
GILMAR VALDIR GREQUE

Papel das estatinas na lesão miocárdica e
nos marcadores inflamatórios em pacientes
submetidos a implante eletivo de *stent*
coronário

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

São Paulo
2012

GILMAR VALDIR GREQUE

Papel das estatinas na lesão miocárdica e nos marcadores
inflamatórios em pacientes submetidos a implante eletivo de *stent*
coronário

São Paulo
2012

GILMAR VALDIR GREQUE

Papel das estatinas na lesão miocárdica e nos marcadores inflamatórios em pacientes submetidos a implante eletivo de *stent* coronário

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr.

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Greque, Gilmar Valdir

Papel das estatinas na lesão miocárdica e nos marcadores inflamatórios em pacientes submetidos a implante eletivo de *stent* coronário / Gilmar Valdir Greque. - São Paulo, 2012.

**Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Vicente Serrano Junior.

Descritores: 1.Doença da artéria coronária 2.Angioplastia 3.Infarto do miocárdio 4.Inflamação 5.Stents

USP/FM/DBD-306/12

Dedicatória

*Aos meus pais que não mediram esforços e sempre
sonharam para que seus filhos estudassem.*

*Um dia estávamos juntos assistindo a propaganda
eleitoral, quando um político dizia ter doutorado em direito;
nesse momento meu pai olhou para mim e disse: “ aí Gil, tem
que estudar para ser doutor um dia”.....Tais palavras me
deram muita força para enfrentar todas as dificuldades,
desenvolver e concluir este projeto.*

*Ao Professor Serrano que me permitiu realizar este
sonho.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Jr, que me proporcionou a oportunidade de desenvolver este projeto.

Ao Prof. Dr. José Carlos Nicolau, Diretor da Unidade Clínica de Coronariopatía Aguda do Instituto do Coração (InCor) HCFMUSP, pela oportunidade de pesquisa no departamento.

À Profa. Célia Maria Strunz e toda sua equipe pela realização das dosagens laboratoriais.

Às secretárias da Unidade Clínica de Coronariopatía Aguda do InCor, Cláudia Cizotto e Helenice Teixeira, pela ajuda nas dificuldades e pelo carinho.

À Neusa Dini, Eva de Oliveira e Juliana Lattari Sobrinho, da Comissão de Pós-Graduação do InCor, pela preocupação e ajuda.

À Maria Auxiliadora Ferraz, pela ajuda no desenvolvimento desse projeto.

Ao Prof. Dr. André Schmidt, pelo incentivo, pela amizade e pelas orientações.

Ao Prof. Dr. Antonio Pazin Filho, pela grande ajuda na estatística, pela paciência e pelo companheirismo.

Ao Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto (IMC), a qual tenho grande admiração e respeito, por ter-me ensinado cardiologia e onde desenvolvi parte deste projeto. Em especial aos hemodinamicistas José Luiz Balthazar Jacob e Pedro Garzon.

Aos hemodinamicistas do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto, Flavio Pivateli, Marcio Santos e Moacir Godoy, pela ajuda na análise dos dados hemodinâmicos.

*À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
(FAPESP), pelo financiamento deste projeto.*

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	
2.1. Objetivo do estudo.....	4
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	
3.1. População do estudo.....	6
3.2. Implante de <i>stent</i> coronário e terapia concomitante.....	7
3.3. Protocolo experimental.....	8
3.4. Análise laboratorial.....	9
3.5. Métodos estatísticos.....	9
4. RESULTADOS	
4.1. Aspectos gerais.....	13
4.2. Marcadores de necrose miocárdica.....	19
4.3. Marcadores inflamatórios.....	20
5. DISCUSSÃO	
5.1. Aspectos gerais.....	25
5.2. Terapia com estatina pré-procedimento e inflamação.....	25
5.3. Terapia com estatina pré-procedimento e lesão miocárdica....	27
5.4. Relevância clínica.....	28
5.5. Limitação do estudo.....	28
6. CONCLUSÕES	31
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
ACC	American College of Cardiology
ACD	Artéria Coronária Direita
AE	Angina Estável
AHA	American Heart Association
AT1	Angiotensina 1
Atm	Atmosfera
CK-MB	Creatinofosfoquinase fração MB
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronária
DLM	Diâmetro Luminal Mínimo
DP	Desvio Padrão
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol
IC	Intervalo de Confiança
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
ml/min	Mililitro por Minuto
ISC	Implante <i>Stent</i> Coronário
Kg	Quilograma
LDL-C	Lipoproteína de Baixa Densidade-colesterol
MI	Mililitro
MMP-9	Metaloproteinase Matricial-9
M	Metro

mg/ml	Miligrama por Mililitro
mm	Milímetros
N	Número
ng/ml	Nanograma por Mililitro
PCR	Proteína C-reativa
pg/ml	Picograma por Mililitro
Seg	Segundos
Tg	Triglicérides
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas basais da população estudada.....	14
Tabela 2. Dados angiográficos da população estudada.....	15
Tabela 3. Dados do procedimento coronário percutâneo dos grupos com e sem estatina.....	16
Tabela 4. Tipos de estatina.....	17
Tabela 5. Comparação dos marcadores de necrose miocárdica pré e 24 horas, após a colocação do <i>stent</i> , nos grupos com estatina e sem estatina separadamente.....	19
Tabela 6. Marcadores Inflamatórios nos grupos com e sem estatina pré e 24 horas, após o implante de <i>stent</i> separadamente.....	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho do protocolo experimental do estudo.....	8
Figura 2. Perfil lipídico nos grupos com e sem estatina.....	18
Figura 3. Marcadores de necrose miocárdica antes e 24 horas após implante de <i>stent</i> coronário.....	20
Figura 4. Alterações dos marcadores inflamatórios, antes e 24 horas, após implante de <i>stent</i> coronário.....	23

