029	2,187	[1,018; 4,699]	0,045
Clearance de creatinina pré (ml/min)	0,990	[0,978; 1,001]	0,078	0,988	[0,980; 0,996]	0,003
Creatinina pré	0,908	[0,310; 2,665]	0,861	-	-	-
Características angiográficas e do procedimento						
Lesão distal	1,342	[0,707; 2,549]	0,369	-	-	-
Lesão na circunflexa	1,593	[0,957; 2,651]	0,073	1,542	[0,942; 2,525]	0,085
Multiarterial	1,236	[0,550; 2,778]	0,608	-	-	-
Mais de um stent	1,948	[0,916; 4,144]	0,083	2,440	[1,542; 3,859]	<0,001
Comprimento total dos stents (mm)	1,006	[0,983; 1,029]	0,624			

IMC= índice de massa corpórea; ICP= intervenção coronária percutânea; OR=odds ratio; IC: intervalo de confiança; kg/m² = quilograma por metro quadrado; mm= milímetro; ml/min= mililitro por minuto; LSN= valor superior do normal.

Portanto, a diferença encontrada entre os grupos Rosuvastatina e Controle permaneceu significativa mesmo após ajuste para características clínicas, características da lesão e dados do procedimento.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este é o maior estudo randomizado até a data atual com o uso de estatina antes da intervenção coronária percutânea eletiva, para a prevenção de infarto do miocárdio periprocedimento em pacientes com doença arterial coronária estável em uso de estatina prévio. Apesar deste estudo ter sido planejado para demonstrar uma redução na incidência de IMP no grupo Rosuvastatina, o resultado encontrado foi o inverso, ou seja, mais IMP no grupo experimental do que no controle sem diferença estatística. Além disso, as diferenças encontradas para o desfecho primário (7,6% no grupo Rosuvastatina vs 4,8% no grupo Controle) foram menores do que a dos parâmetros utilizados para o cálculo da amostra (8,9% vs 3,6%). A análise de poder indicou que o poder estatístico calculado a posteriori foi baixo (25,1% para o desfecho primário e 54,4% para o desfecho secundário).

Conforme mostra o gráfico 3 a seguir, para que a diferença encontrada no desfecho primário fosse estatisticamente significativa com poder de 80% e nível de significância de 5%, seriam necessários, pelo menos, 900 pacientes em cada grupo, o que não seria viável considerando o período disponível para a coleta dos dados.

Gráfico 3 - Diferença encontrada no desfecho primário ser estatisticamente significativa com poder de 80% e nível de significância de 5%.

É de conhecimento por estudos clínicos que a estatina tem a capacidade de reduzir a incidência de infarto do miocárdio periprocedimento (IMP) nos pacientes submetidos à ICP qualquer que seja a apresentação clínica com ou sem uso de estatina prévio.

O efeito protetor das estatinas durante a ICP tem sido quase sempre avaliado em pacientes virgens de estatina ou com SCA, enquanto que, neste estudo, investigamos pacientes com DAC estável que já fazem uso de estatina prévio há mais de 7 dias, que foram submetidos à ICP eletiva, porque, no mundo real da prática clínica diária, 70% a 90% dos pacientes submetidos ICP já estão recebendo terapia com estatina.^{22,32} Os pacientes virgens de estatina representam uma população global de apenas 10% no estudo NAPLES II³³ de 30% no ARMYDA-RECAPTURE.³² Na maioria dos pacientes, a administração da estatina foi iniciada, pelo menos, 24 horas antes dos procedimento eletivo.^{29,32-34,36,40,54,55} Este intervalo de tempo até a realização da ICP está fora do $T_{\max}$ e da $C_{\max}$ das estatinas que correspondem ao tempo e à concentração máxima sanguínea da estatina na hora da ICP.

Como as estatinas são benéficas para os pacientes com DAC, eticamente, não poderíamos descontinuar seu uso em pacientes para formar um grupo sem estatina prévio.

Este estudo randomizado não demonstrou associação entre a ICP eletiva realizada na vigência da concentração sanguínea da Rosuvastatina com a redução de IMP em pacientes portadores de doença coronária estável que já faziam uso prévio de estatina, não se traduzindo, assim, em melhor resultado clínico intra-hospitalar, comparados com aqueles que não receberam a dose de Rosuvastatina antes do procedimento.

