

Simone Nascimento dos Santos

Efeito da Sinvastatina na Função Diastólica e Remodelamento Ventricular Esquerdo durante o Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Tese apresentada no programa de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, para obtenção do título de Doutor.

Brasília  
2013

Simone Nascimento dos Santos

Efeito da Sinvastatina na Função Diastólica e Remodelamento Ventricular Esquerdo durante o Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST

Tese apresentada no programa de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, para obtenção do título de Doutor.

Brasília  
2013

## **Dedicatória**

Dedico esta tese ao meu pai, Silvério Mattos dos Santos, exemplo de inteligência, honestidade e dedicação ao trabalho e à família. Seu amor, apoio e incentivo foram imensuráveis para o que me tornei hoje.

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, **Luiza**, que soube com a sua força transmitir carinho, estimular os estudos e exigir sempre o melhor de mim.

Ao meu marido, **Luiz**, meu amor e companheiro em todos os momentos e, principalmente, nas horas mais difíceis durante a elaboração, realização e conclusão deste trabalho.

Aos meus filhos, **Henrique e Maria Eduarda**, que cederam horas e horas de nossa convivência em família para a realização deste “sonho”.

Ao meu irmão **Marcus Vinícius**, pelo apoio incondicional em todas as dificuldades da vida.

Aos meus familiares que, mesmo distantes, incentivaram esse projeto.

À minha tia, **Jacira**, exemplo de paciência e sabedoria, pelo carinho e por estar sempre torcendo por mim.

Ao Prof. **Dr. Andrei Carvalho Sposito**, pelo apoio, confiança e orientação para a realização deste projeto, e por me incluir como pesquisadora do grupo Brazilian Heart Study, que tantos méritos tem nos trazido.

À clínica Biocardios, na pessoa dos seus sócios **Dr. Wladimir Magalhães, Dr. Geniberto Paiva Campos e Sr. Alcides Bolgues**, por disponibilizarem o equipamento e instalações da clínica para a coleta de dados desta pesquisa.

Aos Doutores **José Carlos Quinágua e Silva, Osório Luís Rangel de Almeida e Joalbo Andrade** pela amizade e apoio, e por acompanharem clinicamente os pacientes dessa pesquisa.

Aos alunos e ex-alunos da Universidade de Brasília envolvidos nesta Coorte desde 2005, dedicados e incansáveis dia e noite: **Daniel Munhoz, Tiago Morato, Augusto Gurgel, Antônio Carlos Macedo, Luiz Sérgio Carvalho, Riobaldo Cintra, Ana Laura Araújo, André Hideo Ono, Alison Alexandre, Bruno Alvarenga, Uelver Cintra, Natalie Camargo, Alexandre Anderson, André Japiassú, Luiza Pego da Silva, Guilherme F. de Carvalho, Filipe A. Moura, Juliana de Pina Araújo, Marco Antônio Freitas, Fernando Souza, Naiara Viúdes, Lauro Afonso Bogniotti, Rodrigo Eichler Lobo, Frank Venâncio, Lara Romero Pereira, Carolina da Silveira Alves, Mário Nóbrega, Foncieli Fontana, Bruno Sakamoto, Meyriane Almeida, Nestor Martins.**

Ao **Hospital de Base do Distrito Federal**, onde foram captados os pacientes para a realização desse estudo, e aos pacientes que são o início de tudo e para os quais nossas descobertas devem retornar e beneficiar no futuro.

## Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

<b>I.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.Epidemiologia e patogênese da Doença Arterial Coronária.....	15
2.Modulação da inflamação na fase aguda do IAM: implicações no equilíbrio da matriz extracelular.....	16
3.Produutos de degradação e síntese do colágeno no IAM.....	18
4.Consequências do desequilíbrio do “turnover” da matriz extracelular: remodelamento ventricular no IAM.....	21
5.Função diastólica após o IAM.....	22
6.Estatinas como modulador da resposta inflamatória e atenuador do remodelamento ventricular e da disfunção diastólica.....	23
7.Justificativa do estudo: A utilização precoce de estatinas na fase aguda previne o remodelamento ventricular e a disfunção diastólica após o IAM?.....	27
<b>II.OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
<b>III.METODOLOGIA DO ESTUDO.....</b>	<b>30</b>
1.Material e Métodos.....	30
Casuística.....	30
Delineamento do estudo.....	31
Análises bioquímicas.....	33
Avaliação da área infartada e do remodelamento ventricular.....	34
Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo.....	36
2.Métodos Estatísticos.....	38
<b>IV.RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
1.Características clínicas e dosagens laboratoriais basais.....	40
2.Efeito da sinvastatina na resposta inflamatória.....	42
3.Efeito da sinvastatina nos produtos da dinâmica da matriz extracelular.....	46
4.Efeito da sinvastatina no remodelamento ventricular esquerdo.....	47
5.Efeito da sinvastatina na função diastólica do ventrículo esquerdo.....	50
<b>VI.DISSCUSSÃO.....</b>	<b>53</b>
Efeito da estatina na resposta inflamatória e produtos da síntese e degradação do colágeno após o IAM.....	53
Efeito da estatina no remodelamento ventricular após o IAM.....	57
Efeito da estatina na função diastólica após o IAM.....	60
<b>VI.LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>	<b>63</b>

<b>VII.CONCLUSÕES.....</b>	<b>64</b>
<b>VIII.REFERÊNCIAS.....</b>	<b>65</b>
<b>IX.ANEXO.....</b>	<b>79</b>
Termo de consentimento livre e esclarecido.....	79

## Lista de abreviaturas

acidente vascular cerebral (AVC)  
acute coronary syndrome (ACS)  
acute myocardial Infarction (AMI)  
aminoácido assimétrico dimetil-arginina (ADMA)  
antígeno-1 associado a função leucocítica (LFA-1)  
Cholesterol And Recurrent Events (CARE)  
C-reactive protein (CRP)  
creatina fosfoquinase MB (CKMB)  
diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE)  
diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE)  
diferença entre AP dur e AM (Ap – AM dur)  
dilatação fluxo-mediada (DFM)  
doença arterial coronária (DAC)  
Doppler pulsado do fluxo transmitral (DPmitral)  
Doppler tecidual (DT)  
ecocardiograma bidimensional (ECO2D)  
ecocardiograma tridimensional (ECO3D)  
Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)  
espécies reativas de oxigênio (ROS)  
espessura relativa da parede ventricular esquerda (ER)  
fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)  
fator de necrose tumoral (TNF)  
fator transformador de crescimento- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)  
flow-mediated dilatation (FMD)  
fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ECO2D (FEVE)  
fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ECO3D (FEVE3d)  
Framingham and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC-II)

IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)  
IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST)  
índice de conicidade (IC)  
índice de esfericidade (IE)  
índice de massa do ventrículo esquerdo – fórmula de Devereux (IMVE)  
índice de volume atrial esquerdo (iVAE)  
índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo (iVDFVE)  
índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo (iVSFVE)  
infarto Agudo do Miocárdio (IAM)  
inibidor-1 do ativador de plasminogênio (PAI-1)  
inibidores tissulares das MMPs (TIMP)  
insuficiência cardíaca (IC)  
Interleucina-6 (IL-6)  
Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )  
Interleucina-1 (IL-1)  
Interleucina-2 (IL-2)  
Isoprostano-8 (iso-8)  
lipoproteína de baixa densidade (LDL-col)  
lipoproteína de alta densidade(HDL-col)  
massa infartada do ventrículo esquerdo em gramas (MIVEg)  
massa infartada do ventrículo esquerdo em percentual (MIVE%)  
matrix extracelular (MEC)  
metaloproteinases da matriz extracelular (MMP)  
moléculas de adesão Intercelular (ICAM-1)  
onda de enchimento rápido ao Doppler pulsado do fluxo transmitral (E)  
onda de contração atrial ao Doppler pulsado do fluxo transmitral (A)  
onda de fluxo sistólico na veia pulmonar (S)  
onda de fluxo diastólico na veia pulmonar (D)  
onda de fluxo reverso da contração atrial na veia pulmonar (Ap)  
óxido nítrico (NO)  
óxido nítrico sintetase (NOS)  
parede posterior em diástole (PPD)  
pico da PCR (pico PCR)  
propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo-1 (PICP)



propeptídeo aminoterminal de pró-colágeno tipo-3 (PIIICP)  
proteína C-reativa (PCR)  
proteína quimiotática de monócitos (MCP-1)  
ressonância magnética cardíaca (RM)  
síndrome coronariana aguda (SCA)  
septo ventricular em diástole (SD)  
telopectídeo do colágeno tipo 1 (CITP)  
tempo de desaceleração da onda E (TD)  
tempo de duração da onda A (Am)  
tempo de duração do fluxo reverso pulmonar (AP dur)  
triglicerídeos (TGD)  
variação entre o pico da PCR e a PCR no sétimo dia (delta PCR)  
volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE)  
volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE)  
volume atrial esquerdo (VAE)  
volume diastólico final do ventrículo esquerdo pelo ECO3D (VDFVE3d)  
volume sistólico final do ventrículo esquerdo pelo ECO3D (VSFVE3d)

## Lista de símbolos

cm = centímetro

dl = decilitro

g = grama

kg = quilograma

l = litro

mcg ou  $\mu\text{g}$  = micrograma

mg = miligrama

MHz = megahertz

min = minuto

$\text{m}^2$  = metro quadrado

mL = mililitro

mm = milímetro

$\text{mm}^2$  = milímetro quadrado

mmHg = milímetro de mercúrio

ms = milissegundo

ng = nanograma

s = segundo

pg = picograma

## Lista de figuras

Figura 1 – Delineamento do estudo.....	32
Figura 2 – Comparação do índice de esfericidade ao ECO3D entre os grupos, ajustado para gênero e idade.....	48
Figura 3 – Comparação do índice de conicidade ao ECO3D entre os grupos, ajustado para gênero e idade.....	49

## Lista de tabelas

Tabela 1 – Classes representativas de MMPs identificadas no miocárdio.....	20
Tabela 2 – Características clínicas basais.....	41
Tabela 3 – Dosagens laboratoriais basais.....	42
Tabela 4 – Dosagens de PCR, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar, e no 30° dia do IAM.....	44
Tabela 5 – Dosagens de TNF, IL-2, iso-8, durante os cinco primeiros dias de internação hospitalar.....	45
Tabela 6 – Comparação dos parâmetros ecocardiográficos bidimensionais entre os grupos.....	47
Tabela 7 – Comparação dos parâmetros ecocardiográficos tridimensionais entre os grupos.....	48
Tabela 8 – Comparação dos parâmetros de função diastólica do VE entre os grupos medidos pelo Doppler pulsado.....	51
Tabela 9 – Comparação dos parâmetros de função diastólica do VE entre os grupos medidos pela Doppler tecidual.....	52

## Resumo

Efeito da Sinvastatina na Função Diastólica e Remodelamento Ventricular Esquerdo durante o Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST.

**Fundamentos:** As estatinas reduzem eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) prévia, porém não está comprovado se seu início precoce, ainda na fase aguda do evento coronariano, promova benefício. Hipoteticamente seu uso precoce pode reduzir o processo inflamatório e a degradação da matriz extracelular (MEC) que ocorrem logo após a obstrução arterial e instalação da isquemia miocárdica, implicando em menor remodelamento ventricular e melhora das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE). Essas alterações morfofuncionais do VE têm sido consistentemente relacionadas a um pior prognóstico no seguimento em curto e médio prazo após o infarto agudo do miocárdio (IAM). **Objetivos:** testar a hipótese de que a estatina, prescrita precocemente, (1) atenua o remodelamento cardíaco e a disfunção diastólica do VE tardiamente, avaliados 30 dias após o IAM; (2) influencie o equilíbrio da MEC da fase aguda do IAM **Métodos:** 155 pacientes consecutivos admitidos com menos de 24 horas do início dos sintomas de IAM com elevação do segmento ST e evidências de necrose miocárdica, foram alocados para não receber sinvastatina (grupo SS) ou receber 40mg/dia (grupo S40) ou 80mg/dia de sinvastatina (grupo S80) nos primeiros sete dias após IAM. Após este período, todos receberam sinvastatina 20mg/dia por mais três semanas. No trigésimo dia do IAM todos os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica bidimensional (ECO2D) e tridimensional (ECO3D), sendo medidos volumes diastólico e sistólico do VE (VDFVE e VSFVE), FEVE e índice de esfericidade e conicidade (IE3d, IC3d). Para a avaliação da função diastólica foram medidas: onda E e A e relação E/A do influxo mitral, tempo de desaceleração da onda E (TD), tempo de duração da onda A (Am), ondas S, D e Ap, AP dur, sendo calculada a diferença entre AP dur e AM (Ap-Am dur), onda diastólica precoce (e') ao Doppler tecidual do anel mitral e calculada a relação E/e' em cada uma das quatro regiões do anel mitral, e volume atrial esquerdo máximo (VAE) calculado pelo método de Simpson nos cortes apicais 4 e 2 câmaras, sendo indexado à superfície corpórea (iVAE). Um subgrupo de 84 pacientes foi submetido à ressonância magnética cardíaca (RM) para avaliação da extensão da massa infartada. Foram realizadas dosagens de PCR nos sete primeiros dias e no trigésimo dia do IAM, e dosagens de IL-2, TNF e iso-8; além dos produtos da síntese e degradação do colágeno da MEC [propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo-1 (PICP) e telopeptídeo do colágeno tipo 1 (CITP)], na admissão e quinto dia do IAM. **Resultados:** (1) Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de admissão de PCR, IL-2, TNF, PICP e CITP entre os grupos. Houve rápido aumento da PCR nas primeiras 24 horas, seguido de um aumento menos acentuado, e com pico entre o quarto e quinto dias após início do IAM. Houve redução dos níveis de PCR nos grupos tratados com estatina, de forma dose-dependente ( $p < 0,0001$ ). (2) No quinto dia após o IAM os níveis de TNF [SS =  $26.7 \pm 4.6$  pg/mL; S40 =  $16.7 \pm 8.1$ ; S80 =  $9.6 \pm 4.7$  pg/mL ;  $p = 0.001$ ], IL-2 [SS =  $19.9 \pm 3.9$  pg/mL; S40 =  $5.1 \pm 4.2$ ; S80 =  $2.9 \pm 2.1$  pg/mL;  $p = 0.001$ ] e iso-8 [SS =  $47.9 \pm 6.6$  pg/mL; S40 =  $32.3 \pm 6.4$  pg/mL; S80 =  $12.9 \pm 5.4$ ;  $p = 0.001$ ] foram significativamente menores no S80. Houve redução da degradação do colágeno com o uso de sinvastatina, proporcional a dose utilizada, refletida pelos níveis de CITP entre o primeiro (SS =  $52.5 \pm 5.8$ ng/ml; S40 =