Resumo

Greque GV. Papel das Estatinas na Lesão Miocárdica e nos Marcadores Inflamatórios em Pacientes Submetidos a Implante Eletivo de *stent* Coronário. [Tese] . São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Introdução. A elevação dos marcadores inflamatórios e de necrose miocárdica, após intervenção coronária percutânea, pode interferir nos resultados clínicos. No entanto, pouco se conhece sobre a terapia com estatinas pré-procedimento na redução destes marcadores em pacientes estáveis de baixo risco. **Objetivo.** Avaliar se o uso de estatina, antes do implante eletivo de *stent* coronário (ISC), reduz os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios e de necrose miocárdica, em pacientes com doença arterial coronária (DAC), estáveis e de baixo risco. **Métodos.** Neste estudo observacional prospectivo, 100 pacientes (n=50 em uso de estatina vs n=50 sem uso de estatina) com DAC estável foram submetidos à implante eletivo de *stent* coronário. Marcadores inflamatórios (proteína C reativa [PCR], interleucina[IL] -6, fator de necrose tumoral- α e

matrix metaloproteinase-9) e marcadores de necrose miocárdica (troponina I e CK-MB) foram dosados antes e 24 horas após o implante eletivo de *stent* coronário. **Resultados.** Todos os pacientes apresentaram um aumento significativo de PCR e IL-6, após ISC. No entanto, esse aumento foi anulado em pacientes que faziam uso de estatina antes de ISC em relação àqueles que não tomavam estatina: 75% vs 150% ($p < 0,001$) e 192% vs 300% ($p < 0,01$) respectivamente. Os outros marcadores pró-inflamatórios foram semelhantes para os dois grupos de pacientes. Troponina I e CK-MB não se alterou, após ISC, independentemente, da terapia com estatina anterior ou não. **Conclusão.** O pré-tratamento com estatina reduz a magnitude da inflamação após ISC, demonstrada por aumentos significativamente menores de PCR e IL-6, em pacientes com DAC, estável e de baixo risco. Lesão miocárdica periprocedimento foi irrelevante e não foi afetada pela terapia com estatina pré-procedimento nesta população.

Descritores: 1.Doença da artéria coronária 2.Angioplastia 3.Infarto do miocárdio 4.Inflamação 5.Stents.

Summary

Greque GV. Efficacy of statin therapy on inflammation and myocardial injury in stable coronary artery disease patients submitted to coronary stent implantation. [Thesis]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Background. The elevation of markers of inflammatory and myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention may interfere on clinical outcome. However, little is known concerning preprocedural statin therapy on the reduction of these markers in stable patients at low-risk. **Objective.** To evaluate if statin therapy prior to elective coronary *stent* implantation (CSI) reduces the plasma levels of markers inflammatory and myocardial necrosis in patients with low-risk stable coronary artery disease (CAD). **Methods.** In this prospective, observational study, 100 patients (n=50 on statin therapy vs n=50 not on statin) with stable CAD underwent elective CSI. Inflammatory

(C-reactive protein [CRP], interleukin [IL]-6, tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-9) and myocardial necrosis markers (troponin I and CK-MB) were determined before and 24 hours after CSI. **Results.** All patients presented a significant increase of CRP and IL-6 after CSI. However, this increase was blunted in patients on statin therapy prior to CSI than those without statin therapy: 75% vs 150% ($p < 0.001$), and 192% vs 300% ($p < 0.01$), respectively for PCR and IL-6. The other pro-inflammatory markers were not affected in both sets of patients. Troponin I and CK-MB did not change after CSI regardless of previous statin therapy or not. **Conclusions.** Previous treatment with statins reduces the magnitude of procedural inflammation, denoted by markedly lower increases of CRP and IL-6 levels, in elective CSI on stable CAD patients. Periprocedural myocardial injury was not significant in this population.

KEY WORDS: 1-Coronary Artery Disease, 2-Angioplasty, 3-Myocardial Damage, 4-Inflammation, 5-*stents*.

1.INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

Pacientes com doença arterial coronária (DAC), que são submetidos a implante de *stent* coronário (ISC), apresentam risco de complicações precoces e tardias, como lesão miocárdica e reestenose^{1,2}. Corroborando com esta informação, existe a hipótese que mediadores inflamatórios, liberados pelo trauma arterial, causados pela intervenção coronária, tenham um papel fundamental no aparecimento de complicações relacionadas ao ISC^{3,4}. Entre esses mediadores, a proteína C-reativa tem recebido considerável atenção^{5,6}. Nesse contexto, poucas são as informações sobre o efeito do tratamento prévio à intervenção coronária com estatina, sobre os mecanismos envolvidos nas complicações periprocedimento durante intervenção coronária percutânea eletiva.

Além da redução dos lipídios, a propriedade anti-inflamatória das estatinas (efeito pleiotrópico), tem sido responsabilizada pelo seu efeito protetor, em pacientes com DAC⁷. Por essa razão, a estatina pode diminuir a resposta inflamatória local, relacionada à ruptura mecânica da placa, observada durante ISC⁸. Entretanto, as estatinas estabilizam as placas ateroscleróticas por mecanismos independentes da redução do LDL. A instabilidade mecânica e a inflamação local diminuem à medida que os lipídios na placa aterosclerótica são reduzidos pelas estatinas⁹. Além disso, estudos imuno-histoquímicos de placa aterosclerótica humana demonstram que as estatinas diminuem a carga

inflamatória de macrófagos (CD-68) e linfócitos (CD3), aumentam a síntese de colágeno e reduz a atividade da matrix metaloproteinase-9 (MMP-9)^{10,11}, contribuindo ainda mais com a estabilidade da placa. As estatinas inibem significativamente a interação dos monócitos com a célula vascular lisa e sua produção de citocinas próinflamatórias como a interleucina(IL)-6¹².

Com relação ao dano miocárdico, após ISC, as estatinas regulam a expressão da citocina anti-inflamatória, IL-10, melhorando o balanço entre o fator de necrose tumoral- α (TNF)/IL-10. Esses efeitos melhoram o remodelamento ventricular esquerdo, após infarto do miocárdio, e a função ventricular esquerda¹³.

Essa investigação foi baseada na hipótese de que pacientes, recebendo estatina antes do ISC eletivo, apresentem menor grau de resposta inflamatória e de necrose miocárdica, em relação àqueles que não recebiam terapia com estatina antes do procedimento. Análise plasmática de marcadores pró-inflamatórios, tais como PCR, IL-6, TNF- α e MMP-9, bem como CK-MB e troponina I, foram determinadas para este fim.

2. Objetivos

2. Objetivos do estudo

- 1- Avaliar se o uso prévio de estatina influencia a lesão miocárdica e a resposta inflamatória em pacientes com angina estável (AE), de baixo risco, que foram submetidos a implante eletivo de *stent* coronário.