O primeiro estudo que avaliou os efeitos da recarga de estatina em pacientes em terapia com estatina crônica e angina estável ou infarto do miocárdio sem supra do segmento ST foi o ARMYDA RECAPTURE. Eles concluíram que uma recarga com altas doses de atorvastatina (80 mg) 12 horas antes mais metade da dose 2 horas antes da ICP melhorou a evolução clínica de pacientes em terapia com estatina crônica submetidos à ICP nos pacientes com SCA sem supra de ST, mas não houve benefícios nos pacientes com angina estável.³² E apenas um estudo usou estatina (40 mg de rosuvastatina ou 80 mg de atorvastatina) em pacientes com DAC estável com uso prévio de estatina, porém com um intervalo de 24 horas antes da ICP eletiva, que foi o ROMA II⁵⁴ com resultados benéficos na prevenção de IMP.

O IMP após uma ICP eletiva bem-sucedida¹⁴ se apresenta clinicamente silencioso na maioria dos pacientes. No presente estudo, a incidência de IMP considerando elevação da CK-MB massa acima de 3 vezes o LSN foi maior no grupo da rosuvastatina entre 12 horas após a ICP até o pico na fase intra-hospitalar.

É interessante notar que, no modelo animal, o uso de estatina crônica pode diminuir a cardioproteção com o tempo, mas ela pode ser restaurada com uma dose elevada de atorvastatina aguda administrada imediatamente antes da isquemia/reperusão,^{139,140} fenômeno que pode ter potencial relevância clínica.

O estudo ARMYDA-RECAPTURE foi desenhado com este propósito e demonstrou que, nas SCA, pode ocorrer esta recaptura da cardioproteção, mas, nos pacientes com DAC estável, este fenômeno não foi demonstrado. Como neste estudo usamos rosuvastatina em pacientes em uso prévio de estatina e não houve benefícios, poderemos sugerir que esta recaptura não ocorre nos pacientes estáveis ou não existe perda da cardioproteção com uso crônico de estatina em seres humanos.

Neste estudo, utilizamos a CK-MB massa, porque sensibilidade, especificidade e eficiência diagnóstica da CK-MB massa é superior à das isoenzimas da CK na eletroforese. Detectam lesões miocárdicas 1-2 horas antes do que os testes de atividades,

possuem pouca ou nenhuma interferência com macromoléculas (CK-MB > CK-T) e hemólise, e tem menos resultados falsos positivos.

Após uma recente busca sistemática da literatura, foram encontrados mais de 390 trabalhos que compararam a relevância clínica e o prognóstico da elevação dos níveis de CK-MB massa e da troponina (Tn) durante e pós-ICP, respectivamente, os quais 10 representaram as melhores evidências para responder a esta questão clínica. Estas 10 melhores evidências disponíveis defendem o uso do monitoramento da CK-MB durante a ICP, recomendando que uma elevação de CK-MB massa é um preditor significativo de eventos adversos.¹⁴¹

As troponinas continuam a ser um marcador preciso e confiável de dano cardíaco; no entanto, evidências atuais argumentam que a Tn detém pouca relevância prognóstica até o grau de elevação de cinco vezes o limite superior do normal (LSN). O motivo da não escolha da troponina foi, principalmente, pela sua diminuída especificidade para necrose miocárdica, apesar da alta sensibilidade para lesão de cardiomiócitos. As medições dos níveis de troponinas são tão sensíveis que as elevações são observadas em várias situações que não representam infarto agudo do miocárdio, como na insuficiência cardíaca congestiva, amiloidose cardíaca, arritmias cardíaca, transplante de coração, pericardite, doença cardíaca valvular, cardioversão, choque séptico, embolia pulmonar, insuficiência renal, hemorragia pós-parto e exercício vigoroso,¹⁴² bem como por causa do erro de laboratório ou interferências analíticas.¹⁴³

Embora as medidas de troponina têm maior sensibilidade, o clínico pode ser confrontado com a especificidade diminuída para o diagnóstico de IAM.

Assim, a CK-MB massa pode fornecer informações clínicas e de prognóstico sobre o grau de lesão miocárdica, e do risco de morbidade e mortalidade pós-procedimento.¹⁴¹

O IMP, neste estudo, foi definido após declaração de consenso da Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force para redefinição de Infarto de Miocárdio para os estudos clínicos¹⁴⁴ publicados em 2007. Quando houve a inclusão dos últimos pacientes para finalização da pesquisa, aconteceu a terceira definição de infarto do miocárdio periprocedimento publicado em agosto de 2012,¹⁴⁵ com critérios que não se adaptam a esta pesquisa.

O impacto que esta terceira definição de IMP poderá causar:

- Uma redução da incidência de IMP devido aos critérios clínicos e eletrocardiográficos, já que a maioria dos IMP periprocedimento são assintomáticos e sem alteração eletrocardiográfica;
- Terá um significado prognóstico mais relevante;
- Os desfechos dos estudos clínicos terão menos IMP;
- Grande incidência de lesão miocárdica considerando apenas a elevação da troponina;
- Incertezas do significado clínico e prognóstico da lesão miocárdica, principalmente se utilizar métodos mais sensíveis de dosagem de troponina;
- Modificação dos fatores predisponentes para IMP relacionados, principalmente ao paciente e à lesão, e menos ao procedimento, porque, para alcançar os novos critérios, serão necessários oclusão de vaso-alvo ou de ramo importante, como também complicação durante o procedimento com obstrução de fluxo prolongado.