51.3 ± 6.3ng/ml; 51.8 ± 5.9ng/ml;  $p = 0.78$ ) e quinto dias de admissão (SS = 38.9 ± 9.7ng/ml; S40 = 22.6 ± 8.0ng/ml; S80 = 13.3 ± 6.2ng/ml;  $p = 0.02$ ). Houve aumento do Delta PICP no grupo SS (16,1 ± 10,7 ng/mL) comparado ao grupo S40 (11,2 ± 11,5 ng/mL) e em ambos quando comparados ao grupo S80 (1,3 ± 13,1 ng/dL;  $p = 0,007$ ). Essa análise permaneceu significativa após ajuste por idade, gênero e valor basal do PICP ( $p = 0,011$ ). (3) Houve redução do VDFVE2d, VSFVE2d, VDFVE3d, VSFVE3d e melhora da FEVE no grupo tratado com sinvastatina 80mg. Em análises ajustadas para idade e gênero, o IE3d foi menor nos pacientes tratados com 80 mg/dia do que nos pacientes que receberam 40mg/dia de sinvastatina ou não receberam (0.24 ± 0.05 vs 0.28 ± 0.08 vs 0.32 ± 0.07  $p < 0,0001$ ). O mesmo resultado foi observado para o IC3d (4.24 ± 0.81 vs 4.42 ± 1.08 vs 5.78 ± 1.83 , $p < 0,0001$ ). (4) As medidas de e'sep, e'lat, e'sep/lat e e'4anéis foram maiores no grupo tratado com 80mg de sinvastatina ( $p < 0,001$ ). No subgrupo de pacientes que realizou a RM cardíaca, observamos diferença significativa quando analisamos o efeito da sinvastatina na relação E/e' 4anéis, ajustando-se para a mediana da massa infartada do VE ( $p = 0.02$ ). Observamos também o efeito da sinvastatina no E/e' 4anéis, em toda a população estudada, quando ajustado para gênero e idade ( $p < 0.0001$ ,  $R=0.146$ ). O VAE e iVAE foram menores no grupo S80 (SS = 52.4 ± 23.3ml vs S40 = 50.4 ± 15.8ml vs S80 = 42.4 ± 11.3ml,  $p = 0.009$ ; (SS = 29.4 ± 12.9ml/m<sup>2</sup> vs S40 = 28.7 ± 11ml/m<sup>2</sup> vs S80 = 23.6 ± 6.7ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0.011$ , respectivamente). O efeito da sinvastatina no iVAE permanece significativo após ajustes para idade e gênero ( $p = 0.01$ ,  $R = 0.054$ ). **Conclusões:** (1) na fase aguda do IAM, o tratamento com estatina reduz a resposta inflamatória, expressa pelos níveis de PCR, IL-2, TNF e iso-8; (2) reduz o remodelamento ventricular e melhora a função diastólica do VE 30 dias após o IAM; (3) reduz a produção e degradação do colágeno da MEC.

**Palavras-chaves:** Infarto do miocárdio; Estatina; Inflamação; Matrix Extracelular; Remodelamento cardíaco; Função diastólica

## Summary

Effect of Simvastatin on Diastolic Function and Left Ventricular Remodeling in Acute Myocardial Infarction with ST-segment elevation.

**Background:** Although it is abundantly clear that treatment with statins reduces cardiovascular events in primary and secondary prevention, the role of its administration during acute phase of myocardial infarction (MI) remains unclear. The hypothesis of this study was that the early administration of statins may reduce the inflammatory and oxidative activities and thus the degradation of extracellular matrix (ECM) after MI. By inference, we expect that there might be a minor remodeling and better residual systolic and diastolic function of the left ventricle. **Objectives:** To investigate if the administration of statins in the very acute phase of MI (1) attenuates cardiac remodeling and LV diastolic dysfunction, (2) influences ECM balance.

**Methods:** 155 consecutive patients admitted within 24 hours of onset of symptoms of MI with ST segment elevation and biochemical evidence of myocardial necrosis, were allocated not to receive simvastatin (SS group) or receive 40mg/day (S40 group) or 80mg/day simvastatin (S80 group) during the first seven days. After this period, all patients received simvastatin 20mg/day for three weeks. On the thirtieth day of MI all patients underwent two-dimensional (2D) and three dimensional (3D) echocardiography and measured diastolic and systolic LV volumes (LVEDV and LVESV), LVEF, sphericity index (3dSI) and conicity index (3dCI). For the assessment of diastolic function the following measurements were done: (1) from mitral Doppler flow: early diastole (E), late diastole (A) and E/A ratio was calculated, deceleration time (DT) and duration of the mitral A (Am); (2) from pulmonary venous Doppler flow: systolic (S), diastolic (D), reverse flow (Ap), and reverse flow duration (AP dur), and calculated the difference between AP and dur AM (Ap-Am dur); (3) from mitral annulus tissue Doppler: early diastolic wave (e') and calculated the E/e' in each of the four regions of the mitral annulus; and (4) maximum left atrial volume (LAV) calculated by Simpson's method in the apical 4 and 2 chambers views, and indexed to body surface area (LAVI). A subgroup of 84 patients underwent cardiac magnetic resonance imaging (MRI) to evaluate the extent of infarcted mass. Serum CRP levels were analyzed in the first seven days and on the thirtieth day of MI. Serum IL-2, TNF, 8-iso and products of collagen synthesis and degradation of ECM [aminoterminal propeptide of procollagen type -1 (PICP) and telopeptide of type 1 collagen (CITP)], were analyzed on admission and the fifth day of AMI. Results: CRP, IL-2, TNF, PICP, CITP, levels on admission did not differ between groups. There was a rapid increase in CRP in the first 24 hours, followed by a lesser increase, with a peak between the fourth and fifth days after the onset of MI. CRP levels were reduced in statin-treated groups in a dose-dependent proportion ( $p < 0.0001$ ). On the fifth day after, MI plasma levels of TNF (SS =  $26.7 \pm 4.6$  pg/ml; S40 =  $16.7 \pm 8.1$ ; S80 =  $9.6 \pm 4.7$  pg/ml,  $p = 0.001$ ), IL-2 (SS =  $19.9 \pm 3.9$  pg/ml; S40 =  $5.1 \pm 4.2$  pg/ml; S80 =  $2.9 \pm 2.1$  pg/mL,  $p = 0.001$ ) and 8-iso (SS =  $47.9 \pm 6.6$  pg / mL; S40 =  $32.3 \pm 6.4$  pg / mL; S80 =  $12.9 \pm 5.4$ ,  $p = 0.001$ ) were significant reduced on S80 group. The attenuation of collagen degradation was proportional to the simvastatin dose, as reflected by CITP levels between the first (SS =  $52.5 \pm 5.8$ ng/ml; S40 =  $51.3 \pm 6.3$ ng/ml,  $51.8 \pm 5.9$ ng/ml,  $p = 0.78$ ) and fifth days of admission (SS =  $38.9 \pm 9.7$ ng/ml, S40 =  $22.6 \pm 8.0$ ng/ml; S80 =  $13.3 \pm 6.2$ ng/ml,  $p = 0.02$ ). There were significant increases in PICP levels (fifth less first day) in SS group ( $16,1 \pm 10,7$  ng/mL) comparing to S40 ( $11,2 \pm 11,5$  ng/mL) and both groups comparing to S80 ( $1,3 \pm 13,1$  ng/dL;  $p = 0,007$ ). This finding remains

significant after adjustments for age, gender and PICP levels at first day of admission ( $p = 0,011$ ). There were significant reductions in LVEDV2d, LVESV2d, LVEDV3d, LVESV3d and improvement in LVEF in the group treated with simvastatin 80mg. Adjusting for age and gender 3dSI was lower in patients treated with 80 mg/day than in those receiving 40 mg daily of simvastatin or no simvastatin ( $0.24 \pm 0.05$  vs.  $0:28 \pm 0:08$  vs.  $0:32 \pm 0:07$   $p < 0.0001$ ). Same results were observed for 3dCI ( $4.24 \pm 0.81$  vs.  $4.42 \pm 1.08$  vs  $5.78 \pm 1.83$ ,  $p < 0.0001$ ). The e'sep, e'lat, e'sep / lat and e' 4regions were higher in S80 ( $p < 0,001$ ).The subgroup of patients who underwent cardiac MRI showed significant differences when analyzing the effect of simvastatin on the E/e' 4regions, adjusting to infarcted LV mass median ( $p = 0.02.$ ), the same was observed for the effect of simvastatin on the E e' 4regions analyzing the entire study population, when adjusted for gender and age ( $p < 0.0001$ ,  $R = 0.146$ ). LAV and LAVI were lower in S80 (SS =  $52.4 \pm 23.3$ ml vs S40 =  $50.4 \pm 15.8$ ml vs S80 =  $42.4 \pm 11.3$ ml,  $p = 0.009$ ; (SS =  $29.4 \pm 12.9$ ml/m<sup>2</sup> vs S40 =  $28.7 \pm 11$ ml / m<sup>2</sup> vs S80 =  $23.6 \pm 6.7$ ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0.011$ , respectively). The effect of simvastatin on LAVi remains significant after adjustment for age and gender ( $p = 0.01$ ,  $R = 0.054$ ).

**Conclusions:** In the acute phase of myocardial infarction, treatment with statins reduces the oxidative-inflammatory response expressed by levels of CRP, IL-2, TNF and iso-8, attenuates ventricular remodeling and improves LV diastolic function 30 days after MI, and reduces collagen synthesis and degradation.

**Keywords:** Myocardial infarction; Statin, inflammation, extracellular matrix; cardiac remodeling, diastolic function



## I.INTRODUÇÃO

### 1.Epidemiologia e patogênese da Doença Arterial Coronária

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morte nos países desenvolvidos e responsáveis por cerca de 30% da mortalidade total no mundo. Estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas apresentem expressão clínica de doença arterial coronária (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) ou outra doença vascular oclusiva<sup>1</sup>. Dentre as suas manifestações, as síndromes coronarianas agudas (SCA) constituem a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo<sup>2</sup>. A incidência de morte por SCA persiste em franca ascensão em populações de nações em desenvolvimento, com cerca de 3/4 dos óbitos ocorrendo nesses países<sup>3</sup>. Entre esses países, até o ano 2040, o Brasil terá chegado ao maior índice de óbitos por SCA do mundo, superando países com maiores índices demográficos como a China e a Índia<sup>4</sup>.

Alguns estudos sugerem que ocorreu uma redução na mortalidade após o IAM, nos Estados Unidos, nas décadas de 80 e 90<sup>5-8</sup>. Pouco se sabe sobre o efeito da abordagem mais contemporânea após o IAM. Porém, em estudo recente, Setoguchi e col.<sup>9</sup> demonstraram um melhor prognóstico em longo prazo após o IAM com o melhor manuseio clínico instituído nas últimas décadas, principalmente, com a disseminação do uso de drogas cardiovasculares, como as estatinas, beta-bloqueadores, inibidores do receptor de angiotensina-II e agentes antiplaquetários.

No primeiro ano após um evento coronariano agudo, observa-se um aumento de 12 vezes no risco de morte ou recorrência<sup>10</sup>. Algumas evidências sugerem que as respostas neuro-humoral, metabólica e inflamatória na fase aguda da SCA podem definir a evolução clínica nos primeiros dois anos após evento coronariano agudo<sup>11</sup>,<sup>12</sup>. São exemplos a hiperglicemia e a ativação da resposta inflamatória e da matriz extracelular (MEC) nos primeiros dias após IAM, que têm sido relacionadas à mortalidade em curto e médio prazo. Dessa mesma forma, é possível que medicações que atuem na via da hidroximetil glutaril coenzima A redutase<sup>13, 14</sup>, possam interferir no prognóstico após a SCA.

## **2.Modulação da inflamação na fase aguda do IAM: implicações no equilíbrio da matriz extracelular**

Já está bem estabelecida a participação da resposta inflamatória na formação, expansão e instabilização da placa aterosclerótica. Mais recentemente vários estudos relataram a presença de relação entre a resposta inflamatória ao evento isquêmico e o equilíbrio entre síntese e degradação de componentes da MEC<sup>15-18</sup>.

No IAM, há o desencadeamento de uma reação inflamatória local e sistêmica, o que é considerado pré-requisito para o processo de cicatrização<sup>19, 20</sup>. A regulação dessa resposta inflamatória é imediata e comandada por linfócitos, mastócitos e macrófagos através de um conjunto de mediadores como as citocinas e as proteínas de fase aguda como a proteína C-reativa (PCR) e o sistema complemento. As espécies reativas de oxigênio (ROS) formadas na área de necrose miocárdica lesam diretamente os miócitos e as células vasculares, atuando também na atração de leucócitos pela indução da cascata de citocinas<sup>21</sup>. As citocinas, em última análise, são responsáveis pela indução de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1)<sup>22-24</sup>.

O Fator de Necrose de Tumor - alfa (TNF) é uma das citocinas reponsáveis pelo início da resposta inflamatória no IAM, estimulando o aumento de adesão leucocitária, a ativação da cascata de coagulação, a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno. A degranulação dos mastócitos na área isquêmica resulta na liberação de TNF e síntese de Interleucina-6 (IL-6) nas células mononucleares<sup>23</sup>. O TNF também exerce efeito inotrópico negativo nas regiões remotas à área infartada. Em estudo em modelo de IAM em ratos, o TNF foi detectado na zona da borda do infarto, na área infartada e também no miocárdio normal<sup>12, 24</sup>. O TNF não é constitutivamente expresso no tecido cardíaco normal, e o aumento da sua produção representa uma resposta intrínseca ao estresse mecânico provocado pela lesão. Já foi demonstrado em ratos, que essa ativação tardia dos níveis de citocinas na região remota ao infarto se correlacionou com o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) após vinte semanas do IAM<sup>25</sup>.

A perda da rede de colágeno intermiócitos nas áreas de necrose está relacionada à expansão do infarto, já tendo sido demonstrada por estudos em modelos animais<sup>26, 27</sup>, e observada em pacientes precocemente, do primeiro ao quarto dia após o IAM<sup>28</sup>. Embora muitos estudos tenham focado a disfunção dos miócitos como forma de explicar a expansão da área infartada, a extensa rede de colágeno entre os miócitos é de extrema importância na manutenção da força e elasticidade do miocárdio.

O metabolismo do colágeno é um processo dinâmico caracterizado pelo equilíbrio entre suas síntese e degradação. A quebra do colágeno geralmente ocorre por digestão química através das metaloproteinases (MMP) da MEC, que são ativadas no reparo tecidual, na cicatrização e na isquemia miocárdica. O aumento da transcrição gênica e a ativação das MMPs da MEC ocorrem precocemente nas primeiras horas após o IAM e induzem a degradação do colágeno. Esses eventos precoces pesam a balança para o lado das perdas na rede de colágeno, ou seja, modificações da MEC induzidas por isquemia<sup>29</sup>.