3. Casuística e métodos

3. Casuística e métodos

3.1. População do estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo, realizado em duas instituições terciárias: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor) e Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto. Entre 2009 e 2011, 232 pacientes com AE, de baixo risco, com indicação de ISC, foram selecionados. Desses, foram incluídos 100 pacientes, de ambos os sexos, com a idade entre 35 e 80 anos, que foram submetidos à ISC, conforme a indicação clínica local, independente desse estudo. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de ambas instituições. Todos os pacientes foram informados antes da primeira coleta de sangue e deram seu consentimento. A população do estudo consistiu em comparar 50 pacientes com AE, que estavam em terapia com estatina por pelo menos um mês antes do procedimento coronário, com 50 pacientes, que não estavam em terapia com estatina antes do procedimento (ver Figura 1).

Para serem incluídos, os pacientes deveriam apresentar: diagnóstico de AE baseado na presença de dor torácica, com início superior a dois meses; teste provocativo de isquemia miocárdica positivo; lesão coronária com estenose entre 70-90% e função ventricular esquerda normal¹⁴.

Os pacientes foram excluídos, caso uma ou mais das seguintes situações estivessem presentes: síndrome coronária aguda dentro de três meses antes da intervenção percutânea; comprometimento hemodinâmico; disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção $<0,50$); necessidade de revascularização urgente; infecção aguda ou crônica ou estado inflamatório ativo; câncer; diabetes; tabagismo; reestenose de *stent*, e, contraindicação para o uso da heparina, aspirina ou clopidogrel.

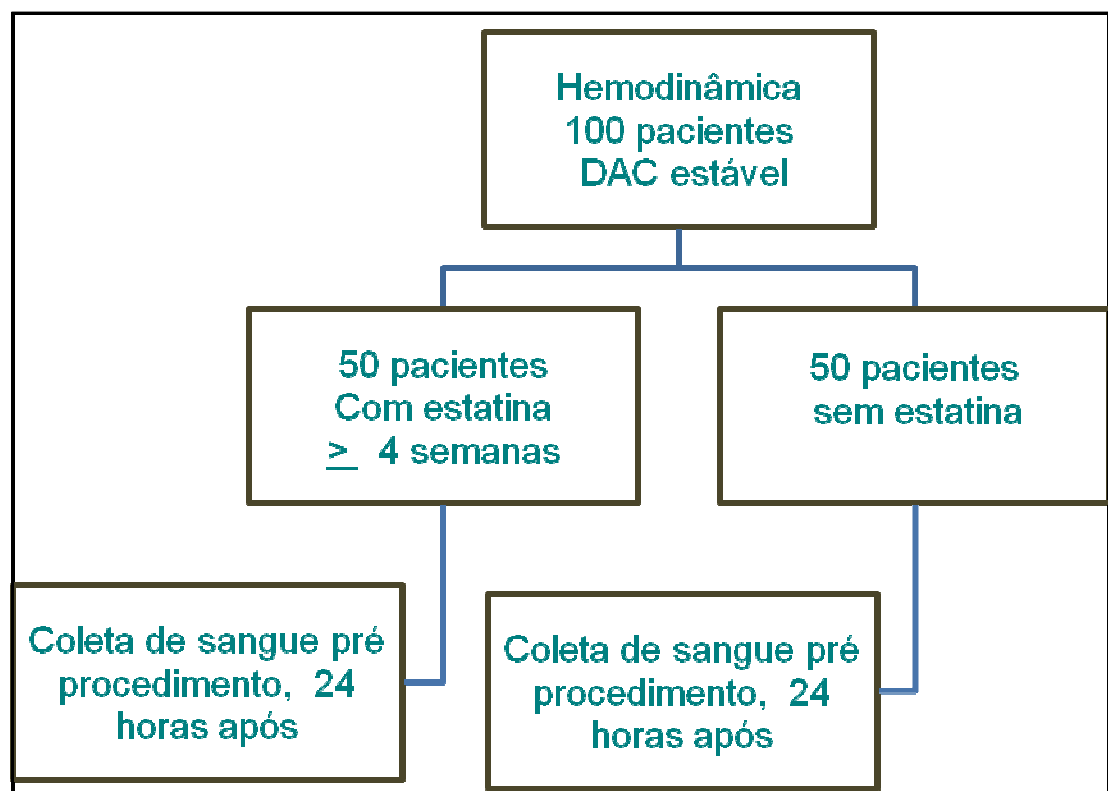
3.2. Implante de *stent* coronário e terapia concomitante.

A técnica aplicada para o ISC está de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁵. No momento do procedimento, todos os pacientes estavam em tratamento com aspirina (200 mg/dia) e clopidogrel (dose de ataque de 300 mg seguido por 75 mg/dia). Os medicamentos mencionados foram iniciados uma vez que o ISC foi recomendado, com base na angiografia coronária diagnóstica e, pelo menos, 12 horas antes do procedimento. O intervalo de espera entre a angiografia coronária diagnóstica e a intervenção coronariana percutânea eletiva foi de aproximadamente uma semana. Durante a intervenção, os pacientes receberam heparina por via intravenosa, de acordo com o seu tempo de coagulação.

3.3 Protocolo experimental

Para todos os pacientes, as amostras de sangue venoso periférico foram obtidas, após um jejum de 12 horas e antes do início do procedimento do ISC. Amostras adicionais foram coletadas 24 horas, após ISC. Ácido etilenodiaminotetra-acético foi usado como um anticoagulante. Todas as amostras de sangue foram processadas dentro de duas horas após a coleta.