Portanto, este estudo clínico não apoia a combinação do uso agudo de uma estatina antes de ICP eletiva no topo da sua utilização crônica porque não exerce qualquer benefício para o paciente. Este resultado pode ter como causa os principais mecanismos na origem do benefício clínico pelo uso crônico de estatina, que são a regressão e estabilização da placa aterosclerótica. Estudos anteriores usando ultrassom intravascular demonstraram que reduções significativas no volume da placa ocorrem mesmo após períodos relativamente curtos de terapia com diferentes estatinas. Por outro lado, as análises de radiofrequência com ultrassom intravascular confirmaram que as estatinas induzem a alterações favoráveis na composição da placa com uma redução no volume de lipídio e um aumento no teor do componente fibroso.^{146,147}

O tratamento com pitavastatina em pacientes com angina estável induz a uma regressão significativa da placa e, por meio da diminuição do conteúdo lipídico da placa e aumento da espessura da placa capa fibrosa, induz a estabilização da placa.¹⁴⁸

Esta estabilização da placa com redução do conteúdo lipídico e aumento da capa fibrosa pode contribuir para a redução de embolização distal de conteúdo lipídico durante a ICP eletiva em pacientes com DAC estável devido ao uso prévio de estatina nos dois grupos neste presente estudo. Comparando-se com os pacientes virgens de

estatina, esta proteção com redução do conteúdo lipídico predispondo a liberação de conteúdo lipídico não ocorre, sugerindo, dessa forma, um aumento de IMP em relação aos que fazem uso prévio de estatina.

O uso crônico das estatinas também apresentam os efeitos pleiotrópicos que contribuem para a prevenção de IMP pela melhora da função endotelial¹², pelas ações anti-inflamatórias¹⁸ e aterotrombóticas^{10,11}.

Até o momento, as principais diretrizes clínicas que norteiam a prática vigente, seja no Brasil seja na Europa, não fornecem recomendação formal para a prescrição das estatinas prévia ao procedimento percutâneo, e sim somente como prevenção secundária da progressão da doença arterial coronária.¹⁴⁹

As diretrizes da ACCF/AHA/SCAI, de 2011, para a ICP emitiram parecer favorável para a utilização rotineira das estatinas prévio à ICP, considerando como Classe IIa.¹⁵⁰ A administração de uma alta dose de estatina antes da ICP baseia-se no bom senso para reduzir o risco de IMP (Nível de evidência: A- para pacientes virgens de estatina;^{20,29,31,33,52} e nível de evidência: B- para pacientes em tratamento crônico com estatina).³²

Contudo, evidenciando a necessidade da reunião de evidências mais consolidadas, não menciona o fármaco recomendado e, tampouco, o momento mais adequado para tal prescrição.

Este presente estudo, tendo como bases as mesmas informações das diretrizes da ACCF/AHA/SCAI de 2011 para a ICP, considera pacientes em tratamento crônico com estatina e submetidos à ICP eletiva, como Classe III e Nível de evidência-B.¹⁵⁰

6 LIMITAÇÕES

6 LIMITAÇÕES

Uma limitação deste estudo foi a ausência de um grupo sem estatina prévia para testarmos o efeito da rosuvastatina em pacientes virgens de tratamento com estatina.

Outra limitação foi a ausência de um grupo experimental com uso de rosuvastatina 40 mg não submetidos à ICP para avaliarmos a evolução enzimática da CKMB massa não relacionado ao procedimento, já que houve uma tendência desta elevação nos pacientes que usaram a rosuvastatina.

Como já observados em estudos anteriores que pacientes com DAC estável submetidos à ICP eletiva, os benefícios na prevenção de IMP foram significativos em nos pacientes com PCR-us elevadas antes do procedimento, sendo esta outra limitação.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Ao contrário do esperado, a aplicação da dose de ataque de Rosuvastatina aumentou a chance de elevação de CK-MB massa. Este efeito não foi significativo para o desfecho primário (elevação da CK-MB massa maior que três vezes o limite superior do normal) que foi pouco frequente neste estudo, mas foi significativo para o desfecho secundário (elevação da CK-MB massa maior que uma vez o limite superior do normal). As taxas de eventos adversos graves intra-hospitalar não foram afetadas pelo tratamento.