O equilíbrio da MEC é um processo fundamental para o remodelamento cardíaco que, por sua vez, contribui para ambas as disfunções sistólica e diastólica ventriculares esquerdas<sup>30, 31</sup>. O equilíbrio da MEC e o remodelamento ventricular poderiam ser um alvo de agentes terapêuticos, como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA), antioxidantes ou beta-bloqueadores<sup>32-34</sup>, com o intuito de limitar o remodelamento cardíaco, com potencial redução de seus efeitos adversos como hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) e mortalidade.

A resposta inflamatória também participa do remodelamento ventricular por ação direta da PCR. Uma vez que a ativação das citocinas após o IAM, principalmente a IL-6, estimula o fígado a produzir PCR, onde esta se liga às células miocárdicas lesadas, estimulando a cascata do complemento, o que pode aumentar a dimensão da área infartada, piorando o prognóstico no pós-infarto. De fato, em modelo de IAM em ratos, a inibição da PCR reduz significativamente a área infartada<sup>35, 36</sup>. Potencialmente, além de ser um marcador inflamatório, a PCR pode promover um efeito pró-inflamatório e pró-trombótico diretos<sup>37-40</sup>.

Baseado nestas evidências, acredita-se que um eventual controle da inflamação possa contribuir para a estabilização coronariana e a prevenção de eventos isquêmicos recorrentes, além de reduzir a expansão miocárdica e o remodelamento cardíaco.

### **3. Produtos de degradação e síntese do colágeno no IAM**

O colágeno é a principal proteína estrutural do coração, sendo os colágenos intersticiais 1 e 3 os mais abundantes no miocárdio. O colágeno tipo 1 representa cerca de 85% do colágeno cardíaco conferindo resistência a tração, estiramento e deformação. O colágeno tipo 3 é menos abundante, porém mais específico ao coração e lhe confere resiliência. Dessa forma, esses colágenos transmitem força através do miocárdio, mantendo a estrutura cardíaca durante o ciclo cardíaco e contribuindo para as propriedades viscoelásticas do miocárdio<sup>41</sup>. O colágeno miocárdico é o substrato para as MMPs. Entre os diferentes tipos de MMPs, a MMP-1 é a que tem maior afinidade pelo colágeno fibrilar, degradando os colágenos 1 e 3, sendo dependente das concentrações da enzima ativa e uma família de inibidores tissulares das MMPs (TIMP). MMP-1 e TIMP-1 são coexpressos nos fibroblastos cardíacos e regulados para a manutenção da arquitetura da MEC<sup>42, 43</sup>.

A complexidade da arquitetura da MEC miocárdica começou a ser estudada por microscopia eletrônica, com demonstração da sua estrutura tridimensional<sup>44-46</sup>. A MEC contém, além da rede de colágeno fibrilar, proteoglicanos e glicosaminoglicanos, uma grande reserva de moléculas bioativas. São exemplos as sinalizadoras, como angiotensina-II e endotelina-1<sup>47, 48</sup>, citocinas como TNF<sup>49</sup> e fatores de crescimento como o TGF- $\beta$ 1<sup>15, 50</sup>. Além disso, os estímulos mecânicos, como o estresse e a tensão, são transmitidos da MEC para os miócitos, afetando diretamente seu crescimento<sup>51-53</sup>. Portanto, as alterações estruturais que possam ocorrer na MEC afetam a biologia dos miócitos e toda a estrutura e função do miocárdio.

As MMPs, inicialmente denominadas collagenases, são enzimas específicas para a degradação da MEC. São mais de 25 diversidades conhecidas de proteases

zinco-dependentes primordiais para o remodelamento tecidual normal que ocorre, por exemplo, no crescimento ósseo, cicatrização de feridas e reprodução<sup>54-57</sup>. Após as primeiras observações de Gross e col.<sup>58</sup>, sobre a degradação do colágeno por uma enzima colagenolítica, houve uma explosão de pesquisas sobre as MMPs, sendo atualmente catalogados na Pubmed mais de 29000 artigos sobre o tema. A Tabela 1 resume as MMPs atualmente identificadas no miocárdio.

Tabela 1 – Classes representativas de MMPs identificadas no miocárdio

Nome	Número	Massa molecular, kDa
<b>Colagenase</b>		
<b>Colagenase intersticial</b>	MMP-1	52/57
<b>Colagenase 3</b>	MMP-13	54
<b>Colagenase neutrofílica</b>	MMP-8	75
<b>Gelatinase</b>		
<b>Gelatinase A</b>	MMP-2	72
<b>Gelatinase B</b>	MMP-9	92
<b>Estromelisinias</b>		
<b>Estromelisina 1</b>	MMP-3	52/58
<b>Matrilisina</b>	MMP-7	28
<b>MMP tipo-membrana</b>		
<b>MT1-MMP</b>	MMP-14	66

\*adaptada de *Spinale FG. Physiol Rev. 2007 (87):1285-1342*

MMP, metaloproteinases; kDA, kilodalton

Em termos gerais, as MMPs são sintetizadas como zimogênios inativos e secretadas no espaço extracelular como pró-enzimas (pró-MMPs). As pró-MMPs ficam quiescentes na MEC até que seu pró-peptídeo seja clivado. Embora cada MMP seja produto de um gene diferente, a sua proteína estrutural possui quatro estruturas modulares bem conservadas<sup>59, 60</sup> e o domínio catalítico que contém a região de ligação do zinco ( $Zn^{2+}$ ) é responsável pela atividade proteolítica<sup>61</sup>. A ativação da MMP ocorre com a exposição do sítio de ligação do  $Zn^{2+}$  através da clivagem da sequência do terminal  $NH_2$ , por interação bioquímica com a cisteína, e clivagens adicionais resultam em formas ativas de MMPs com pesos moleculares menores<sup>62</sup>.

#### **4. Consequências do desequilíbrio do “turnover” da matriz extracelular: remodelamento ventricular no IAM**

Pfeffer e col.<sup>63</sup>, em estudo em modelo animal em ratos, desenvolveram o conceito de remodelamento ventricular como sendo a dilatação subsequente à redução da função ventricular esquerda após ligadura de artéria coronária. Posteriormente, o mesmo grupo definiu como remodelamento pós-infarto as alterações estruturais, agudas ou crônicas que se desenvolvem após o IAM, enfatizando que este processo levava à disfunção ventricular, sendo um importante alvo terapêutico<sup>64</sup>. Em 2000, Cohn e col.<sup>65</sup> publicaram um consenso internacional definindo remodelamento como variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, secundárias a determinada agressão, com manifestação clínica por alterações geométricas e funcionais.

Especificamente após o IAM, a MEC é de extrema importância na manutenção da integridade estrutural do coração, e sua ruptura resulta em alterações da geometria ventricular, sendo associada à disfunção ventricular. As alterações mais dramáticas na MEC ocorrem no cenário do IAM, quando a morte de miócitos dispara uma intensa reação inflamatória com infiltração de leucócitos ativados, ativação de proteases e degradação da MEC. Na fase de recuperação, há acúmulo de miofibroblastos e produção de grande quantidade de proteínas da matriz. Essa matriz, rica em colágeno, torna-se a cicatriz que suporta a área infartada.

O equilíbrio dessas alterações da MEC é um determinante crítico do que se segue ao IAM, por exemplo, a degradação excessiva da rede da MEC ou a formação retardada ou defeituosa das proteínas da nova matriz, o que pode ter importante papel na patogênese da ruptura cardíaca, uma complicação fatal do IAM. Nos estágios mais tardios da cicatrização também podem ocorrer defeitos na composição da matriz, alterando as propriedades mecânicas do coração e resultando em maior dilatação ventricular com aumento da esfericidade do ventrículo. Essas alterações geométricas são chamadas de remodelamento

ventricular precoce pós-infarto, e estão associadas ao aumento de mortalidade, maior incidência de arritmias e desenvolvimento de IC<sup>30, 31, 66, 67</sup>.

Além do suporte mecânico, as proteínas da MEC também agem como reguladores da resposta reparativa modulando interações celulares. Vários fatores celulares e extracelulares contribuem para o remodelamento ventricular após o IAM. A geometria da parede do miocárdio é afetada por perda de miócitos, hipertrofia de miócitos remanescentes e aumento do tamanho e do número de outras células<sup>16, 68-71</sup>.

A reparação da cicatriz do infarto envolve fases temporalmente superponíveis de inflamação e remodelamento tecidual. Logo após a oclusão coronariana, há a degradação da MEC normal, invasão de células inflamatórias e indução de peptídeos bioativos e citocinas<sup>72, 73</sup>. É nessa fase precoce que a degradação da MEC e o remodelamento estão associados à maior chance de ruptura cardíaca<sup>74</sup>. Nos dias consecutivos, o influxo de células inflamatórias resulta em lise das proteínas celulares e da MEC. Essa resposta inflamatória também leva a intensa formação da MEC por proliferação de fibroblastos, para a formação da cicatriz.

Na fase tardia do remodelamento pós-infarto, ocorrem alterações da MEC em todas as regiões do ventrículo esquerdo (área infartada, miocárdio viável e sua borda e áreas remotas ao IAM). A nova MEC formada na área infartada fornece substrato para a tração exercida pelo miocárdio viável, auxiliando na resistência às deformações causadas pela tensão durante o ciclo cardíaco<sup>16, 75</sup>. A falha do suporte exercido pela nova MEC pode levar à expansão do infarto, resultando no processo de remodelamento ventricular. Ou seja, esse processo adverso de remodelamento ventricular acontece na ausência de novas lesões miocárdicas ou alterações de sobrecarga ventricular<sup>76</sup>.

## **5. Função diastólica após o IAM**

A diástole é uma fase complexa do ciclo cardíaco e dependente de vários fatores como: relaxamento ativo dos miócitos, sucção ventricular e contração atrial,



arquitetura das artérias coronárias, propriedades viscoelásticas do ventrículo, sincronia intraventricular, inter-relação entre os ventrículos, e por último, a restrição do pericárdio. Durante o período de diástole ventricular, a fase de enchimento lento (diástase) sofre interferência da frequência cardíaca e da complacência ventricular. Sabe-se que a contração atrial que ocorre no final da diástole é influenciada pela própria função atrial esquerda e depende também da complacência ventricular esquerda<sup>77, 78</sup>.

Como já descrito nas sessões anteriores, nos primeiros minutos após o IAM, ocorre intensa síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ 1. Essa liberação aguda de citocinas regula a sobrevivência e apoptose dos miócitos na zona infartada. O aumento da regulação das citocinas pró-inflamatórias pode se estender para áreas não infartadas e ativar uma segunda fase de produção de citocinas responsáveis por fibrose intersticial e deposição de colágeno no miocárdio não-infartado. Este desequilíbrio estrutural da MEC está associado à disfunção ventricular sistólica<sup>12</sup>, e de forma concomitante, a exacerbação da resposta inflamatória subsequente pode afetar o relaxamento ativo do miocárdio<sup>79, 80</sup>. Somando-se a isso, o edema intersticial, a infiltração fibrocelular e a formação da cicatriz após o IAM afetam diretamente a complacência do ventrículo esquerdo<sup>81, 82</sup>. Portanto, além do remodelamento cardíaco, a resposta inflamatória pós IAM pode promover a disfunção diastólica, pelos mesmos mecanismos fisiopatológicos.

## **6. Estatinas como modulador da resposta inflamatória e atenuador do remodelamento ventricular e da disfunção diastólica**

As alterações biomecânicas que se seguem ao IAM induzem a síntese e a ativação das MMPs; pode-se esperar que, ao contrário, a inibição das vias neurohormonais e inflamatórias altere os níveis de MMPs. Poucas medicações têm se mostrado com potencial aplicabilidade neste sentido.

A inibição da via renina-angiotensina-aldosterona pode reduzir os níveis de MMP no miocárdio. Em estudos em modelos de hipertensão em ratos, a inibição da iECA, com redução dos níveis de MMPs, reduziu a dilatação e a disfunção

ventricular<sup>83, 84</sup>. De forma semelhante, o antagonista da aldosterona, a inibição do receptor adrenérgico e a inibição dos receptores de endotelina foram capazes de reduzir os níveis de MMP no miocárdio, em diferentes estudos em ratos<sup>31, 85, 86</sup>. Alguns estudos em pacientes com IC evidenciaram a redução da progressão do remodelamento ventricular esquerdo, e, até mesmo, a sua reversão, com uso de iECA e betabloqueadores<sup>87-90</sup>. Após o IAM, onde cerca de 25% dos pacientes desenvolvem IC, e até recentemente o tratamento dessa complicação baseava-se na combinação de iECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), betabloqueadores e, às vezes, diuréticos.

O estudo EPHEMUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) demonstrou que o bloqueio seletivo da aldosterona com eplerenona adicionado ao tratamento clínico padrão, em pacientes com disfunção ventricular pós infarto, reduziu a mortalidade em 15% no seguimento de um ano, com redução significativa das mortes cardiovasculares, morte súbita e hospitalização por IC<sup>91</sup>. De forma muito interessante, um subestudo do EPHEMUS descreveu uma série de alterações de biomarcadores de colágeno em curto e longo prazo nesse grupo de pacientes<sup>92</sup>. Essas alterações de biomarcadores da síntese e degradação do colágeno corroboram a participação ativa do remodelamento da MEC na disfunção ventricular após o IAM. Nesse estudo, altos níveis de telopeptídeo do colágeno tipo 1 (CITP), um marcador da degradação do colágeno tipo -1, foram associados à maior taxa de eventos, e a eplerenona reduziu significativamente os níveis dos propeptídeos aminoterminais do pró-colágeno tipo-1 e do pró-colágeno tipo-3 (PICP e PIIICP), marcadores da síntese dos colágenos tipo-1 e tipo-3<sup>92</sup>.

Porém, os maiores avanços direcionados à redução dos níveis locais de MMPs apontam o foco para as modificações de mediadores inflamatórios. Bozkurt B e col.<sup>93</sup> reportaram progressivos remodelamento e disfunção ventricular em ratos quando expostos a concentrações biologicamente patológicas de TNF. Além disso, a relação entre inibição do receptor do TNF e a indução de MMPs foi estabelecida em vários modelos de remodelamento ventricular em animais<sup>17, 18, 71, 94, 95</sup>. Recentemente Awad AE e col.<sup>95</sup> demonstraram o efeito do estímulo direto do TNF recombinante na expressão e ativação das MMPs 8, 9, 12, 13 e 14 em cardiomiócitos e cardioblastos de ratos recém-nascidos. Essa ativação foi

dependente da produção de superóxido e bloqueada pela apocinina, um inibidor da NADPH oxidase.