Figura 1. Diagrama do protocolo experimental do estudo



3.4 Análises laboratoriais

A dosagem de PCR foi realizada prontamente através da técnica de Imunonefelometria no nefelômetro BN II Systems (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Alemanha), utilizando o kit CARDIO PHASE de alta sensibilidade, que mede a aglutinação de partículas através da quantificação da luz dispersa (limite de detecção > 0,175 mg/l). A variabilidade intraensaio foi < 0,165 mg/l. Os níveis de PCR acima de 3,0 mg/l foram definidos como aumentados. Para a análise das concentrações de IL-6, TNF- α e MMP-9, o plasma foi separado por centrifugação das amostras de sangue de cada paciente, e foi armazenado a -70°C. Kits comerciais como IMMULITE® IL-6 (2-2000 pg / mL; DPC Biermann, Bad Nauheim, Alemanha), IMMULITE® TNF ensaio (2-1000 pg / ml; DPC Biermann, Bad Nauheim, Alemanha) e IMMULITE® MMP-9 ensaio (2-1000 pg / ml; DPC Biermann, Bad Nauheim, Alemanha) foram utilizados. A fim de evitar a ativação das plaquetas, o cuidado foi tomado em amostras de sangue para as medições. Os primeiros 2 ml de sangue, por punção venosa através de uma agulha de calibre 21, foram descartados. Em seguida, o sangue foi centrifugado a 1500 unidades de gravidade (g) durante 20 minutos.

Análises de marcadores de necrose miocárdica foram realizadas no laboratório de bioquímica do InCor. Tanto a dosagem de CK-MB, quanto a de troponina I foram realizadas por ensaio imunoenzimático utilizando a técnica de quimioluminescência, no equipamento de automação IMMULITE

1000, Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA).

3.5 Métodos estatísticos

O número necessário de participantes para testar a nossa hipótese foi baseado em estudos prévios^{3,6,7} que avaliaram a relação entre a intervenção coronária percutânea e o aumento de PCR. Esses estudos indicavam que 47 pacientes com AE em terapia com estatina seriam necessários para detectar um aumento de 20% no PCR e na expressão de citocinas, com base numa potência de 0,90 e um alfa de 0,05. Por isso, recrutamos pacientes com e sem a terapia com estatinas até que se obtivesse número suficiente de indivíduos em cada grupo e alguns pacientes a mais, como segurança.

Medianas (mínimo, máximo), média (\pm desvio padrão) e porcentagens foram utilizadas para descrever as variáveis em estudo. Comparações nas características basais dos pacientes com e sem a terapia com estatinas foram analisadas pelo teste *t* de Student para variáveis contínuas ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Programas SAS foram empregados para análise estatística¹⁷. As concentrações pré-procedimento de todos os marcadores em pacientes com e sem estatina foram comparadas pelo teste de Wilcoxon rank sum. Diferenças entre os dados basais pelo tempo, foram calculadas para cada paciente com e sem a terapia com estatinas e seus marcadores, e as diferenças médias foram

comparadas a zero, utilizando análise de medida repetida de variância dos dados de log-transformados.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo para todas as análises estatísticas.

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Aspectos gerais

No total, cem pacientes (79 homens; idade média de 63 ± 10 anos) foram selecionados e completaram a coleta de dados. Os dois grupos foram semelhantes quanto ao predomínio do sexo masculino, idade, peso, altura, IMC, função renal pelo *clearance* de creatinina, antecedentes cardiovasculares e quanto à terapêutica cardiovascular (ver Tabela 1), com exceção ao uso beta-bloqueador. Dos pacientes que fizeram uso de estatinas, 80% deles tomavam também beta-bloqueador e daqueles que não faziam uso de estatinas, 52% faziam uso de beta-bloqueador, sendo que essa diferença quanto ao uso de beta-bloqueador foi significativa com $p=0,003$.

Tabela 1. Características clínicas basais da população estudada.

Características	Com estatina (n=50)	Sem estatina (n=50)	P
Sexo masculino, n (%)	44 (88)	35 (70)	NS
Idade, (media ± DP)	62 ± 11	63 ± 9	NS
Exame físico, (media ± DP)			
Peso (kg)	76 ± 12	72 ± 13	NS
Altura, (m)	1,70 ± 0,1	1,70 ± 0,1	NS
IMC	26 ± 3,8	26 ± 3,7	NS
Clearance de creatinina (ml/min)	75 ± 27	69 ± 24	NS
Antecedentes, n (%)			
Infarto do miocárdio prévio	11 (22)	8 (16)	NS
Hipertensão arterial	31 (62)	35 (70)	NS
Cirurgia de revascularização	8 (16)	5 (10)	NS
Angioplastia percutânea prévia	13 (26)	6 (12)	NS
Doença arterial periférica	3 (6)	2 (4)	NS
Acidente vascular cerebral isquêmico	0 (0)	2 (4)	NS
Medicações, n (%)			
Beta-bloqueador	40 (80)	26 (52)	0,003
Bloqueador de canais de cálcio	8 (16)	8 (16)	NS
Inibidor da enzima de conversão	21 (42)	21 (42)	NS
Bloqueador receptor AT1	15 (30)	12 (24)	NS
Nitrato	26 (52)	30(60)	NS
AAS	50 (100)	50 (100)	NS
Clopidogrel	50 (100)	50 (100)	NS

Os dados angiográficos e os resultados dos procedimentos são mostrados nas Tabelas 2 e 3. Todos os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos a ISC com sucesso. Também, como pode ser visto na Tabela 3, o diâmetro de estenose aumentou similarmente nos grupos com e sem terapia com estatina após o ISC.

Tabela 2. Dados angiográficos da população estudada.

	Com estatina (n=50)	Sem estatina (n=50)	P
Artéria abordada			
Artéria coronária direita	16 (32)	11 (22)	0,34
Artéria ventricular posterior	1 (2)	0 (0)	0,37
Artéria circunflexa	4(8)	5 (10)	0,56
Artéria marginal esquerda	2 (4)	1 (2)	0,51
Artéria descendente anterior	23 (46)	29 (58)	0,23
Artéria diagonalis	3(6)	1(2)	0,60
Artéria diagonal	3(6)	2(4)	0,55
Calcificação e presença de trombo			
Placa calcificada	10 (20)	5 (10)	0,12
Trombo %	0 (0)	0 (0)	0,99
Acesso percutâneo			
Acesso femural	34 (68)	35 (70)	0,44
Acesso radial	14(28)	8 (16)	0,44
Acesso braquial	3 (6)	4 (8)	0,68
Pré ou pós-dilatação n (%)			
Balão pré	14 (28)	12 (24)	0,53
Balão pós	3 (6)	7 (14)	0,13
Tipo de stent n (%)			
Farmacológico	6 (12)	3 (6)	0,29
Convencional	45 (90)	44 (88)	0,29

Tabela 3. Dados do procedimento coronário percutâneo dos grupos com e sem estatina.