Independentemente do grupo, as características do procedimento como implante de mais um stent no mesmo procedimento, comprimento total dos stents e clearance de creatinina se associaram a maior chance de desfechos primário e secundário, corroborando que pacientes com lesões mais complexas e extensas apresentem mais eventos hospitalares.

8 ANEXOS

ANEXO A - Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: Estudo Randomizado da Intervenção Coronária Percutânea da Rosuvastatina na Prevenção de Infarto do Miocárdio Periprocedimento.

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA.

INVESTIGADOR: DR. KLEBER BOMFIM ARAUJO MARTINS.

NÚMERO DO PACIENTE:

INICIAIS DO PACIENTE:

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque a ocorrência de liberação de micropartículas na circulação coronariana após a intervenção coronária percutânea constitui uma preocupação na cardiologia intervencionista. Os estudos clínicos têm demonstrados os benefícios das estatinas na prevenção de eventos indesejáveis nos pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea. As informações obtidas destes estudos clínicos são importantes para melhorar o prognóstico e a prevenção dos eventos durante a intervenção coronária percutânea. As estatinas já são usadas há muitos anos e são eficazes no tratamento de redução do colesterol. O estudo é para enfatizar que o uso de estatina pré-intervenção visa à redução de eventos devido à liberação de micropartículas na circulação.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você concorde em participar deste estudo, você receberá o mesmo cuidado que hoje é aplicada nesta instituição a todos os pacientes que serão submetidos à intervenção coronária percutânea. Os procedimentos de anestesia, cateterismo cardíaco e angioplastia serão executados de acordo com a prática usual de seu médico. A sua participação será em dar consentimento para participar do sorteio com a possibilidade de usar ou não Rosuvastatina 2 a 6 horas antes do procedimento.

RISCOS E DESCONFORTO

O uso de Rosuvastatina poderá provocar em alguns pacientes um desconforto como cefaleia, diarreia ou dor abdominal.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Você estará contribuindo para o aumento do conhecimento na comunidade médica sobre as melhores opções para intervenção coronária percutânea.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, você receberá o tratamento já utilizado de rotina nesta instituição.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando os seus dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. A coleta e análise de dados de estudos médicos são considerados pessoais protegidas por leis internacionais e nacionais. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Você não será remunerado por sua participação neste estudo.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Kleber Bomfim Araujo Martins, tel. (79) 8102-9611 (a cobrar sem custo para você) irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel. 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

_____	_____	____ : ____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):621-6.
2. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine-kinase MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 1996;94(7):1528-36.
3. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J.* 2002;23(11):869-76.
4. Nallamothu BK, Bates ER. Periprocedural myocardial infarction and mortality: causality versus association. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1412-4.
5. Ioannidis JPA, Karvouni E, Katritis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine-kinase MB isoenzyme after percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1406-11.
6. Kurz DJ, Naegeli B, Bertel O. A double-blind, randomized study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of post-procedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. *Am. Heart J.* 2000;139(1 Pt.1):35-43.
7. Wang FW, Osman A, Otero J, Stouffer GA, Waxman S, Afzal A, Anzuini A, Uretsky BF. Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary b-blocker. *Circulation.* 2003;107(23):2914-9.
8. EPISTENT Investigators: Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 1998;352(9122):87-92.
9. Desmet WJ, Dens J, Coussement P, Van de Werf F. Does adenosine prevent myocardial micronecrosis following percutaneous coronary intervention? The ADELIN pilot trial. *Heart.* 2002;88(3):293-5.
10. Merten M, Dong JF, Lopez JA, Thiagarajan P. Cholesterol sulfate: a new adhesive molecule for platelets. *Circulation.* 2001;103(16):2032-4.

11. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa FP, Patrono C. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(2):247-51.
12. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux 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(25):3227-33.
13. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):977-87.
14. Bu DX, Tarrio M, Grabie N, Zhang Y, Yamazaki H, Stavrakis G, Maganto-Garcia E, Pepper-Cunningham Z, Jarolim P, Aikawa M, Garcia-Cardena G, Lichtman AH. Statin-induced Kruppel-like factor 2 expression in human and mouse T cells reduces inflammatory and pathogenic responses. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1961-70.
15. Chow OA, von Kockritz-Blickwede M, Bright AT, Hensler ME, Zinkernagel AS, Cogen AL, Gallo RL, Monestier M, Wang Y, Glass CK, Nizet V. Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps. *Cell Host Microbe.* 2010;8(5):445-54.
16. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 2000;6(9):1004-10.
17. Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001;7(6):687-92.
18. Youssef S, Stuve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, Bravo M, Mitchell DJ, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature.* 2002;420(6911):78-84.
19. Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD, Bergman P. What is a relevant statin concentration in cell experiments claiming pleiotropic effects? *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(1):164-5.
20. Martin PD, PhD, Warwick MJ, PhD, Dane AL, MSc, Cantarini MV, MRCP. A double-blind, randomized, incomplete crossover trial to assess the dose proportionality of rosuvastatin in healthy volunteers clinical therapeutics®. *Clin Ther.* 2003;25(8):2215-24.