Outras intervenções farmacológicas que atenuam o processo inflamatório, como as estatinas, também vêm demonstrando potencial para modificar os níveis de MMPs<sup>96, 97</sup>. As estatinas reduzem o colesterol plasmático, via inibição da HMG-Coenzima A redutase. Esta enzima é responsável pela transformação da HMG-Coenzima A em mevalonato, etapa inicial da síntese do colesterol intracelular.

O efeito anti-inflamatório das estatinas está claramente demonstrado por evidências clínicas e de estudos em modelos animais e celulares. Provavelmente alguns mecanismos são responsáveis por este efeito, estando relacionados à inibição da síntese de colesterol<sup>98</sup>, à inibição da HMG-Co A redutase, e às ações diretas em células inflamatórias<sup>99</sup>. Sabe-se que partículas de LDL oxidadas atraem células inflamatórias para o interior da placa aterosclerótica<sup>100</sup>. As estatinas aumentam os receptores de LDL, reduzindo o tempo de permanência dessa partícula no plasma, e, conseqüentemente, reduzindo sua taxa de oxidação<sup>101</sup>. Dessa forma, ocorre uma associação de efeito antilipidêmico e efeito anti-inflamatório das estatinas. Outras ações anti-inflamatórias se dão por consequência da inibição da HMG-CoA redutase ou por ação direta. A inibição da HMG-CoA redutase previne a síntese de metabólitos não esterois como o mevalonato e os radicais isoprenil. O mevalonato participa da cascata inflamatória e sua inibição, por consequência, tem efeito anti-inflamatório. De forma semelhante, os radicais isoprenil participam da resposta inflamatória pela sua ação de ancorar pequenas proteínas de membrana, permitindo sua ativação, particularmente a Rho. A proteína Rho estimula a adesão de monócitos à parede vascular, media a ativação do fator pro-inflamatório de transcrição nuclear NF-κB, e inibe a produção endotelial do NO que tem atividade anti-inflamatória<sup>102</sup>.

A ação anti-inflamatória direta das estatinas decorre da inibição do receptor do antígeno-1 associado à função leucocítica (LFA-1), responsável pela ligação dos leucócitos às moléculas de adesão<sup>100</sup>. Por um mecanismo independente da inibição da HMG-CoA redutase, as estatinas ligam-se covalentemente aos receptores LFA-1 e com isso reduzem a migração transendotelial e a ativação de linfócitos, neutrófilos, mastócitos e monócitos<sup>103</sup>. Como consequência desse conjunto de ações, direta e

indireta, lipídica e não lipídica, o tratamento com estatinas modifica o fenótipo das placas ateroscleróticas, favorecendo sua estabilização. De fato, em avaliação histológica de placas ateroscleróticas obtidas em endarterectomia, a terapia com estatina promove redução do número de macrófagos e células T, além de aumento do conteúdo de colágeno na capa fibrosa<sup>104</sup>.

Durante SCA, a disfunção endotelial é intensificada pela produção *in loco* de substâncias vasoconstrictoras, como ADP, serotonina, trombina, podendo assim agravar a isquemia miocárdica<sup>105</sup>. O ensaio clínico “Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium” (RECIFE)<sup>106</sup> demonstrou, em pacientes com IAM, que o uso de pravastatina por um mês melhora a função endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada (DFM) da artéria braquial. Em um estudo recente com 125 pacientes com IAM, Sposito e col.<sup>107</sup> demonstraram que o início precoce da sinvastatina e a sua dose influenciaram positivamente a atividade inflamatória, com redução da PCR, TNF, IL-2, isoprostano-8 e LDL nos primeiros cinco dias pós-IAM. Houve também elevação dos níveis plasmáticos de nitrito e nitrato no mesmo período e melhora na função endotelial no trigésimo dia pós-IAM, medida pela DFM, no teste de reatividade braquial. Esse estudo mostrou o efeito dose-dependente das estatinas na função endotelial, quando iniciadas precocemente no primeiro dia do IAM.

No remodelamento ventricular ocorrem alterações complexas que envolvem os cardiomiócitos e a MEC. Já foi demonstrado, em modelos de IAM em ratos e em pacientes hipercolesterolêmicos com IC, que as estatinas reduzem a hipertrofia dos miócitos e o remodelamento ventricular pela supressão da atividade das proteínas Ras, Rho e Rac<sup>108-111</sup>.

As estatinas também atuam na deposição da fibrose miocárdica. Martin e col.<sup>112</sup> mostraram, em culturas de fibroblastos humanos e de ratos, que a atorvastatina reduziu significativamente a síntese de colágeno, a expressão RNAm do PICP e a expressão genética do peptídeo pró-fibrótico do fator de crescimento do tecido conectivo. Em outro estudo com modelo experimental em ratos com hipertrofia cardíaca, o tratamento com pitavastatina reduziu a expressão de genes hipertróficos e pró-fibróticos e redução significativa da deposição de colágeno e da fibrose intersticial<sup>113</sup>. Nesse mesmo estudo foram observadas reduções das

dimensões do VDFVE e aumento da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo, com aumento da sobrevida nos ratos tratados com estatina. Em um estudo com modelo de ratos com IC, a rosuvastatina reduziu a expressão da Rac-1 e melhorou significativamente a FEVE, reduzindo a hipertrofia e a fibrose cardíaca<sup>114</sup>.

O remodelamento ventricular é estimulado pela ativação neuro-hormonal. Além dos benefícios secundários ao seu efeito anti-inflamatório, as estatinas podem atuar no eixo dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina. Altos níveis de colesterol têm sido associados ao aumento da expressão do receptor da angiotensina II<sup>115</sup>, e o tratamento com estatinas reduzem os níveis desses receptores, reduzindo a vasoconstrição e aumentando a resposta às drogas da classe BRA<sup>116-118</sup>. As estatinas também foram implicadas na inibição da transcrição genética da enzima de conversão da angiotensina induzida pelo fator de crescimento do endotélio vascular<sup>119</sup>, e na redução da expressão do receptor da endotelina-A e do receptor beta1 estimulado por apoptose<sup>120, 121</sup>.

O efeito das estatinas na redução da expressão das MMPs já foi observado a partir de estudos em modelos animais<sup>96, 122</sup>, entretanto, o significado clínico dessas observações em pacientes com IAM, o tempo de início e o período do tratamento permanecem desconhecidos.

## **7. Justificativa do estudo: A utilização precoce de estatinas na fase aguda previne o remodelamento ventricular e a disfunção diastólica após o IAM?**

Durante a fase aguda do IAM, a exacerbação da geração de mediadores inflamatórios, embora iniciada para o processo de cicatrização, influencia negativamente o equilíbrio entre produção e degradação do colágeno desencadeando a expansão da área infartada, fibrose e hipertrofia na área remota ao infarto, maior remodelamento ventricular e piora da complacência ventricular, levando em última análise à disfunção sistólica e diastólica ventricular. A intensidade da resposta inflamatória durante a SCA é fortemente relacionada à incidência de disfunção ventricular, morte súbita e recorrência de eventos isquêmicos<sup>11, 12</sup>.

Em trabalho anterior do nosso grupo, foi demonstrado, em pacientes com IAMCSST, que o uso precoce de sinvastatina nas primeiras 24 horas após o início dos sintomas exerceu um potente efeito anti-inflamatório de forma dose-dependente, com redução dos níveis de PCR, TNF, IL-2 e isoprostano-8 nos primeiros cinco dias pós-evento, e melhora da função endotelial tardia 30 dias após o IAM. Observamos que quanto maior foi a potência do tratamento com estatinas durante a fase aguda do IAMCSST, maior foi a atenuação da atividade inflamatória e da disfunção endotelial sistêmicas<sup>107</sup>.

Torna-se plausível, então, a hipótese de que a utilização de estatina durante a fase aguda do IAM, determinando a evolução da resposta inflamatória sistêmica, possa atenuar o desequilíbrio da MEC, que se inicia nas primeiras horas após a instalação do IAM, e influenciar positivamente o remodelamento ventricular e a função diastólica do VE e assim reduzir a morbi-mortalidade pós-IAM. Não existem evidências disponíveis na literatura que confirmem essas hipóteses.

## II.OBJETIVOS

Em pacientes na fase aguda do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST, testar a hipótese de que a administração precoce de estatina:

Atenua o remodelamento ventricular esquerdo, avaliado trinta dias após o IAM.

Atenua a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, avaliada trinta dias após o IAM.

Influencie favoravelmente o equilíbrio da matriz extracelular.

### **III.METODOLOGIA DO ESTUDO**

#### **1.Material e Métodos**

##### **Casuística**

Para a avaliação do efeito do uso de estatina na fase aguda do IAM, foram estudados consecutivamente 155 pacientes participantes da Coorte Brasília, alocados por rodízio para não receberem, ou receberem 40mg ou 80mg de sinvastatina. Nessa coorte prospectiva estão sendo incluídos, desde maio de 2005, pacientes consecutivos com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF).

##### **a. Critério de inclusão**

Os critérios de inclusão foram: (1) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IAM, (2) supradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1mm (plano frontal) ou 2mm (plano horizontal) em duas derivações contíguas, (3) comprovação de necrose miocárdica pela elevação da CK-MB e troponina. A razão da escolha desse tipo de IAM foi relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas. O estudo foi aprovado pela comissão de ética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e todos os pacientes arrolados assinaram o consentimento livre e esclarecido, autorizando a realização do estudo (anexo).

##### **b. Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram: (1) IAM, revascularização cirúrgica ou angioplastia prévios, (2) portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica ou heterozigótica, (3) uso prévio de estatinas por um período de seis meses, (4)



portadores de doença hepática, hipotireoidismo, miopatia ou rabdomiólise, (5) pacientes com dificuldade cognitiva.

### **Delineamento do estudo**

Na fase aguda do IAM, das primeiras horas e ainda dentro dos 30 dias que se seguem ao evento, ocorre a exacerbação da resposta inflamatória e o concomitante início do processo de cicatrização com intensa síntese e degradação dos produtos do colágeno. Com o propósito de concentrar esse estudo no efeito da estatina durante a fase aguda do IAM, foram desenhadas duas fases distintas e consecutivas, resumidas na Figura 1. Os pacientes foram incluídos e coletados dados clínicos e laboratoriais. Na primeira fase foi realizado um rodízio, de forma não-cega, alocando os pacientes na admissão na sala de emergência, para receberem durante 7 dias, nenhuma estatina (SS), 40 mg/dia de sinvastatina (S40) ou 80mg de sinvastatina (S80). Nessa fase foram realizadas coletas diárias para dosagem de PCR e dosagens de TNF, IL-2 e isoprostano-8 no primeiro e quinto dias após o IAM. Com o intuito de estudar o efeito da sinvastatina nos biomarcadores de síntese e degradação do colágeno, foram dosados na admissão e no quinto dia CITP e PICP.

Na segunda fase do tratamento, com início a partir do oitavo dia do IAM, todos os pacientes receberam sinvastatina na dose de 20 mg/dia por mais três semanas. No final da segunda fase, foi colhida nova amostra de plasma para dosagem de perfil lipídico e PCR e o paciente foi submetido ao ecocardiograma bidimensional (ECO2D) e ecocardiograma tridimensional (ECO3D). A ressonância magnética cardíaca (RM) no 30º dia do IAM foi realizada num subgrupo consecutivo de 84 pacientes que aceitaram se submeter ao exame. Nesse período, após a alta hospitalar, 20 mg/dia de sinvastatina foi prescrita a todos os pacientes arrolados como parte da prevenção secundária<sup>123, 124</sup>. Após os exames de imagem, na consulta ambulatorial realizada cerca de 30 dias após admissão, a dose da estatina foi ajustada de acordo com os níveis de LDL-colesterol para obtenção da meta de 70 mg/dL. A sinvastatina é a estatina padronizada pelo Sistema Único de Saúde, sendo

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

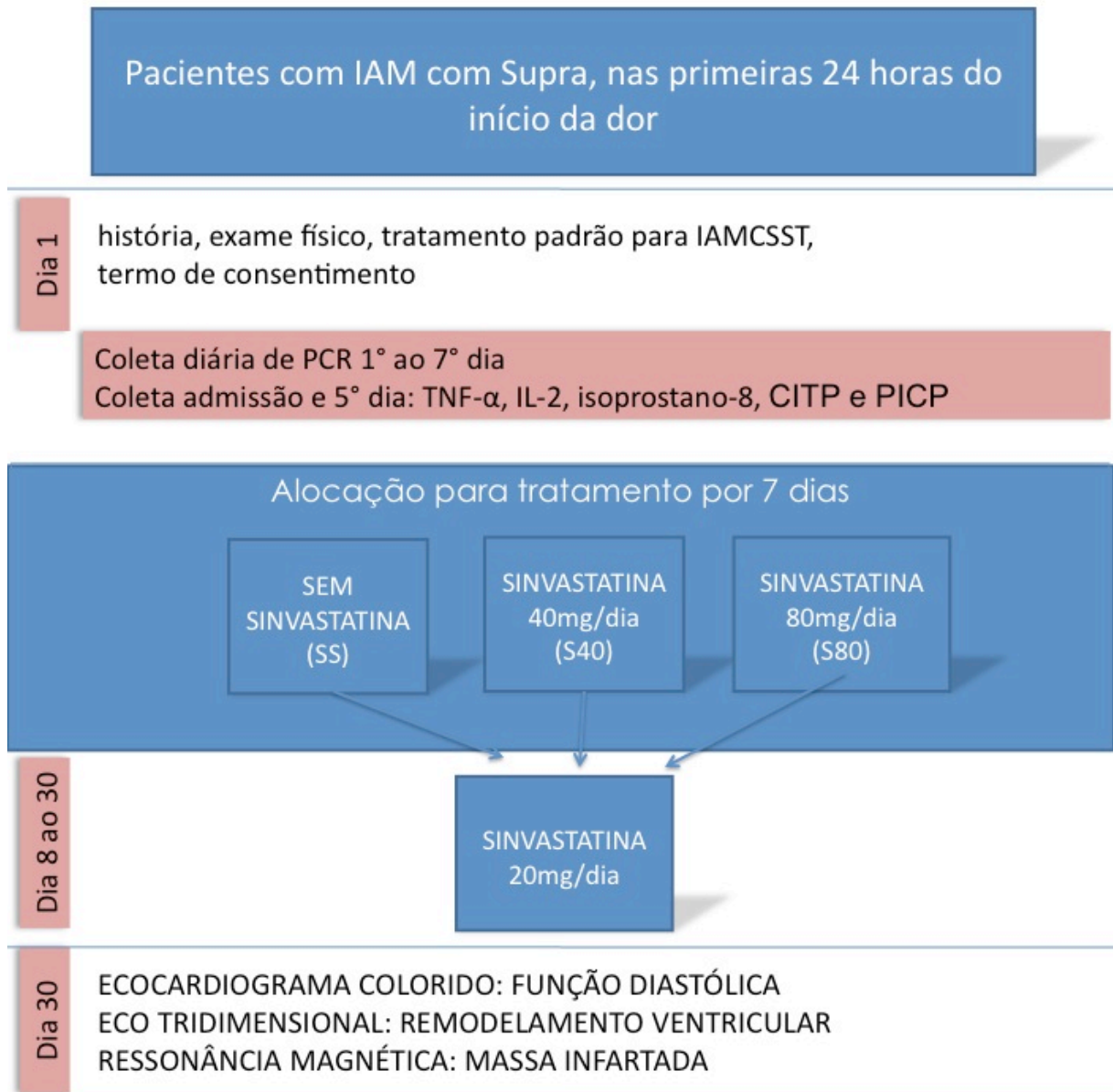


Figura 1 – Delineamento do estudo

IAM, infarto agudo do miocárdio; IAMCSST, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; PCR, proteína C reativa; TNF, marcador de necrose tumoral; CITP, telopeptídeo do colágeno tipo 1; PICP, propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo-1

## **Análises bioquímicas**

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

Os demais marcadores foram dosados no Laboratório de Metabolismo Lipídico na UNICAMP. Marcadores inflamatórios também dosados na admissão e quinto dia do IAM foram: interleucina-2 (IL-2) (Fluorokine MAP Human IL-2 Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN) isoprostano-8 (EIA kit, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI), e fator de necrose tumoral-alfa (TNF) (Fluorokine MAP Human TNF - Kit, R&D Systems). Os seguintes biomarcadores do colágeno foram dosados na admissão e no quinto dia do IAM: propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo-1 (PICP) pelo método ELISA, METRA EIA kit (Quidel Corporation, San Diego, CA.), sendo o limite inferior de detecção de 0,2 ug/l; telopeptídeo do colágeno tipo 1 (CITP) pelo método ELISA (Orion, Diagnostica, Espoo, Finland).