Dados angiográficos	Com estatina	Sem estatina	P
	(n=50)	(n=50)	
Tempo de insuflação do balão (seg)	30,5 ± 5,5	32,1 ± 7,2	NS
Pressão atmosférica do balão (atm)	15,0 ± 1,6	15,0 ± 2,0	NS
Sucesso	50 (100)	50 (100)	NS
TIMI III pré	50 (100)	50 (100)	NS
TIMI III pós	50(100)	50 (100)	NS
ACD	32,0	22,1	NS
Tamanho do vaso (diâmetro de referência, mm)	2,9± 0,6	2,8± 0,7	NS
DLM da estenose pré-procedimento (mm)	0,7± 0,6	0,9± 0,8	NS
DLM imediatamente após o procedimento (mm)	2,4± 0,6	2,7± 0,8	NS

Quase 70% dos pacientes que estavam no grupo de terapia com estatina pré-procedimento usavam 40 mg/dia de sinvastatina, enquanto que

20% usavam atorvastatina (16%, usando 40mg/dia e 4%, 80mg/dia).
(ver Tabela 4)

Tabela 4 . Tipos de estatina

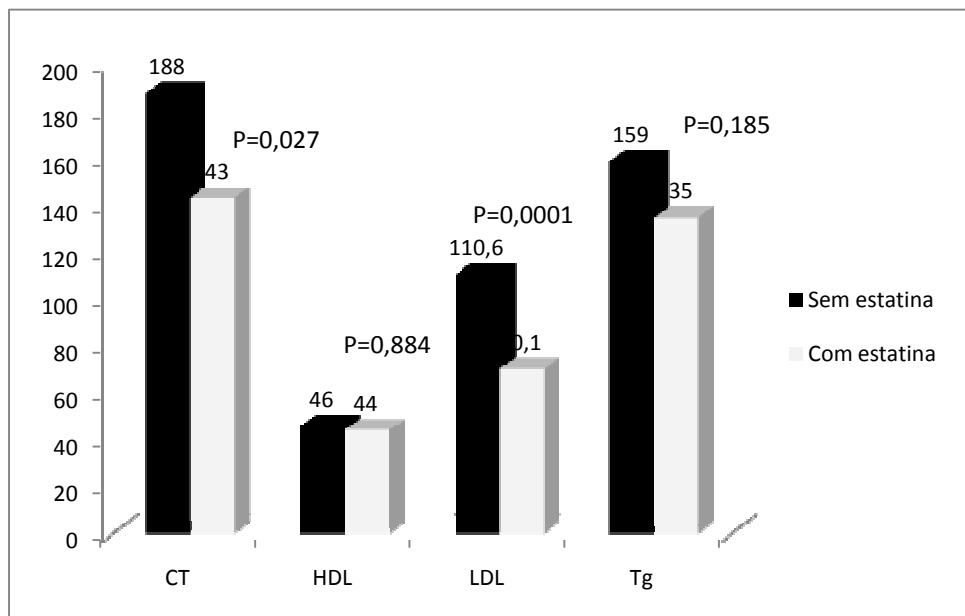
Estatina	n (%)
Sinvastatina 40 mg	34 (68)
Combinação ezetimiba 10 mg + sinvastatina 20mg	1 (2)
Atorvastatina 40 mg	8 (16)
Atorvastatina 80mg	2 (4)
Rosuvastatina 10 mg	4 (8)
Rosuvastatina 20 mg	1 (2)
TOTAL	50 (100)

Quanto ao tempo de uso da estatina, 6% usaram um mês de estatina, 12% entre 1-3 meses, 28% entre 3-6 meses, 24% entre 6-12 meses e 30% usaram por mais de 12 meses.

Os pacientes em terapia com estatina pré-procedimento tinham níveis de LDL-C significativamente menores do que os pacientes sem terapia com estatina, embora os últimos apresentassem níveis não tão elevados. O nível de colesterol total pré-procedimento foi maior no grupo que não tomava estatina, comparado com o grupo que tomava 188 ± 45 vs 144 ± 34 ; $p=0,03$.

Quanto ao HDL-C e Triglicérides não houve diferença entre os dois grupos:
 46 ± 14 mg/dl vs 44 ± 9 mg/dl; $p=0,90$ e 159 ± 80 mg/dl vs 135 ± 70 mg/dl;
 $p=0,19$, respectivamente. (ver Figura 2).

Figura 2. Perfil lipídico nos grupos sem e com estatina. Valores expressos em média.



4.2 Marcadores de necrose miocárdica

Os marcadores de necrose miocárdica, como CK-MB e troponina I, foram semelhantes nos grupos sem e com estatina, pré e 24 horas, após o procedimento (Figura 3). Quando analisamos os grupos separadamente, houve aumento significativo dos marcadores de necrose 24 horas, após o procedimento em ambos os grupos (ver Tabela 5).