21. David E. Winchester, Xuerong Wen, Lola Xie, and Anthony A. Bavry. Evidence of pre-procedural statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56(14):1099-1109.
22. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(9):963-70.
23. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. *Crestor (rosuvastatin calcium) prescribing information*. Wilmington: DE; 2003.
24. McTaggart F, Buckett L, Davidson R , Holdgate G, McCormick A, Schneck D, Smith G, Warwick M. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor. *Am J Cardiol.* 2001;87(5A):28-32.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35.
26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
27. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):438-45.
28. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, Colombo A, Yun KH, Jeong MH, Kim JS, Choi D, Bozbas H, Kinoshita M, Fukuda K, Jia XW, Hara H, Cay S, Di Sciascio G. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011;123(15):1622-32.
29. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Focaccio A, Balestrieri P, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Libreria M, Bonizzoni E, Ricciardelli B. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1822-8.

30. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1272-8.
31. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, Yoo NJ, Kim NH, Ahn YK, Jeong JW. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;137(3):246-51.
32. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):558-65.
33. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, Mussardo M, Montorfano M, Ricciardelli B, Colombo A. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2157-63.
34. Veselka J, Zemánek D, Hájek P, Malý M, Adlová R, Martinkovicová L, Tesar D. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. *Am J Cardiol*. 2009;104(5):630-3.
35. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee SH, Ko YG, Hong MK, Kim BK, Oh SJ, Jeon DW, Yang JY, Cho JR, Lee NH, Cho YH, Cho DK, Jang Y. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):332-9.
36. Bozbas H, Yildirim A, Mermer S, Konas D, Atar I, Aydinalp A, Ozin B, Korkmaz ME, Muderrisoglu H. Does pravastatin therapy affect cardiac enzyme levels after percutaneous coronary intervention? *Adv Ther*. 2007;24(3):493-504.
37. Kinoshita M, Matsumura S, Sueyoshi K, Ogawa S, Fukuda K. Randomized trial of statin administration for myocardial injury: is intensive lipid-lowering more beneficial than moderate lipid-lowering before percutaneous coronary intervention? *Circ J*. 2007;71(8):1225-28.

38. Jia X, Fu X, Zhang J, Gu XS, Fan WZ, Wu WL, Hao GZ, Li SQ, Jiang YF. Intensive cholesterol lowering with statin improves the outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J*. 2009;122(6):659-64.
39. Hara H, Nakamura M, Yokouchi I, Kimura K, Nemoto N, Ito S, Ono T, Itaya H, Shiba M, Wada M, Iijima R, Yamamoto M, Yamamoto M, Hara H, Takagi T, Asahara T, Mitsuo K, Kobayashi N, Sugi K. Aggressive statin therapy in multicenter and effectiveness for the reduction of intra- myocardial damage caused by non-ST elevation acute coronary syn- drome: AMERICA study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(5):357-65.
40. Cay S, Cagirci G, Sen N, Balbay Y, Durmaz T, Aydogdu S. Prevention of periprocedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(1):41-7.
41. Jones SP, Trocha SD, Lefer DJ. Pretreatment with simvastatin attenuates myocardial dysfunction after ischemia and chronic reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2059-64.
42. Bell RM, Yellon DM. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):508-15.
43. Mulukutla SR, Marroquin OC, Smith C, Varghese R, Anderson WD, Lee JS, Cohen HA, Counihan PJ, Lee AB, Gulati V, McNamara D. Effect of statin therapy prior to elective percutaneous coronary intervention on frequency of periprocedural myocardial injury. *Am J Cardiol*. 2004;94(11):1363-66.
44. Chang SM, Yazbek N, Lakkis NM. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62(2):193-7.
45. Veselka J, Prochazkova S, Duchonova R, Homolova I, Tesar D, Bybee KA. Preprocedural statin therapy reduces the risk and extent of cardiac biomarker release following percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2006;21(3):146-51.
46. Auguadro C, Manfredi M, Scalise F, Mortara A, Specchia G. Protective role of chronic statin therapy in reducing myocardial damage during percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(6):416-21.
47. Desmet WJ, Dens J, Coussement P, Van de Werf F. Does adenosine prevent myocardial micronecrosis following percutaneous coronary intervention? The ADELIN pilot trial. *Heart*. 2002;88(3):293-5.