## **Avaliação da área infartada e do remodelamento ventricular**

### **a. Ecocardiograma bidimensional**

O ecocardiograma bidimensional (ECO2D) foi realizado com o paciente em repouso, em decúbito lateral esquerdo, em equipamento da marca Philips, modelo IE 33 e transdutor setorial de 2-5 MHz, no 30° dia do IAM. Todos os exames foram realizados com o paciente em monitorização eletrocardiográfica simultânea às aquisições de imagens. As imagens foram arquivadas em formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) para posteriores medidas “offline”. Todas as quantificações foram realizadas pela média de três medidas.

Para a avaliação do remodelamento ventricular foram realizadas as seguintes medidas: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), espessura diastólica do septo ventricular (SD) e espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPD). A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada pela fórmula de Devereux<sup>126</sup> e indexada à superfície corporal (IMVE). A espessura relativa (ER) da parede ventricular esquerdo foi calculada pela fórmula  $(2 \times PPd) / DDFVE$ <sup>125</sup>. Os VFDVE e VSFVE foram calculados pelo método de Simpson modificado (método biplanar de somação de discos), e FEVE foi obtida pela fórmula:  $VDFVE - VSFVE / VDFVE$ <sup>126</sup>.

### **b. Ecocardiograma tridimensional**

O ecocardiograma tridimensional (ECO3D) foi realizado no momento do ECO2D com o paciente em repouso, em decúbito lateral esquerdo, em equipamento da marca Philips, modelo IE 33 e transdutor matricial de 1-3 MHz, no 30° dia do IAM. Todos os exames foram realizados com o paciente em monitorização eletrocardiográfica simultânea às aquisições de imagens.

Para a análise tridimensional, foi adquirido um bloco de imagem a partir do plano apical durante quatro batimentos cardíacos, com o paciente em apneia no final da expiração. A profundidade e a angulação do transdutor foram ajustadas em cada

paciente, com o intuito de englobar todo o ventrículo esquerdo. Os blocos de imagens foram obtidos em tempo real em formato de uma pirâmide, e arquivados em formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) para posteriores medidas “offline”. No próprio equipamento, provido do software para análise tridimensional (QLAB, 3DQ-Advanced, version 6.0, Philips, Andover, Medical System, US), foram extraídas imagens em dois planos (apical quatro e duas câmaras) do volume total da pirâmide. O final da diástole e o final da sístole foram selecionados para a reconstrução tridimensional, de acordo com a monitorização eletrocardiográfica. Cinco pontos anatômicos foram manualmente marcados: no anel valvar mitral, os pontos septal e lateral, anterior e inferior (respectivamente nos planos apical 4 e 2 câmaras) e um ponto no ápice do VE, tanto no final de diástole quanto no final da sístole. Após a identificação manual desses pontos, o programa de detecção das bordas endocárdicas reconstruiu automaticamente o modelo volumétrico tridimensional do VE. Após a reconstrução automática, em alguns casos foram necessários ajustes manuais para melhor delimitação do endocárdio. Uma vez obtidos os volumes diastólico e sistólico do VE (VDFVE3d e VSFVE3d), a fração de ejeção do VE (FEVE3d) foi então calculada.

Ainda para caracterizar o remodelamento ventricular pelo ECO3D, foi calculado o índice de esfericidade (IE3d) dividindo-se o VDFVE3d pelo volume de uma esfera, na qual o diâmetro (D) corresponderia à medida do comprimento do VE medido pelo plano apical quatro câmaras partindo do centro do plano do anel mitral ao endocárdio do ápex do VE. O volume da esfera foi calculado através da fórmula  $4/3\pi(D/2)^3$ <sup>127</sup>. Outro índice de remodelamento ventricular utilizado foi o de conicidade (IC3d), dividindo-se o VDFVE3d pelo volume de um cone. O volume do cone foi calculado pela fórmula  $1/3\pi(D/3)^2h$ , onde D (distância do anel mitral medida no plano apical quatro câmaras) é a base do cone e “h” a altura (comprimento do VE entre o anel mitral e o endocárdio da ápex do VE, medida no plano apical quatro câmaras)<sup>128</sup>.

Todas as medidas e quantificações ecocardiográficas foram realizadas pela média de três medidas.

### **c. Ressonância Magnética Cardíaca**

Os exames de Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) foram realizados em aparelho com campo magnético principal de 1,5 T (*Signa CV/i, General Electric Medical Systems, Waukesha, MN, EUA*), equipado com sistema de gradientes com intensidade de 40 mT/m e taxa de ascensão (*slew rate*) de 150 T/m/s. Foi utilizada uma bobina de superfície, composta de quatro elementos, para exames cardíacos, comercialmente disponível. Para a monitorização e a sincronização eletrocardiográficas, foram acoplados quatro eletrodos na parede anterior do hemitórax esquerdo do paciente. Todos os exames foram obtidos com pausa expiratória, a fim de se minimizarem os artefatos decorrentes dos movimentos respiratórios.

Para a avaliação das áreas de fibrose miocárdicas, foi empregada a sequência específica de gradiente-eco rápido, com pulso preparatório de inversão-recuperação. As imagens foram adquiridas cerca de 10 a 20 minutos após a administração intravenosa de 0,2mmol/kg de contraste à base de gadolínio (ácido gadotérico, Dotaremâ, *Guerbet, Aulnay Sous Bois, França*), por meio de acesso venoso periférico, a cada dois batimentos cardíacos (intervalos RR), e o tempo de inversão foi meticulosamente ajustado, com o objetivo de anular o sinal do miocárdio normal. A avaliação quantitativa da massa infartada em volume foi obtida pela planimetria dos contornos de toda a extensão da área infartada. Multiplicando-se o volume da área infartada pela densidade do tecido miocárdico, definido como 1,05 g/ml ( $d = m/v$ ), calculou-se o valor em gramas da área do infarto (massa infartada do ventrículo esquerdo em gramas (MIVEg). Dividindo-se a MIVE pela MVE (obtida pelo método de Simpson), calculou-se a massa infartada do ventrículo esquerdo em valor percentual (MIVE%).

### **Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo**

A análise da função diastólica do VE foi realizada pela ECO2D utilizando-se as técnicas de Doppler pulsado e Doppler tecidual e por medidas de índice de volume do átrio esquerdo (iVAE).

### **a. Doppler pulsado**

Foram medidas as velocidades da onda E (enchimento rápido) e da onda A (contração atrial) do influxo mitral, com a amostra do Doppler pulsado no nível da borda dos folhetos da valva mitral, no plano apical 4 câmaras, sendo calculada a relação E/A. O tempo de desaceleração da velocidade da onda E (TD) foi medido como um intervalo entre o pico da onda E e a extrapolação da interseção da desaceleração do fluxo com a linha de base<sup>129</sup>. O tempo de duração da onda A (Am) foi medida com a amostra do Doppler pulsado no nível do anel mitral.

O fluxo das veias pulmonares foi obtido com a amostra do Doppler pulsado > 0,5 cm dentro da veia pulmonar superior direita, com filtros de baixa velocidade, utilizando-se o mapeamento de fluxo a cores para auxílio na localização. Foram medidas as velocidades da onda de fluxo sistólico (S), fluxo diastólico (D) e fluxo reverso (Ap). O tempo de duração do fluxo reverso pulmonar (AP dur) foi medido, sendo calculada a diferença entre AP dur e AM (Ap-Am dur)<sup>130</sup>.

### **b. Doppler tecidual**

O Doppler tecidual (DT) foi realizado nos cortes apical 4 e 2 câmaras, com o paciente no final da expiração, sendo obtidas amostras na inserção dos folhetos da valva mitral nas regiões septal, lateral, inferior e anterior do anel valvar, com a menor angulação possível entre o cursor do Doppler e o plano do anel (< 20°). Foram obtidas as medidas de velocidade da onda sistólica (s), onda diastólica precoce (e') e da onda diastólica tardia (a'), e calculada a relação E/e' em cada uma das quatro regiões. Dessa forma as ondas foram classificadas como: ss, e's, a's, E/e's quando obtidas na região septal do anel valvar mitral; sl, e'l, a'l, E/e'l quando obtidas na região lateral; sa, e'a, a'a, E/e'a quando obtidas na região anterior do anel; e si, e'i, a'i, E/e'i quando obtidas na região inferior do anel. Foram realizadas as médias entre as relações E/e's e E/e'l (E/e'sl) e as relações E/e' das quatro regiões no anel (E/e'4). Todas as medidas foram consideradas como a média de 3 batimentos consecutivos.

### **c. Volume do átrio esquerdo**

A medida do volume do átrio esquerdo foi realizada segundo orientações da *American Society of Echocardiography*<sup>131</sup>. O volume atrial esquerdo máximo (VAE) foi calculado pelo método de Simpson nos cortes apicais 4 e 2 câmaras, sendo indexado à superfície corpórea (iVAE). A planimetria do átrio esquerdo nos dois planos ortogonais foi realizada no final da sístole ventricular, imediatamente antes da abertura da valva mitral, no final da onda T do eletrocardiograma simultâneo, sendo excluídos a chegada das veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo.

## **2. Métodos Estatísticos**

As análises estatísticas foram realizadas usando-se SPSS para MAC versão 20.0.

### **a. Cálculo do tamanho da amostra**

Não existem estudos publicados na literatura avaliando o efeito da sinvastatina no remodelamento do ventrículo esquerdo utilizando os índices de esfericidade e conicidade medidos pelo ECO3D, durante a fase aguda do IAM. Partimos de uma base hipotética para um efeito de 20% de redução do índice de conicidade com um desvio padrão de 0,5, um alfa de 5% e beta de 80%. Com esse exercício chegamos à necessidade de 23 pacientes por grupo e decidimos realizar o presente estudo em caráter preliminar para a correta estimativa do tamanho amostral.

### **b. Comparação das características basais entre os grupos**

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão, para dados normalmente distribuídos, ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado ou teste de Fisher quando apropriado. As variáveis contínuas foram



comparadas através do test t de Student ou Mann-Whitney, de acordo com sua distribuição.

**c. Teste do efeito da estatina nas medidas de remodelamento ventricular, função diastólica e biomarcadores de colágeno entre os grupos**

A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar o efeito do tratamento com estatina sobre os índices de esfericidade e conicidade do VE, e medidas de função diastólica do VE. Pré-requisitos para os modelos ANCOVA (linearidade, normalidade da distribuição e igualdade de variância) foram verificados, utilizando-se histogramas, gráficos de probabilidade e de resíduos.

Como os valores de PICP e CITP não apresentaram distribuição paramétrica, os grupos foram então comparados utilizando-se o teste de Kruskal Wallis.

Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

**d. Variabilidade intra e interobservador**

A reprodutibilidade intraobservador para os índices de esfericidade e conicidade foi medida pela análise de 10 pacientes pelo mesmo observador, com intervalo de uma semana. A reprodutibilidade interobservador para os índices de esfericidade e conicidade foram medidas pela análise de 10 pacientes, selecionados aleatoriamente por um segundo observador cego e alheio aos resultados dos pacientes, no mesmo dia da realização das medidas pelo primeiro observador. Para a análise intraobservador, a correlação intraclasse (ICC) foi de 96,4% para o IE e 98,6% para o IC. Para a análise interobservador a ICC foi de 88,4% para o IE e 97% para o IC.

## IV.RESULTADOS

### 1.Características clínicas e dosagens laboratoriais basais

Foram incluídos 155 pacientes, 125 do sexo masculino (81%). A Tabela 2 mostra as características clínicas basais dos pacientes incluídos no estudo. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao sexo, idade, história de IAM prévio, hipertensão, tabagismo, atividade física e Diabetes Mellitus. A terapia de reperfusão foi realizada por angioplastia primária em 26 pacientes (17%), ou por infusão de tenecteplase em 105 pacientes (68%). Não houve diferença entre os grupos no uso de angioplastia primária (SS = 22% vs. S40 = 21% vs. S80=18%;  $p = 0,46$ ), beta-bloqueadores (SS = 54% vs. S40 = 52% vs S80 = 61% ;  $p = 0,44$ ), inibidores da enzima de conversão (SS = 62% vs. S40 = 64% vs S80 = 69% ;  $p = 0,46$ ), aspirina (SS = 98 vs. S40 = 100% vs S80 = 98%;  $p = 0,37$ ) (Tabela 2). Na admissão, também não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao pico de CKMB, hemoglobina glicada, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, marcadores inflamatórios e produtos da síntese e degradação do colágeno (Tabela 3).