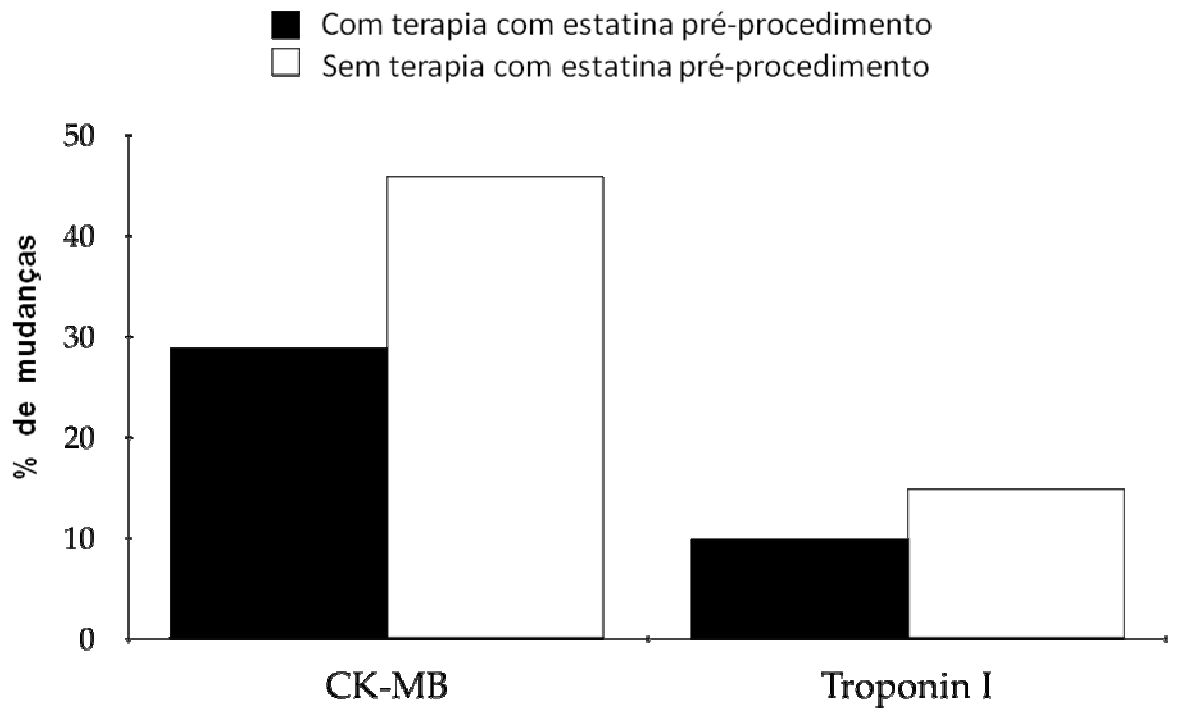
Tabela 5 - Comparação dos marcadores de necrose miocárdica pré e 24 horas, após a colocação do *stent*, no grupo com estatina e sem estatina separadamente.

Marcador de necrose miocárdica		com estatina		p (antes – depois)	sem estatina		p (antes – depois)
		Pré	24 h		Pré	24 h	
Troponina	Média (DP)	0,3± 0,2	3±13	< 0,01	0,2±0,1	1,9±5	< 0,01
CK-MB	Média (DP)	3,4± 3	9,6±24	0,009	3,3±2	7,3±11,6	0,021

Valores expressos em média ± desvio padrão.

O aumento da CK-MB acima do valor de referência para o método ocorreu em 28% do grupo com estatina vs 26% no sem estatina (p=0,99). Infarto do miocárdio pela elevação da CK-MB > 3 vezes ocorreu em 12% no grupo com estatina e 10% no grupo sem estatina (p=0,59).

Figura 3. Marcadores de necrose miocárdica antes e 24 horas após ISC. Tanto os pacientes com terapia com estatina , quanto os sem terapia com estatina, não apresentaram diferenças significativas de CK-MB e troponina I após ISC.



4.3 Marcadores inflamatórios

Os valores dos marcadores inflamatórios, tais como, IL-6, TNF- α , PCR e MMP-9, periprocedimentos são mostrados nas tabelas 6 e 7. Dois resultados chamaram a atenção. Em primeiro lugar, todos os pacientes tinham níveis semelhantes de marcadores inflamatórios antes do implante do *stent* coronário, independentemente do tratamento com estatina prévia ou não, com exceção da PCR (Tabela-6). Nível de PCR antes ISC foi mais elevado no grupo que não usou estatina. Em segundo lugar, houve aumento dos níveis de PCR e IL-6 nos dois grupos, com e sem estatina, após ISC, porém com menor nível de aumento no grupo que usou estatina: 75% vs 150% ($p < 0,001$) e 192% vs 300% ($p < 0,01$), respectivamente (ver Figura 4).

Tabela 6. Marcadores inflamatórios nos grupos com e sem estatina, antes e 24 horas, após a colocação do *stent* coronário.

Marcadores inflamatórios	Sem estatina (n=50)	Com estatina (n=50)	P
IL-6 antes, (pg/ml)	12 \pm 47	4 \pm 5	NS
IL-6 após, (pg/ml)	25 \pm 91	10 \pm 7	NS
TNF- α antes, (pg/ml)	16 \pm 17	13 \pm 3	NS
TNF- α após, (pg/ml)	22 \pm 29	14 \pm 6	NS
PCR antes, (mg/l)	7 \pm 12	4 \pm 9	0,01
PCR após, (mg/l)	14 \pm 17	11 \pm 15	NS
MMP-9 antes,(ng/ml)	451 \pm 646	537 \pm 775	NS
MMP-9 após, (ng/ml)	606 \pm 736	530 \pm 712	NS

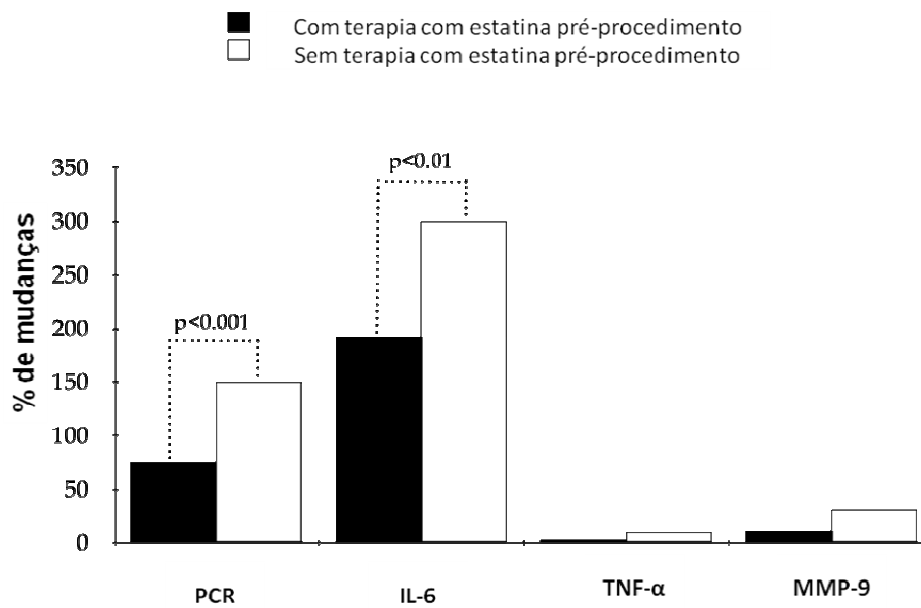
Valores expressos em média \pm desvio padrão, IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; PCR: proteína C reativa; MMP-9: matrix metaloproteinase-9.