48. Ko DT, Wijeyesundera HC, Yun L, Austin PC, Cantor WJ, Tu JV. Effectiveness of preprocedural statin therapy on clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(4):459-66.
49. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):37-44.
50. Nohria A, Prisc A, Liu PY, Okamoto R, Creager MA, Selwyn A, Liao JK, Ganz P. Statins inhibit Rho kinase activity in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):517-21.
51. Centemero M, Sousa A, Staico R, Abizaid A, Feres F, Tanajura LF, Mattos LA, Chaves Á, Pinto I, Sarteschi C, Paes A, Sousa JE. Avaliação comparativa do valor prognóstico de quatro marcadores bioquímicos de lesão miocárdica pós-intervenções percutâneas utilizando stents coronarianos. *Arq. Bras. Cardiol*. 2004;83:53-8.
52. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G; ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004;110(6):674-8.
53. Chyrchel M, Rakowski T, Rzeszutko L, Legutko J, Dziewierz A, Dubiel JS, Dudek D. Effects of high dose statin administered prior to coronary angioplasty on the incidence of cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologia Pol*. 2006;64(12):929-36.
54. Sardella G, Conti G, Donahue M, Mancone M, Canali E, De Carlo C, Di Roma A, Calcagno S, Lucisano L, Fedele F. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: the ROMA trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(1):E36-43.
55. Sardella G, Lucisano L, Mancone M, Conti G, Calcagno S, Stio RE, Pennacchi M, Biondi-Zoccai G, Canali E, Fedele F. Comparison of high reloading ROsuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3715-20.
56. Wang Z, Dai H, Xing M, Yu Z, Lin X, Wang S, Hou JF, Ma Y, Ren Yongqiang, Tran K, Wang Y, Ge Z. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin pretreatment in intervention for acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(4):327-33.

57. Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2011;364(5):453-64.
58. Prasad A, Rihal C, Lennon R, Singh M, Jaffe A, Holmes D. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1(1):10-9.
59. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation*. 2001;104(6):642-7.
60. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation*. 2002;106(10):1205-10.
61. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardissino D; Italian' Atherosclerosis, Thorombosis, and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long- term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1494-8.
62. Kugelmass AD, Cohen DJ, Moscucci M, Piana RN, Senerchia C, Kuntz RE, Baim DS. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):748-54.
63. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase- MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 1996;94(7):1528-36.
64. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA*. 1997;277(6):461-6.
65. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Lansky A, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Stone GW, Leon MB. Long-term clinical events following creatine kinase - myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1134-41.

66. Jeremias A, Baim DS, Ho KK, Chauhan M, Carrozza JP Jr, Cohen DJ, Popma JJ, Kuntz RE, Cutlip DE. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1210-4.
67. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, Lincoff AM, Sigmon KN, Harrington RA, Mahaffey KW, Ohman EM, Teirstein PS, Blankenship JC, Kitt MM, Topol EJ. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention: IMPACT-II Investigators Integrilin (eptifibatide) to minimize platelet aggregation and coronary thrombosis-II. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(1):88-96.
68. Ghazzal Z, Ashfaq S, Morris DC, Douglas JS, Marshall JJ, King SB 3rd, Weintraub WS. Prognostic implication of creatine kinase release after elective percutaneous coronary intervention in the pre-IIb/IIIa antagonist era. *Am Heart J.* 2003;145(6):1006-12.
69. Kini A, Marmur JD, Kini S, Dangas G, Cocke TP, Wallenstein S, Brown E, Ambrose JA, Sharma SK. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):663-71.
70. Cutlip DE, Kuntz RE. Does creatinine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predict outcomes in 2005? Cardiac enzyme elevation after successful percutaneous coronary intervention is not an independent predictor of adverse outcomes. *Circulation.* 2005;112:916-22.
71. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ, Prati F, Cheng A, Channon K, Neubauer S, Banning AP. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound. *Circulation.* 2006;114(7):662-9.
72. Herrmann J. Periprocedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J.* 2005;26(23):2493-519.
73. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1765-1770.

74. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR, Benzuly KH, Safian RD, Goldstein JA, Grines CL, O'Neill WW. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting. *Am J Cardiol.* 1997;80(8):994-7.
75. Kraleov S, Poerner TC, Basorth D, Lang S, Wolpert C, Haghi D, Borggrefe M, Haase KK, Suselbeck T. Side branch occlusion after coronary stent implantation in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: clinical impact and angiographic predictors. *Am Heart J.* 2006;151(1):153-7.
76. Vetrovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC, Ducey KC. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesion-associated branches. *Am Heart J.* 1985;109(5 Pt 1):921-5.
77. Meier B, Gruentzig AR, King SB III., Douglas JS Jr, Hollman J, Ischinger T, Aueron F, Galan K. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1984;53(1):10-4.
78. Arora RR, Raymond RE, Dimas AP, Bhadwar K, Simpfendorfer C. Side branch occlusion during coronary angioplasty: incidence, angiographic characteristics, and outcome. *Catheter Cardiovasc Diagn.* 1989;18(4):210-2.
79. Lansky AJ, Goto K, Cristea E, Fahy M, Parise H, Feit F, Ohman EM, White HD, Alexander KP, Bertrand ME, Desmet W, Hamon M, Mehran R, Moses J, Leon M, Stone GW. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(4):308-16.
80. Gruberg L, Dangas G, Mehran R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55(1):66-72.
81. Roe MT, Mahaffey KW, Kilaru R, Alexander JH, Akkerhuis KM, Simoons ML, Harrington RA, Tardiff BE, Granger CB, Ohman EM, Moliterno DJ, Lincoff AM, Armstrong PW, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ. Creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25(4):313-21.
82. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Association of systemic inflammatory state with troponin I elevation after elective uncomplicated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2002;89(8):981-3.

83. Zairis MN, Ambrose JA, Ampartzidou O, Lyras AG, Manousakis SJ, Makrygiannis SS, Beldekos DJ, Devoe MC, Fakiolas CN, Prekates AA, Olympios CD, Argyrakis SK, Foussas SG; GENERATION Study Group. Preprocedural plasma C-reactive protein levels, postprocedural creatine kinase-MB release, and long-term prognosis after successful coronary stenting (four-year results from the GENERATION study). *Am J Cardiol.* 2005;95(3):386-90.
84. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;146(4):692-8.
85. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Yamagishi M, Inoue T, Asada Y, Ikeda Y, Shirai M, Ogawa H. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med.* 2004;36(2):153-60.
86. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation.* 2000;101(6):604-10.
87. Kanaparti PK, Brown DL. Relation between coronary atherosclerotic plaque burden and cardiac enzyme elevation following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2000;86(6):619-22.
88. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, Bonow RO. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;145(3):522-8.
89. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection multivessel angioplasty prognosis study group. *Circulation.* 1990;82(4):1193-202.
90. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, Bates ER, Moscucci M. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2003;91:1272-4.
91. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, Feldman RL, Shani J, Senerchia C, Zhang Y, Lansky AJ, Popma JJ, Kuntz RE. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation.* 1998; 97(4):322-31.

92. Gruberg L, Fuchs S, Waksman R, Pichard AD, Kent KM, Laird JR, Wu H, Elsayyad S, Allen CM, Satler LF. Prognostic value of cardiac troponin I elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal insufficiency: a 12-month outcome analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55(2):174-9.
93. Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, Abizaid A, Mehran R, Kobayashi Y, Lansky AJ, Aymong ED, Nikolsky E, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Increased CK-MB release is a "trade-off" for optimal stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1900-5.
94. Novack V, Battaglia L, Popma JJ, Cutlip DE. In-hospital and nine-month outcomes among patients with coronary lesions involving a side branch and treated with bare metal stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(7):951-7.
95. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdierks O, Rotevatn S, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the nordic bifurcation study. *Circulation.* 2006;114:1955-61.
96. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000;101(5):570-80.
97. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Clark CE, Stone GW, Leon MB. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1077-82.
98. Bonderman D, Teml A, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Gyongyosi M, Sperker W, Lass H, Mosgoeller W, Glogar DH, Probst P, Maurer G, Nemerson Y, Lang IM. Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque. *Blood.* 2002;99(8):2794-800.
99. Mizuno O, Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, Fukazawa H, Kurosaki K, Fujikawa H, Shimada K. Assessment of coagulation and platelet activation in coronary sinus blood induced by transcatheter coronary intervention for narrowing of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol.* 2000;85(2):154-60.
100. Ray MJ, Walters DL, Bett JN, Cameron J, Wood P, Aroney CN. Platelet-monocyte aggregates predict troponin rise after percutaneous coronary intervention and are inhibited by abciximab. *Int J Cardiol.* 2005;101(2):249-55.