Tabela 2 – Características clínicas basais

Variáveis	Sem estatina	Sinvastatina 40 mg/dia	Sinvastatina 80 mg/dia	p
N	52	52	51	
Sexo masculino, n(%)	43 (83)	45 (86)	44 (86)	0,52
Idade (anos)	58,7 ± 10	59,6 ± 9,5	58 ± 10	0,71
HAS, n(%)	29(56)	36(69)	35(69)	0,23
Tabagismo, n(%)	24(46)	18(35)	16(31)	0,29
Sedentarismo, n(%)	30(58)	33(64)	33(65)	0,67
Diabetes, n(%)	13(25)	11(21)	19(37)	0,22
Terapia de reperfusão n(%)	48(92)	46(88)	42(82)	0,59
História familiar DAC	29(56)	24(46)	27(53)	0,58
Beta-bloqueadores	28(54)	27(52)	31(61)	0,44
BRA	52(100)	52(100)	51(100)	0,54
IECA	32(62)	33(64)	35(69)	0,46
AAS	51(98)	52(100)	50(98)	0,37
Classificação Killip:				
1	49(95)	49(95)	55(93)	0,58
2	3(5)	3(5)	3(5)	0,48
3	0	3(5)	0	0,38

Tabela 3 – Dosagens laboratoriais basais

Dosagens	Sem estatina	Sinvastatina 40 mg/dia	Sinvastatina 80 mg/dia	p
N	52	52	51	
Glicemia, mg/dL	145,1±60,2	139,5±50,6	166,8±75	0,08
Pico de CKMB, mg/dL	214,4±217	258,9±265,7	207,6±353,7	0,61
LDL-colesterol basal, mg/dL	122,9±42	124±45	121,9±38,8	0,97
HDL-colesterol basal, mg/dL	37,5±8,4	37,1±12,4	34,8±8,7	0,36
Triglicérides basal, mg/dL	152,7±99,3	196,9±159,6	188,5±143,1	0,23
Hemoglobina glicada, %	6,4±1,7	6,2±1,7	7,1±2,5	0,08
PCR, mg/L	0,9 (0,83)	0,97 (0,83)	0,76(0,6)	0,49
TNF- $\alpha$ , pg/mL	10,3±3,4	11,8±6,2	10,9±6,6	0,99
IL-2, pg/mL	2,4±0,3	2,3±0,4	2,4±0,3	1,0
Iso-8, pg/mL	47,1±7,7	48,3±14,8	49,1±8,2	0,94
PICP, ng/mL	58,4 (27.9)	57,9 (16.5)	59,6 (17.6)	0,28
CITP, ng/mL	51,7 (17)	51,6 (12)	50 (15.5)	0,78

## 2.Efeito da sinvastatina na resposta inflamatória

A Tabela 4 mostra as alterações nas dosagens séricas diárias de PCR, medida nos pacientes, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar por IAM. Uma rápida elevação dos níveis de PCR foi observada nas primeiras 24 horas, seguida de uma elevação mais lenta, com pico entre o quarto e o quinto dias após o IAM. Após 24 horas, a separação das curvas de cinética de PCR se torna aparente entre os grupos. Na admissão, os níveis plasmáticos de PCR não diferem entre os grupos. Entretanto, no segundo dia de tratamento uma diferença estatisticamente

significativa foi encontrada entre os grupos e permanece significativa até o final do sétimo dia ( $p = 0,0001$ ).

No quinto dia após o IAM os níveis de TNF [SS =  $26,7 \pm 4,6$  pg/mL; S40 =  $16,7 \pm 8,1$ ; S80 =  $9,6 \pm 4,7$  pg/mL ;  $p = 0,001$ ], IL-2 [SS =  $19,9 \pm 3,9$  pg/mL; S40 =  $5,1 \pm 4,2$ ; S80 =  $2,9 \pm 2,1$  pg/mL;  $p = 0,001$ ] e iso-8 [SS =  $47,9 \pm 6,6$  pg/mL; S40 =  $32,3 \pm 6,4$  pg/mL; S80 =  $12,9 \pm 5,4$ ;  $p = 0,001$ ] foram significativamente menores no grupo tratado com sinvastatina 80mg (Tabela 5). No quinto dia após o IAM a redução do LDL-colesterol foi significativamente maior nos pacientes que receberam sinvastatina 80 mg/dia (SS:  $-21 \pm 32\%$ ; S40:  $-34 \pm 29\%$ ; S80:  $-40 \pm 31\%$   $p = 0,001$ ). Também houve diferença significativa na variação do HDL-colesterol (SS:  $-5 \pm 8\%$ ; S40:  $-3 \pm 6\%$ ; S80:  $-2 \pm 8\%$ ;  $p = 0,032$ ), e triglicérides (SS:  $9 \pm 92\%$ ; S40:  $-23 \pm 87\%$ , S80:  $-20 \pm 79$ ;  $p = 0,029$ ) entre os grupos.

No trigésimo dia após o IAM e após três semanas da troca do tratamento da fase aguda para sinvastatina 20mg/dia, não houve diferença na PCR plasmática [SS =  $0,6$  (0,2-3,9) mg/L; S40 =  $0,3$  (0,2-5,3) mg/L; S80 =  $0,3$  (0,1-2,6);  $p = 0,98$ ], entre os grupos (Tabelas 4). Da mesma maneira, não houve diferença significativa entre os grupos nos níveis de LDL-colesterol [SS =  $98 \pm 19$  mg/dL; S40 =  $96 \pm 21$  mg/dL; S80 =  $97 \pm 18$ ;  $p = 0,8$ ], HDL-colesterol [SS =  $46 \pm 16$  mg/dL; S40 =  $44 \pm 12$  mg/dL; S80 =  $37 \pm 17$ ;  $p = 0,35$ ] ou triglicérides [SS =  $117 \pm 27$  mg/dL; S40 =  $114 \pm 91$  mg/dL; S80 =  $118 \pm 55$ ;  $p = 0,52$ ].

Tabela 4 – Dosagens de PCR, durante os sete primeiros dias de internação hospitalar, e no 30° dia do IAM

**Primeira fase (7 dias)**

	<b>SS</b>	<b>S40</b>	<b>S80</b>	<b>p</b>
Admissão	0,6(0,2–1,0)	0,7(0,3–1,0)	0,6(0,2-1,6)	0,9
2° dia	12,6(10,4-15,2)	3,4(1,0-4,8)	1,2(0,6-1,5)	0,0001
3° dia	14,3(12,6-17,5)	3,7(0,8-5,1)	2,4(0,9-3,9)	0,0001
4° dia	16,1 (14,0-18,0)	4,2 (0,8-5,8)	1,6(0,6-2,4)	0,0001
5° dia	15,8 (14,6-17,0)	3,15 (0,5-6,0)	0,8(0,1-2,2)	0,0001
6° dia	12 (11,0-14,0)	2,4 (0,4-8,7)	0,4(0,1-1,2)	0,0001
7° dia	10,0 (9,0-11,0)	1,9 (0,2-6,3)	0,1(0,1-0,4)	0,0001

**Segunda fase (3 semanas)**

Sinvastatina	20 mg/dia	20 mg/dia	20 mg/dia	
30° dia	0,6 (0,2-3,9)	0,3 (0,2-5,3)	0,3 (0,1-2,6)	0,98

Tabela 5 – Dosagens de TNF, IL-2, iso-8, durante os cinco primeiros dias de

**Primeira fase (5 dias)**

	<b>SS</b>	<b>S40</b>	<b>S80</b>	<b>p</b>
TNF- $\alpha$ , pg/ml				
Admissão				
5° dia	10,3 $\pm$ 3,4	11,8 $\pm$ 6,2	10,9 $\pm$ 6,6	0,99
	26,7 $\pm$ 4,6	16,7 $\pm$ 8,1	9,6 $\pm$ 4,7	0,001
Isoprostano-8, pg/ml				
Admissão				
5° dia	47,1 $\pm$ 7,7	48,3 $\pm$ 14,8	48,1 $\pm$ 9,1	0,94
	47,9 $\pm$ 6,6	32,3 $\pm$ 6,4	12,9 $\pm$ 5,4	0,001
IL-2, pg/ml				
Admissão				
5° dia	2,4 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,3	1,0
	19,9 $\pm$ 3,9	5,1 $\pm$ 4,2	2,9 $\pm$ 2,1	0,001
internação hospitalar				

### 3.Efeito da sinvastatina nos produtos da dinâmica da matriz extracelular

Os valores de PICP na admissão foram semelhantes entre os grupos (SS =  $56,3 \pm 27,2$  ng/mL; S40 =  $50,1 \pm 10,6$  ng/mL; S80 =  $59,2 \pm 5,4$  ng/mL;  $p = 0,33$ ). No quinto dia de admissão houve elevação dos níveis de PICP em todos os grupos (SS =  $72,4 \pm 27,9$  ng/mL; S40 =  $61,2 \pm 12,6$  ng/mL; S80 =  $60,5 \pm 13,2$  ng/mL;  $p = 0,16$ ). Ao analisarmos a variação do PICP estimada pela subtração do valor no D5 pelo valor no D1 (Delta PICP), observamos um aumento mais pronunciado nos indivíduos do grupo SS ( $16,1 \pm 10,7$  ng/mL) quando comparado ao grupo S40 ( $11,2 \pm 11,5$  ng/mL) e em ambos quando comparados ao grupo S80 ( $1,3 \pm 13,1$  ng/dL;  $p = 0,007$ ). Essa análise permaneceu significativa após ajuste por idade, gênero e valor basal (D1) do PICP ( $p = 0,011$ ). Observamos uma redução da degradação do colágeno com o uso de sinvastatina, proporcional à dose utilizada, refletida pelos níveis de CITP entre o primeiro (SS =  $52,5 \pm 5,8$ ng/mL; S40 =  $51,3 \pm 6,3$ ng/mL;  $51,8 \pm 5,9$ ng/mL;  $p = 0,78$ ) e quinto dias de admissão (SS =  $38,9 \pm 9,7$ ng/mL; S40=  $22,6 \pm 8,0$ ng/mL; S80=  $13,3 \pm 6,2$  ng/ml;  $p=0,02$ ). A variação estimada pela subtração do valor no D5 pelo valor no D1 (Delta CITP) foi consistentemente aumentada de forma dose-dependente da sinvastatina (SS =  $-13,5 \pm 4,7$  ng/mL; S40 =  $-28,7 \pm 6,7$  ng/mL; S80 =  $-37,6 \pm 6,2$  ng/ml;  $p<0,0001$ ). Apesar da redução da síntese poder influenciar a redução da degradação em valores absolutos, não houve correlação entre os deltas PICP e CITP ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,199$ ). Na intenção de analisar conjuntamente as mudanças na síntese e degradação do colágeno, verificamos o módulo da razão entre os deltas PICP e CITP. Observamos uma redução associada ao uso da sinvastatina e ao aumento de sua dose na razão supracitada (SS =  $1,4 \pm 1,2$  ng/mL; S40 =  $0,4 \pm 0,5$  ng/mL; S80 =  $0,1 \pm 0,4$  ng/ml;  $p = 0,001$ ), sugerindo que no grupo SS houve predomínio da síntese (valor superior a 1) e nos demais predomínio da degradação.



#### 4.Efeito da sinvastatina no remodelamento ventricular esquerdo

##### a. Ecocardiograma bidimensional

No trigésimo dia após o IAM, foram observadas diferenças entre os grupos em relação às medidas ecocardiográficas bidimensionais de VED, VDFVE, VSFVE e função sistólica (FEVE). Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação às medidas de massa ventricular (IMVE e ER) (Tabela 6).

Tabela 6 - Comparação dos parâmetros ecocardiográficos bidimensionais entre os grupos

##### Trigésimo dia do IAM

	<b>SS</b>	<b>S40</b>	<b>S80</b>	<b>p</b>
VED, mm	55,1 ± 8,6	52,6 ± 5,1	51 ± 6,4	0,01
VES, mm	33 ± 1,1	30 ± 6,5	29,1 ± 7,1	0,06
SD, mm	9,5 ± 1,6	9,7 ± 1,6	9,6 ± 1,6	0,85
PPD, mm	9,3 ± 1,6	9,1 ± 1,7	9,1 ± 1,3	0,74
VDFVE, ml	121,6 ± 39,6	105,1 ± 24,2	94,7 ± 28,8	< 0,0001
VSFVE, ml	66 ± 35,1	48,8 ± 17,6	46 ± 26,3	< 0,0001
FEVE, %	49,4 ± 12,1	54,6 ± 9,9	56,3 ± 10,6	0,005
IMVE, mg/m <sup>2</sup>	109,3 ± 29,2	103,4 ± 27,6	98,2 ± 25,7	0,125
ER	0,35 ± 0,09	0,35 ± 0,07	0,36 ± 0,08	0,475

##### b. Ecocardiograma tridimensional

No trigésimo dia após o IAM, os volumes ventriculares ao ecocardiograma tridimensional foram menores no grupo S80 em comparação aos grupos SS e S40.

Os pacientes tratados com 80mg de sinvastatina apresentaram uma tendência a maior FEVE (Tabela 7). Como visto na Figura 2, em análises ajustadas para idade e gênero, o índice de esfericidade foi menor nos pacientes tratados com 80 mg/dia do que nos pacientes que receberam 40mg/dia de sinvastatina ou que não receberam ( $0,24 \pm 0,05$  vs  $0,28 \pm 0,08$  vs  $0,32 \pm 0,07$   $p < 0,0001$ ). O mesmo foi observado para os valores de índice de conicidade ( $4,24 \pm 0,81$  vs  $4,42 \pm 1,08$  vs  $5,78 \pm 1,83$ ,  $p < 0,0001$ ) (Figura 3).