Tabela 7. Marcadores Inflamatórios nos grupos sem e com estatina, pré e 24 horas, após o implante de *stent*, separadamente.

Marcador inflamatório		Sem estatina		p	Com estatina		P
		Pré	24 h		Pré	24 h	
IL-6	Média (DP)	12 ± 47	25 ± 91	< 0,01	4 ± 5,3	10 ± 6,7	<0,01
TNF-α	Média (DP)	16 ± 17	22 ± 29	0,047	13 ± 4	14 ± 6	0,213
PCR	Média (DP)	7 ± 12	14 ± 17	0,0007	4 ± 9	11 ± 15	<0,01
MMP-9	Média (DP)	450±645	605±735	0,071	537±775	530±712	0,738

IL-6: Interleucina-6; TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; PCR: Proteína C-reativa; MMP-9: Matrix metaloproteinase-9. Valores expressos em média mais desvio padrão e mediana com valor mínimo e valor máximo.

Figura 4. Alterações dos marcadores inflamatórios, antes e 24 horas após ISC. Pacientes com terapia com estatina antes do procedimento de stent coronariano apresentaram níveis significativamente menores de PCR e IL-6 após ISC. PCR, proteína C-reativa; IL-6, interleucina-6; TNF- α , fator de necrose tumoral- α ; MMP-9, matrix metaloproteinase-9



5.Discussão

5. Discussão

5.1 Aspectos gerais

Vários estudos mostram que o aumento dos marcadores inflamatórios e ou de necrose miocárdica, após ISC, aumenta a probabilidade de eventos a curto e a longo prazo^{18,19}. Nessa perspectiva, o presente estudo foi elaborado com a hipótese de que o uso de estatina antes do ISC eletivo, em pacientes com DAC estáveis e de baixo risco, modularia tanto a resposta inflamatória, quanto a lesão miocárdica relacionada ao procedimento. De fato isso poderia explicar, pelo menos em parte, a ocorrência de complicações dos *stents*, tais como, infarto do miocárdio, trombose e reestenose²⁰.

5.2. Terapia com estatina pré-procedimento e inflamação.

Os mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos das estatinas não estão completamente claros em relação ao ISC. O principal achado deste estudo verifica que o pré-tratamento com estatina para pacientes portadores de DAC estáveis e de baixo risco reduz a inflamação periprocedimento, denotada por aumentos significativamente mais baixos de níveis de PCR e IL-6, após ISC eletivo. A IL-6 é altamente expressa em lesões ateroscleróticas humanas, e é o principal estímulo para a produção hepática de PCR²¹. Além disso, há evidências de que a magnitude do aumento nos

níveis de PCR e de IL-6 após *stent* coronário é relativa à reestenose clínica²². Por essa razão, a modulação da inflamação periprocedimento é animadora para evitar esse tipo de complicação.

Os pacientes com níveis maiores de PCR circulante provavelmente refletem um maior estado inflamatório e apresentam benefícios superiores com a terapia com estatina²³. Em conformidade, este estudo demonstrou que os pacientes com níveis mais elevados de PCR, como observados nos pacientes em terapia com estatina pré-procedimento (mediana 4 µg/ml vs 2 µg/ml para aqueles sem a terapia com estatina), apresentaram 50% menos de aumento de PCR, após ISC, minimizando a explosão inflamatória.

Apesar de ainda existirem algumas controvérsias, os níveis séricos de PCR têm sido demonstrados como preditores de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com *stents* coronários²⁴. Estudos preliminares sugerem que a redução dos níveis de PCR pelas estatinas pode reduzir complicações relacionadas a ISC²⁵. De fato, a ação da estatina sobre os *stents* está sob investigação²⁶.

A extensão da resposta inflamatória é maior na ruptura de placa espontânea, como nas síndromes coronárias agudas, do que em ruptura mecânica, como em intervenção vascular programada²⁷. Em condições estáveis, as células musculares lisas e macrófagos estão em uma quantidade reduzida na placa aterosclerótica, diferente do que foi observado em circunstâncias instáveis²⁸. Essa informação pode corroborar o fato de que os níveis de TNF- α e MMP-9 não aumentaram, após ISC nos pacientes estudados, apesar da terapia com ou sem estatinas antes de ISC.

Outro achado interessante deste estudo está relacionado com efeitos inibitórios diretos, potenciais agudos das estatinas sobre a função plaquetária e endoteliais via redução de PCR^{29,30}. A ativação das plaquetas está intimamente ligada à inflamação vascular e é um elemento essencial da trombose após ISC³¹. Plaquetas ativadas melhoram a quimiotaxia e a inflamação da parede vascular através da liberação de mediadores pró-inflamatórios³². No entanto, a associação entre o pré-tratamento com estatinas e trombose de *stent* não foi avaliada neste estudo. Um estudo anterior observou que mesmo uma única dose de estatinas pode melhorar significativamente a função endotelial³³. Assim, mesmo a terapia com estatina a curto prazo pode ter vantagens importantes sobre a função endotelial e sobre a inflamação.

5.3. Terapia com estatina pré-procedimento e lesão miocárdica.

A relação entre o aumento da PCR e subsequente marcador de necrose do miocárdio é notável. Curiosamente, este estudo não observou lesão miocárdica significativa, após 24 horas de ISC, apesar do uso ou não de estatina antes do procedimento. Esses achados são diferentes de outros estudos^{34,35}, nos quais a terapia com estatina antes de ISC eletivo foi associada com níveis inferiores de marcadores de necrose miocárdica. Possíveis explicações podem ser atribuídos ao fato de a nossa população seja considerada de baixo risco e em condições clínicas estáveis e,

mesmo depois de ISC em um único vaso, a microembolização, poderia ter sido rara no presente estudo.

5.4 Relevância clínica.

Chamamos a atenção que, a nosso conhecimento, nenhuma outra investigação clínica mostrou tais mudanças perceptíveis sobre marcadores inflamatórios sem lesão miocárdica, após implante de *stent* coronário em pacientes estáveis. Julgamos, com base nas conclusões deste estudo, que o grau de resposta inflamatória ao *stent* coronário, avaliado pelas mudanças de PCR e IL-6, pode participar nos mecanismos implicados na reestenose e trombose de *stent* neste grupo de pacientes.