101. Leosco D, Fineschi M, Pierli C, Fiaschi A, Ferrara N, Bianco S, Longobardi G, Pisani E, Bravi A, Rengo F. Intracoronary serotonin release after high-pressure coronary stenting. *Am J Cardiol.* 1999;84(11):1317-22.
102. Petronio AS, Amoroso G, Limbruno U, Baglini R, Paterni G, Pinori E, Ferdeghini M, Balbarini A, De Caterina R, Mariani M. Endothelin-1 release from atherosclerotic plaque after percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris and single-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1999;84(9):1085-8.
103. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Ruff CT, Antman EM, Morrow DA. American College of Cardiology/ American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation.* 2012;125(4):577-83.
104. White CM, Chow MS. A review of HMG CoA reductase inhibitors. *US Pharmacist.* 1998;23:HS19-28.
105. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-96.
106. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):72-9.
107. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science.* 2001;292(5519):1160-4.
108. Buckett L, Ballard P, Davidson R, Dunkley C, Martin L, Srafford J, McTaggart F. Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus non-hepatic cells. *Atherosclerosis.* 2000;151(1):41.
109. Durrington PN. *Hyperlipidemia: diagnosis and management.* 3rd edition. Hodder Arnold; London: 2007.

110. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, Lenz E. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther*. 2003;25(11):2822-35.
111. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle, Berndt G, Hinkelmann U, Smith G, Schröder H. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;325(3):871-6.
112. Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108(19):2292-7.
113. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207.
114. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175-82.
115. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M; COSMOS Investigators. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J*. 2009;73(11):2110-17.
116. Alsheikh-Ali A, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation*. 2005;111(23):3051-7.
117. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Circulation: Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:279-85.

118. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*. 2010;340:c2197.
119. Schutte AE, Symington EA, du Preez JL. Rosuvastatin is transferred into human breast milk: a case report. *Am J Med*. 2013;126:e7-8.
120. Schuster H. Rosuvastatin - a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial data at 10-40 mg doses in dyslipidemic patients. *Cardiology*. 2003;99(3):126-39.
121. McCormick AD, McKillop D, Butters CJ. ZD452: an HMG-CoA reductase inhibitor free of metabolically mediated drug interactions: metabolic studies in human in vitro systems [abstract no. 46]. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(9):1055.
122. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(1):11-28.
123. Barry M. Rosuvastatin-warfarin drug interaction [comment]. *Lancet* 2004;363:328.
124. Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, Lassetter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(8):927-34.
125. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1(4):495-505.
126. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(1):51-6.
127. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(1):94-9.
128. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):322-9.
129. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58 (8):527-31.

130. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three- way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther.* 2003;25(2):459-71.
131. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T, Maxwell SE, Tiessen R, Cutler DL. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(8):1185-95.
132. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, Lassetter KC, Brown CD, Windass AS, Raza A. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(5):455-63.
133. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(5):570-8.
134. Busti AJ, Bain AM, Hall RG 2nd, Bedimo RG, Leff RD, Meek C, Mehvar R. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin (in 605-610]. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(6):605-10.
135. Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CD, Windass AS, Schneck DW. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(2):167-77.
136. Martin PD, Schneck DW, Dane AL, Warwick MJ. The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(4):1231-5.
137. Martin PD, Kemp J, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW. No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(12):1352-7.
138. van de Steeg E, Greupink R, Schreurs M, Nooijen IH, Verhoeckx KC, Hanemaaijer R, Ripken D, Monshouwer M, Vlaming ML, DeGroot J, Verwei M, Russel FG, Huisman MT, Wortelboer HM. Drug-drug interactions between rosuvastatin and oral antidiabetic drugs occurring at the level of OATP1B1. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(3):592-601.
139. Mensah K, Mocanu MM, Yellon DM. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1287-91.

140. Schulz R. Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1292-4.
141. Gollopa ND, Dhullipalab A, Nagrathc N, Myinta PK. Is periprocedural CK-MB a better indicator of prognosis after emergency and elective percutaneous coronary intervention compared with post-procedural cardiac troponins? *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2013;17(5):867-71.
142. Arai AE. False positive or true positive troponin in patients presenting with chest pain but 'normal' coronary arteries: lesions from cardiac MRI. *Eur Heart J.* 2007;28:1175-7.
143. Lum G, Solarz DE, Farney L. False positive cardiac troponin results in patients without acute myocardial infarction. *Lab Med.* 2006;37(9):546-50.
144. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2173-95.
145. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, Harvey D; Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581-98.
146. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, Yokoyama H, Ito Y, Murata I, Tsuchiya K, Minatoguchi S, Zhou X, Fujita H, Fujiwara H. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated back- scatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):1946-53.
147. Sano K, Kawasaki M, Ishihara Y, Okubo M, Tsuchiya K, Nishigaki K, Zhou X, Minatoguchi S, Fujita H, Fujiwara H. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):734-41.
148. Hattori, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, Ishikawa M, Kawai T, Ohta M, Kawai H, Hashimoto T, Takagi Y, Ishii J, Serruys PW, Narula J. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter–IVUS. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2012;5(2):169-77.

149. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, Silva EER, Brito FS Jr. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(4 supl.1):1-58.
150. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2550-83.