Tabela 7 - Comparação dos parâmetros ecocardiográficos tridimensionais entre os grupos

#### Trigésimo dia do IAM

	SS	S40	S80	<i>p</i>
VDFVE3d, ml	101,5 ± 28,1	84,2 ± 19,7	72,1 ± 16,9	< 0,0001
VSFVE3d, ml	46,2 ± 19,5	37 ± 12,7	31,1 ± 13	< 0,0001
FEVE3d, %	50,7 ± 12,9	55,7 ± 11,8	55,3 ± 11,8	0,055
SV3d, ml	49,1 ± 12,5	46,1 ± 15,1	43,3 ± 13,3	0,098

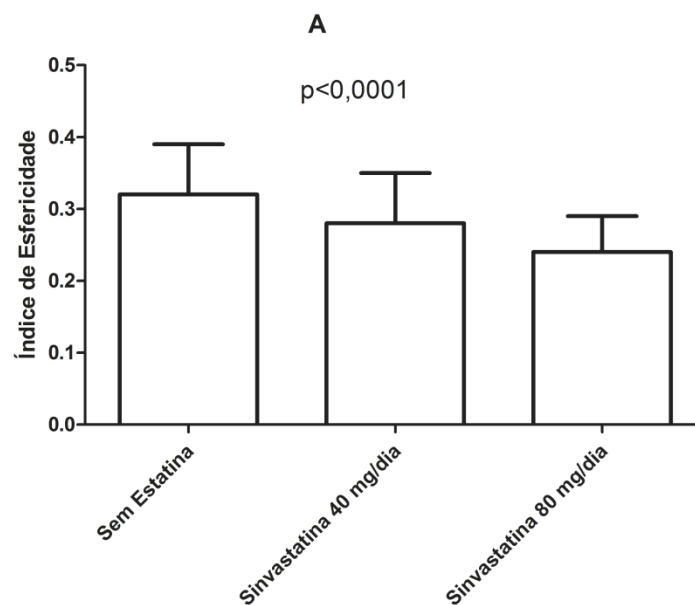


Figura 2 – Comparação do índice de esfericidade ao ECO3D entre os grupos, ajustado para gênero e idade

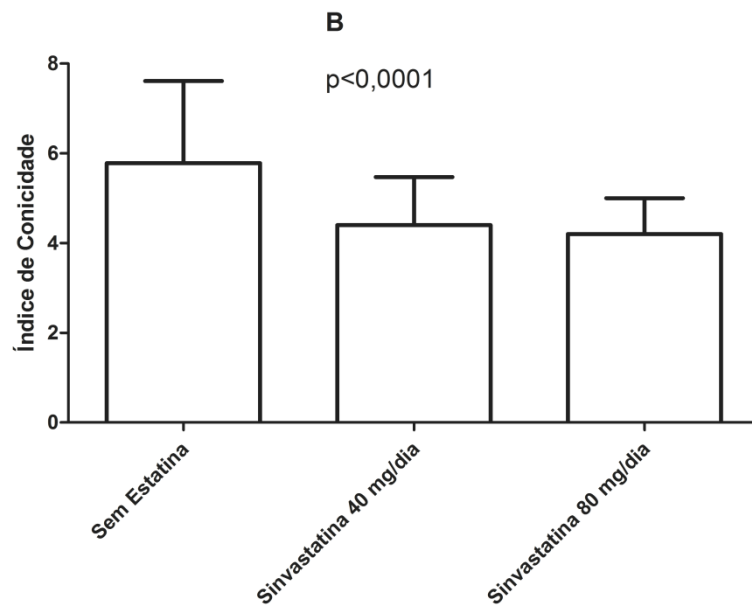


Figura 3 – Comparação do índice de conicidade ao ECO3D entre os grupos, ajustado para gênero e idade

### c. Ressonância Magnética

No subgrupo de 84 pacientes que realizaram a RM cardíaca no trigésimo dia do IAM, 27 não foram tratados com estatina, 35 receberam 40 mg/dia e 22 receberam 80 mg/dia de sinvastatina. Não foram observadas diferenças em relação à extensão da área infartada do VE. Tanto as medidas em massa infartada expressa em gramas, quanto em percentual da área infartada em relação ao VE (SS = 11 (17) g vs S40 = 13 (18) g vs S80 = 12 (17,5) g,  $p = 0,68$ ; SS = 14 (10)% vs S40 = 15,1 (11)%, vs S80 = 13,2 (7)%,  $p = 0,71$  respectivamente).

Nesse subgrupo, a comparação dos índices de esfericidade e de conicidade foram adicionalmente ajustadas para a massa infartada do VE, medida pela RM cardíaca. Em consistência com os achados na inteira coorte, o IE foi menor nos pacientes tratados com 80 mg/dia do que nos pacientes que receberam 40mg/dia de sinvastatina ou não receberam ( $0,23 \pm 0,03$  vs  $0,26 \pm 0,05$  vs  $0,29 \pm 0,07$   $p = 0,035$ ).

O mesmo foi observado para os valores de índice de conicidade ( $4,16 \pm 0,91$  vs  $4,34 \pm 0,9$  vs  $4,99 \pm 1,4$ ,  $p = 0,04$ ).

## **5.Efeito da sinvastatina na função diastólica do ventrículo esquerdo**

### **a. Volume atrial esquerdo**

No trigésimo dia após IAM as medidas de volume atrial esquerdo e índice de volume atrial esquerdo foram diferentes entre os grupos (SS =  $52,4 \pm 23,3$ ml vs S40 =  $50,4 \pm 15,8$ ml vs S80 =  $42,4 \pm 11,3$ ml,  $p = 0,009$ ; (SS =  $29,4 \pm 12,9$ ml/m<sup>2</sup> vs S40 =  $28,7 \pm 11$ ml/m<sup>2</sup> vs S80 =  $23,6 \pm 6,7$ ml/m<sup>2</sup>,  $p = 0,011$ , respectivamente). O efeito da sinvastatina no iVAE permanece significativo após ajustes para idade e gênero ( $p = 0,01$ ,  $R = 0,054$ ).

### **b. Doppler pulsado do fluxo transmitral e fluxo de veias pulmonares**

As variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo adquiridas pelo Doppler pulsado do anel mitral e pelo fluxo de veias pulmonares estão demonstradas na Tabela 8. Todos os parâmetros foram semelhantes, com exceção da Ap-Am dur, em análises ajustadas para idade e gênero.

Tabela 8 - Comparação dos parâmetros de função diastólica do VE entre os grupos medidos pelo Doppler pulsado

**Trigésimo dia do IAM**

	<b>SS</b>	<b>S40</b>	<b>S80</b>	<b>p</b>
TD, ms	232,1 ± 71	231 ± 61	232,4 ± 67	0,47
E, cm/s	75,8 ± 24,7	71,6 ± 26,7	70,4 ± 19,8	0,06
A, cm/s	66 ± 25,2	63,9 ± 23,1	68,7 ± 23,3	0,34
E/A	1,16 ± 0,45	1,16 ± 0,43	1,11 ± 0,35	0,74
Am, ms	126,5 ± 15	130,5 ± 17,3	127,7 ± 15,9	0,45
Sp, cm/s	54,7 ± 12,5	53,6 ± 10,1	55,7 ± 10,2	0,65
Dp, cm/s	45,8 ± 19,4	44,1 ± 15,9	42,7 ± 13,4	0,64
Sp/Dp	0,65 ± 0,48	0,74 ± 0,49	0,84 ± 0,42	0,29
Ap, cm/s	34,9 ± 13	29,4 ± 10,4	32,9 ± 10,6	0,06
Ap dur, ms	107 ± 37	116 ± 36	113 ± 42	0,52
Ap-Am dur, ms	-0,4 (-8 _ 7)	-11,8 (-20 _ -4)	-12,4 (-20 _ -4)	0,038

**c. Doppler tecidual do anel mitral**

Conforme visto na Tabela 9, as medidas de e'sep, e'lat, e'sep/lat, e'4anéis e E/e' das quatro regiões anel mitral foram proporcionalmente maiores conforme a dose de sinvastatina, em análise ajustada para idade e gênero. No subgrupo de pacientes que realizaram a RM cardíaca, o ajuste adicional para a massa infartada não alterou os resultados.

Tabela 9 - Comparação dos parâmetros de função diastólica do VE entre os grupos medidos pela Doppler tecidual

**Trigésimo dia do IAM**

	<b>SS</b>	<b>S40</b>	<b>S80</b>	<b>p</b>
e'sep, cm/s	5,8 ± 1,8	5,9 ± 1,8	6,7 ± 1,8	< 0,001
e'lat, cm/s	7,9 ± 2,9	8,2 ± 2,5	9,2 ± 2,8	< 0,001
e'ant, cm/s	7,9 ± 3,3	7,8 ± 2,4	8,9 ± 2,8	< 0,001
e'inf, cm/s	6,4 ± 2,1	6,5 ± 1,9	7,3 ± 2,1	< 0,001
e'sep/lat, cm/s	6,9 ± 2,2	7,1 ± 1,9	7,9 ± 2,1	< 0,001
e'4anéis, cm/s	7,1 ± 2,2	7,1 ± 1,9	8,0 ± 2,1	< 0,001
E/e'sep	13,7 ± 6,4	13,7 ± 7,9	11,3 ± 3,9	< 0,001
E/e'lat	10,5 ± 5,0	9,8 ± 5,6	8,5 ± 3,6	< 0,001
E/e'sep/lat	11,7 ± 5,2	11,3 ± 6,3	9,5 ± 3,3	< 0,001
E/e'4anés	11,4 ± 5,3	11,1 ± 6,0	9,4 ± 3,6	< 0,001

## VI.DISSCUSSÃO

O presente estudo confirma o efeito anti-inflamatório dose-dependente da estatina na fase aguda do IAM, e, em primeira mão, demonstra que o uso de estatina nos cinco primeiros dias do IAM está associado a: (1) menor síntese e degradação do colágeno; (2) menor remodelamento ventricular esquerdo; e (3) melhor funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, no seguimento de trinta dias após o IAM.

### **Efeito da estatina na resposta inflamatória e produtos da síntese e degradação do colágeno após o IAM**

Na população estudada, observamos uma redução acentuada e dose-dependente da atividade inflamatória com a terapia com sinvastatina iniciada na admissão. Nos indivíduos não tratados com estatinas, houve uma rápida elevação dos níveis de PCR atingindo cerca de 80% do nível máximo ainda nas primeiras 24 horas, seguida de uma elevação mais lenta, com pico entre o quarto e quinto dia após o IAM. Naqueles tratados com estatina, observamos ainda nas 24 horas a separação das curvas de PCR nos primeiros dias após o IAM.

Evidências do efeito anti-inflamatório das estatinas já haviam sido descritas em pacientes em prevenção primária e secundária e após tratamentos prolongados<sup>122, 132</sup>. Mais recentemente, ainda em indivíduos com doença estável, Ridker e col.<sup>133</sup> observaram redução de PCR após oito semanas de terapia com cerivastatina e Albert e col.<sup>134</sup>, após doze semanas com pravastatina. Plenge e col.<sup>135</sup>, em pacientes hiperlipêmicos, demonstraram redução dos níveis séricos de PCR com apenas duas semanas de uso de sinvastatina, confirmando um efeito anti-inflamatório precoce. Em pacientes com SCA, Correia LC e col.<sup>136</sup> mostraram pioneiramente, em indivíduos com angina instável ou infarto sem supradesnível do segmento ST, que a atorvastatina, em altas doses, poderia exercer um efeito anti-

inflamatório, com redução significativa da PCR em cinco dias de tratamento. O estudo MIRACL<sup>137</sup> confirmou esse achado, avaliando, no entanto, o efeito da utilização de atorvastatina por quatro meses. Recentemente, Quinaglia e Silva e col.<sup>138</sup> estenderam o achado de Correia e col.<sup>136</sup> para pacientes com IAMCSSST e portanto com um estímulo pró-inflamatório mais intenso. A atividade inflamatória estimada pela PCR foi significativamente reduzida em cinco dias de tratamento também nos indivíduos com IAMCSSST. Consistentemente, nosso estudo confirma a redução da PCR de forma dose-dependente, na fase aguda do IAM. Os mesmos achados foram observados utilizando outros marcadores inflamatórios como TNF e IL-2.

O TNF é uma citocina pró-inflamatória com secreção aumentada na fase aguda do IAM e que tem importante implicação na disfunção miocárdica e remodelamento ventricular<sup>12</sup>. No estudo Cholesterol And Recurrent Events (CARE)<sup>139</sup>, em pacientes com IAM recente, os que evoluíram com IAM recorrente ou morte cardíaca tinham maiores níveis de TNF na admissão. Da mesma forma, os níveis de PCR após o IAM foram relacionados a uma maior incidência de ruptura cardíaca, formação de aneurisma ventricular esquerdo e morte cardíaca após um ano do evento<sup>11</sup>. Recentemente, Orn e col.<sup>14</sup> mostraram a existência de associação entre PCR e índices de extensão do IAM e do remodelamento ventricular precoce.

Após o IAM, a integridade da MEC é fundamental para a manutenção estrutural da arquitetura miocárdica. O desequilíbrio do processo de síntese e a degradação dos componentes da MEC resulta em alterações da geometria ventricular, sendo associados à disfunção ventricular. A resposta inflamatória que se segue ao IAM ativa proteases responsáveis pela degradação da MEC<sup>29, 31</sup>. Na fase de recuperação há acúmulo de miofibroblastos e produção de grande quantidade de proteínas da matriz<sup>22</sup>. Essa matriz, rica em colágeno, torna-se a cicatriz que suporta a área infartada.

Nosso estudo demonstra, de forma consistente, uma redução dos níveis de CITP com o uso da sinvastatina nos cinco primeiros dias após o IAM. O CITP é um marcador de degradação do colágeno tipo 1 e pode estar relacionado a um menor remodelamento ventricular no seguimento após o IAM. Além disso, observamos uma redução discreta mas significativa com o tratamento com sinvastatina nas dosagens



séricas de PICP, um marcador da síntese do colágeno tipo 1. Mais interessantemente, quando analisamos a razão entre a síntese e a degradação do colágeno, observamos uma tendência a aumento da síntese nos pacientes não tratados e aumento dose-dependente da degradação naqueles tratados com sinvastatina.

Vários estudos avaliaram os níveis plasmáticos das metaloproteinases e seus inibidores na fase aguda da SCA<sup>140-145</sup>. Inoue e col.<sup>142</sup> reportaram elevados níveis de MMP-1 logo nas primeiras 48 horas após o IAM, em medidas no seio coronário e aorta, demonstrando uma liberação aumentada de MMP-1 pelo miocárdio. Outros estudos encontraram diversas alterações nos níveis plasmáticos de MMP-2 após o IAM<sup>143, 144</sup>, porém a uniformidade no tempo de ocorrência dessas alterações ainda não foi completamente estabelecida. Em relação a MMP9, parece haver concordância na detecção de altos níveis plasmáticos nos dias imediatamente subsequentes ao IAM<sup>141, 143, 144</sup>. Por exemplo, Squire e col.<sup>145</sup> demonstraram que os níveis de MMP-9 têm elevação em mais do que o dobro de seus valores entre o segundo e o quarto dias após o IAM. Apesar dessas evidências, a natureza indireta da estimativa de degradação do colágeno, pelas dosagens destas enzimas, está sujeita a efeitos da sua cinética de liberação do tecido muscular infartado, e do desafio em estimar o produto final no “turnover do colágeno”, a partir de dosagens das metaloproteinases e seus inibidores.

O desenvolvimento farmacológico de compostos inibidores das MMPs de amplo espectro ocorreu para tratamento de doenças do tecido conjuntivo e câncer gastrointestinal<sup>146</sup>. Subsequentemente surgiram compostos específicos para as MMPs relacionadas às doenças cardiovasculares, testados inicialmente em estudos em modelos animais. Mukherjee R. e col.<sup>147</sup> mostraram, em modelo de IAM em porcos, uma redução do VDFVE e da expansão da área infartada com o uso de vários compostos inibidores de MMPs. Nesse estudo foi observada uma normalização de tipos específicos de MMPs na região do IAM, havendo concomitante elevação dos níveis de TIMP1. Em contraste, outros estudos demonstraram dilatação ventricular em modelos de isquemia em cães e porcos, com a redução da atividade das MMPs indiretamente através de bloqueadores da angiotensina II e antagonista da endotelina<sup>148, 149</sup>.