5.5 Limitações do estudo.

É importante salientar que as interpretações dos resultados deste estudo podem apresentar algumas limitações. Em primeiro lugar, a dimensão da amostra diminui o poder estatístico e o valor preditivo em relação aos resultados angiográficos e clínicos. Qualquer “*insight*” expressivo no resultado clínico é restrito, uma vez que nenhum acompanhamento angiográfico sistemático foi realizado, embora ele não fosse o âmbito do presente estudo. Segundo, o manejo percutâneo contemporâneo de DAC obstrutiva é fortemente dependente do uso de *stents* farmacológicos que são capazes de induzir menor inflamação do

que *stents* metálicos. Neste estudo, aproximadamente 90% de todos os pacientes usaram *stents* não farmacológicos. Finalmente, a variedade de estatinas tomadas pelo grupo de terapia estatina pré-procedimento. Tal fator de confusão não afetou a interpretação dos dados deste estudo, uma vez que quase 70% dos pacientes estavam em uso de sinvastatina e a concentração média de LDL foi de 70 ± 20 mg/dl.

6. Conclusões

6. Conclusões

O presente estudo demonstra que, em pacientes com DAC estável de baixo risco, estatinas antes do ISC reduz a magnitude da inflamação periprocedimento. Lesão miocárdica periprocedimento foi irrelevante e não foi afetada pela terapia com estatina pré-procedimento nesta população. Por conseguinte, essas observações podem ter implicações terapêuticas, sugerindo que as estatinas deveriam ser iniciadas antes da revascularização percutânea em pacientes com DAC estável de baixo risco, a fim de reduzir a resposta inflamatória. Por outro lado, uma vez que ISC não provocou dano miocárdico neste grupo de pacientes, não haveria nenhuma razão para a terapia com estatina pré-procedimento para esse propósito.

7.Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

1. Nallamothu BK, Bates ER. Periprocedural myocardial infarction and mortality: causality versus association. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1412-4.
2. Jensen LO, Maeng M, Kalsoft A, Thayssen P, Hansen HH, Botcher M, Lassen JF, Krussel LR, Rasmussen K, Hansen KN, Pedersen L, Johnsen SP, Soerensen HT, Thuesen L. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:463-70.
3. Ascer E, Bertolami MC, Venturini ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JAF, Serrano Jr CV. Atorvastatin reduces pro-inflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2004;177:161-6.
4. S J Hong, M H Kim, T H Ahn, Y K Ahn, J H Bae, W J Shim, Y M Ro, D-S Lim. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart* 2006;92:1119-24.
5. Li JJ, Ren Y, Chen KJ, Yeung AC, Xu B, Ruan XM, Yang YJ, Chen JL, Gao RL. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex Heart Inst J* 2010;37:49-57.
6. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, Liuzzo G, Burzotta F, Galiuto L, Trani C, Rebuffi AG, Crea F. Association between C-reactive protein and

angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008;9:156-65.

7. Devaraj S, Rogers J, Jialal I. Statins and biomarkers of inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:33-41.
 8. Serrano CV Jr, Ramires JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, Pileggi F, da Luz PL. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276-83.
 9. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des* 2012;18:1519-30.
 10. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circulation* 2003;107:1479-85.
 11. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content inflammation metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.
 12. Loppnow H, Zhang L, Buerke M. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *J Cell Mol Med* 2011;15:994-1004.
-

13. Stumpf C, Petzi S, Seybold K. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:45-52.
14. César LAM. Diretriz de angina estável. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:1-44.
15. Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King III SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention.
http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1131740149971PCI_Final%20Final%20Clean%20Revision_AHA.pdf.
16. Saad JA. Diretriz para realização de exames diagnósticos e terapêuticos em hemodinâmica. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:1-6.
17. SAS Institute Inc. SAS Procedures Guide for Personal Computers. Version 6 ed. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1985.
18. Iliodromitis EK, Kyrzopoulos S, Paraskevaidis IA, Kolocassides KG, Adamopoulos S, Karavolias G, Kremastinos DT. Increased C reactive protein and cardiac enzyme levels after coronary stent implantation. Is there protection by remote ischaemic preconditioning? *Heart* 2006;92:1821-6.
19. Huang W, Lei H, Liu Q, Ma KH, Qin S, Chang J, Jia FP, He Q, Zuo Z. Combination of C-reactive protein and cardiac troponin I for predicting adverse cardiac events after sirolimus-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2009;20:245-50.

20. Melfi R, Nusca A, Patti G, Di Sciascio G. Statins and their role in pre-percutaneous coronary intervention. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:295-301.
21. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-771.
22. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, Serrano CV Jr, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:500-7.
23. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:1750-6.
24. Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, Marechaux S, Broucqsault D, Hennache B. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein predicts death or myocardial infarction but not target vessel revascularization or stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2009;10:144-50.
25. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104:109-24.
26. Kaesemeyer W. Statin drug eluting stent (DES) for early stent thrombosis. *Atherosclerosis* 2009;207:343-7.

27. Paiva MS, Serrano CV Jr, Nicolau JC, Jalbut BO, Fernandes JL, De Lemos JA, Blotta MH, De Oliveira RT, De Oliveira IR, De Oliveira Lda A, Ramires JA. Differences in the inflammatory response between patients with and those without diabetes mellitus after coronary stenting. *J Interv Cardiol* 2008;21:403-9.
28. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24-38.
29. Pesaro AE, Serrano CV Jr, Fernandes JL, Cavalcanti AB, Campos AH, Martins HS, Maranhão RC, de Lemos JA, Souza HP, Nicolau JC. Pleiotropic effects of ezetimibe/simvastatin vs. high dose simvastatin. *Int J Cardiol* 2012;158:400-4.
30. Phipps RP, Blumberg N. Statin islands and PPAR ligands in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:620-1.
31. Wenaweser P, Windecker S, Billinger M, Cook S, Togni M, Meier B, Haerberli A, Hess OM. Effect of atorvastatin and pravastatin on platelet inhibition by aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2007;99:353-6.
32. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:669-77.

33. Wassman S, Faul A, Hennen B. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003;93:e98-e103.
34. 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;94:1363-6.
35. La Vecchia L, Bedogni F, Finocchi G, Mezzena G, Martini M, Sartori M, Castellani A, Soffiati G, Vincenzi M. Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting. *Coron Artery Dis* 1996;7:535-40.