O desenvolvimento de efeitos colaterais inibiu o avanço desses estudos em humanos<sup>146</sup>, estimulando a busca para bloqueadores específicos da ação das MMPs. O uso de inibidores específicos das MMPs 1 e 7, no modelo de cães com cardiomiopatia isquêmica, foi associado à redução do remodelamento ventricular esquerdo<sup>150</sup>. Porém, no estudo clínico PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling), que utilizou o inibidor seletivo da MMP após 48 horas da instalação do IAM, não houve redução significativa da dilatação do VE, comparando-se ao grupo tratado por 90 dias ao grupo placebo. Os autores discutem uma provável utilização de subdoses do inibidor, ou, ainda, uma janela inadequada do início do tratamento<sup>151</sup>.

O estudo EPHEMUS demonstrou que o bloqueio seletivo da aldosterona com eplerenona, em pacientes com disfunção ventricular pós infarto, reduziu a mortalidade em 15% no seguimento de um ano, com redução significativa das mortes cardiovasculares, da morte súbita e da hospitalização por IC<sup>125</sup>. Um subestudo do EPHEMUS descreveu uma série complexa de alterações de biomarcadores de colágeno em curto e longo prazo nesse grupo de pacientes<sup>126</sup>, sugerindo uma participação ativa desses biomarcadores no remodelamento da MEC e consequente disfunção ventricular após o IAM. Nesse estudo, altos níveis de PICP, foram associados à maior taxa de eventos, e a eplerenona reduziu significativamente os níveis dos PICP e PIIICP.

Já foi demonstrado em vários modelos animais, o efeito das estatinas nos produtos de síntese e degradação do colágeno da MEC<sup>96, 112</sup>. Ichihara S e col.<sup>96</sup> trataram ratos hipertensos com pravastatina resultando em melhora dos parâmetros de função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo e melhora da sobrevida, sugerindo que esses efeitos da pravastatina podem ter resultado da redução concomitante da atividade da MMP-2, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 no miocárdio ventricular. Martin J e col.<sup>112</sup>, em modelo de IAM em ratos, demonstraram que a adição de atorvastatina nos fibroblastos cardíacos de ratos estimulados com TGF beta1 ou angiotensina 2 reduziu a síntese de colágeno, quando comparado com o estimulante isolado. Foram detectados achados semelhantes em cultura de fibroblastos cardíacos humanos. Esta ação antifibrótica da atorvastatina poderia contribuir para seu efeito anti-remodelamento. Em nosso grupo de pesquisa, também estudamos o efeito do tratamento com atorvastatina em modelo

experimental de IAM com reperfusão em ratos. Observamos que, apesar da massa infartada não diferir, houve uma redução significativa da fibrose no miocárdio remoto à área infartada nos animais tratados com estatina (dados em submissão à publicação)<sup>152</sup>. Tomando em conjunto esses achados com o atual estudo clínico, inferimos que o menor remodelamento e a disfunção diastólica resultam de um menor estímulo pró-fibrótico no miocárdio não infartado, o que pode resultar de um menor estímulo oxidativo-inflamatório, conforme estimado pelos marcadores TNF- $\alpha$ , PCR e isoprostana.

Alguns estudos em humanos encontraram efeitos semelhantes das estatinas nos níveis plasmáticos de metaloproteinases e seus inibidores. Tziakas e col.<sup>97</sup> estudaram o efeito da administração de atorvastatina em pacientes com SCA, reduzindo os níveis séricos de MMPs e seus inibidores tissulares. Após a angioplastia nos primeiras horas do IAM, o uso de pravastatina suprimiu o aumento de MMP2 e TIMP2, no seguimento de um dia, trinta dias e seis meses. Nesse estudo também foram observados menores diâmetros ventriculares no grupo tratado com pravastatina<sup>153</sup>.

### **Efeito da estatina no remodelamento ventricular após o IAM**

Nos primeiros minutos após o IAM, ocorre intensa síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ 1. Essa liberação aguda de citocinas regula a sobrevivência e apoptose dos miócitos na zona infartada, e seu efeito inotrópico negativo pode representar uma resposta adaptativa para delimitar a lesão e reduzir a demanda miocárdica de energia. O aumento da regulação das citocinas pró-inflamatórias pode se estender para áreas não infartadas e ativar uma segunda fase de produção de citocinas responsáveis por fibrose intersticial e deposição de colágeno no miocárdio não-infartado, levando à disfunção ventricular<sup>26</sup>. Assim, a deposição de colágeno na MEC, pode levar à disfunção miocárdica pelo aumento da área infartada e por ação direta no miocárdio não infartado. A borda da região infartada está envolvida na degradação da MEC, e este fato facilita o processo de expansão principalmente nas fases tardias após o IAM.

Nas áreas remotas ao IAM também ocorre um aumento do depósito da MEC entre os miócitos viáveis hipertrofiados e os fascículos, afetando a geometria e função global do ventrículo esquerdo<sup>16, 75</sup>.

No presente estudo houve, de forma muito consistente, um menor remodelamento ventricular com o uso precoce da sinvastatina na fase aguda do IAM. Esse achado foi encontrado tanto em medidas de volumes ventriculares ao ecocardiograma bidimensional como, pela primeira vez, ao ecocardiograma tridimensional. Além dos volumes ventriculares, observamos uma acentuada redução dos índices de esfericidade e conicidade ao eco3D com o uso da sinvastatina na fase aguda do IAM.

Sabe-se que a magnitude do remodelamento se relaciona diretamente com a área infartada. Os grandes infartos provocam maiores dilatações ventriculares e maior estresse sistó-diastólico do que os infartos menores, no seguimento de um mês<sup>154</sup>. Porém, no subgrupo que realizou RM cardíaca podemos realizar a análise ajustada pela massa infartada e os resultados permaneceram significantes. Pode-se inferir, em nosso estudo, que o uso precoce de sinvastatina, nas primeiras horas do IAM, reduz a atividade inflamatória e a degradação do colágeno na área infartada, com maior estabilização da MEC e conseqüentemente, menor remodelamento ventricular esquerdo.

Na dilatação pós-infarto progressiva, o aumento do índice de volume sistólico final do ventrículo esquerdo (iVSFVE) e a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) são preditores independentes de morbidade e mortalidade pós-infarto<sup>155-157</sup>. White e col.<sup>155</sup> encontraram uma pior curva de sobrevida nos pacientes com maiores volumes ventriculares, sendo o volume sistólico final o mais forte preditor de morte no seguimento médio de 78 meses em 605 pacientes. Portanto, o efeito que observamos com a sinvastatina podem potencialmente contribuir para um melhor prognóstico em longo prazo. O tamanho amostral que arrolamos não está adequado a verificar essa hipótese e novos estudos deverão ser realizados para confirmação dessa possibilidade.

Em pacientes com IC não isquêmica, Sola e col.<sup>158</sup> demonstraram em estudo prospectivo aleatorizado com 108 pacientes, a redução do DDFVE nos pacientes que receberam atorvastatina quando comparados ao grupo placebo, que apresentou

aumento no DDFVE no seguimento de 12 meses. Também em pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica, Node K. E col.<sup>159</sup> demonstraram uma redução do VSFVE em 51 pacientes tratados com sinvastatina por 14 semanas. Em contraste, o estudo UNIVERSE (Rosuvastatin Impact on Ventricular Remodelling Lipids and Cytokines) não demonstrou diferenças na FEVE nos pacientes que receberam rosuvastatina quando comparados ao grupo que recebeu placebo<sup>160</sup>. Algumas potenciais explicações para essa discrepância poderiam ser: a inclusão de pacientes isquêmicos e não isquêmicos, a terapêutica prévia utilizada para IC, a curta duração do estudo, o pequeno número de pacientes e o fato de ter ocorrido melhora na FEVE também no grupo placebo<sup>160</sup>.

Na fase aguda do IAM, poucos estudos mostraram efeito benéfico da estatina no remodelamento ventricular. No modelo animal de IAM, tanto a cerivastatina como a fluvastatina melhoraram a função cardíaca e sobrevida, como atenuaram o remodelamento ventricular esquerdo<sup>161, 162</sup>. Recentemente Tang e col.<sup>163</sup> estudaram, no modelo de infarto em ratos, o efeito da atorvastatina na estrutura e função cardíacas. Eles demonstraram no grupo de ratos tratados com 10mg de atorvastatina oral antes e após o IAM, uma redução dos volumes ventriculares ao ECO2D e melhora da FEVE. Como, morfometricamente, a espessura da parede infartada foi maior no grupo tratado, os autores sugerem que o efeito da atorvastatina, durante o período peri-infarto, na melhora da função sistólica e atenuação do remodelamento ventricular, independente da extensão do infarto, se deva à redução de fibrose e apoptose miocárdica observada. Esses dados são condizentes com os achados do presente estudo, onde mostramos que a atenuação do remodelamento ventricular é independente da extensão do infarto. Nesse contexto, talvez o efeito benéfico encontrado esteja relacionado à ação da estatina na área remota ao IAM.

De fato, o mecanismo preciso pelo qual a estatina atenua o remodelamento ventricular não é claro. Hipoteticamente a redução da deposição de colágeno e da apoptose no miocárdio resulte em menor fibrose, preservando os elementos contráteis e atenuando a disfunção ventricular.

## Efeito da estatina na função diastólica após o IAM

Os índices Dopplerecardiográficos de função diastólica do ventrículo esquerdo têm se mostrado preditores de eventos cardiovasculares em um amplo espectro de estudos, desde investigações com indivíduos saudáveis até as realizadas com pacientes em estágios avançados de IC<sup>164-171</sup>. Na mesma linha de pesquisa, novos estudos têm demonstrado a importância da integridade da função diastólica na evolução após o IAM. Oh e col.<sup>79</sup> caracterizaram o enchimento diastólico ventricular esquerdo pelo Doppler pulsado do fluxo transmitral (DPmitral) em 62 pacientes com IAM. Esses autores demonstraram que o tempo de desaceleração da onda E (TD) < 140ms e a relação (E/A) entre as ondas de enchimento rápido (E) e contração atrial (A) com padrão de enchimento restritivo se correlacionaram com maior evolução para IC. O padrão diastólico de enchimento restritivo é especificamente demonstrado como um forte preditor independente de dilatação ventricular tardia e mortalidade cardíaca nos pacientes infartados<sup>172</sup>. Portanto, as variáveis de enchimento diastólico podem complementar as variáveis de função sistólica na identificação de pacientes com disfunção ventricular após o IAM. O TD < 140ms também foi considerado um índice ecocardiográfico com importante valor prognóstico em vários estudos<sup>80, 172, 173</sup>.

Devido à interferência de diversos fatores no fluxo transmitral, como por exemplo, a pressão atrial esquerda, pré e pós-cargas e a frequência cardíaca (FC), o Doppler tecidual (DT) tem tido papel de destaque na avaliação da função diastólica. Hills e col.<sup>81</sup> estudaram a estimativa não invasiva da pressão de enchimento ventricular esquerdo medida pela relação entre a onda E e a onda e' (onda diastólica inicial ao DT) em 250 pacientes com IAM, reportando que a razão E/e' > 15 apresentou papel prognóstico em relação à mortalidade por todas as causas, com um valor incremental sobre a idade e FEVE.

Outra variável ecocardiográfica de medida de disfunção diastólica, que está sendo relacionada ao prognóstico clínico após o IAM, é o volume atrial esquerdo (VAE). Beinart e col.<sup>174</sup> estudaram prospectivamente 395 pacientes após o primeiro IAM e encontraram que o aumento do VAE, determinado nas primeiras 48 horas do evento, foi um preditor independente de mortalidade em cinco anos de seguimento.

Ou seja, a disfunção diastólica, em seus diferentes espectros, quando associada ao quadro evolutivo após o IAM influencia acentuadamente seu prognóstico clínico. A preservação da função diastólica é, sem dúvida, tão importante quanto a atenuação do remodelamento ventricular após o IAM, e estão mecanicisticamente implicados.

No nosso estudo, observamos uma maior diferença na medida de AP-Am dur. Isto é, no grupo tratado com 80mg de sinvastatina na fase aguda do IAM, apresentou um maior tempo de duração da onda A do fluxo mitral, em comparação com a onda A do fluxo da veia pulmonar. A duração da onda AP aumenta com o aumento da pressão diastólica final do VE, assim como a diferença entre o tempo de duração da onda AP e da onda AM<sup>175-177</sup>. Essa medida é particularmente útil por ser a única indicação, independente da idade e do aumento da pressão de enchimento final do VE<sup>178</sup>. Esse aumento isolado da pressão diastólica final do VE é a primeira anormalidade encontrada na presença de disfunção diastólica. Em nosso estudo, apesar dos baixos valores médios dessa medida, a diferença estatisticamente significativa pode sugerir uma menor pressão diastólica final do VE nos pacientes tratados com maiores doses de sinvastatina.

Em nosso estudo observamos diferenças significantes entre os grupos nas medidas de e' septal, lateral, septo-lateral e na média das quatro regiões do anel mitral. As medidas das relações E/e' foram, de forma significativa, menores nos grupos tratados com estatina. Sabe-se que as velocidades do anel mitral podem ser usadas para traçar inferências sobre o relaxamento do VE. Porém, quando analisadas em conjunto com a velocidade da onda E do fluxo mitral (relação E/e'), esta relação pode ser usada para prever as pressões de enchimento ventricular esquerdo<sup>179-182</sup>.

Em nosso estudo, em relação às medidas ecoDopplercardiográficas que refletem maiores pressão de enchimento do VE e pressão atrial esquerda, encontramos indubitavelmente, um efeito consistente da sinvastatina. Observamos redução das dimensões do AE, expressa tanto nas medidas de diâmetros, como volumes atriais ao ECO2D e ao ECO3D, e menores relação E/e' nos pacientes tratados com estatina nos primeiros sete dias do IAM.

O mecanismo através do qual a estatina poderia atenuar a disfunção diastólica ainda não foi elucidado. Bauersachs J e col.<sup>161</sup>, observaram uma redução da expressão do colágeno 1 no VE, com cerivastatina, em ratos com insuficiência cardíaca após IAM, relatando melhora das funções sistólica e diastólica subsequentes. Em estudo experimental recente, Tang e col.<sup>163</sup> mostraram que os ratos infartados tratados com atorvastatina exibiram uma maior elastância no final da sístole e menor pressão diastólica final do VE. Como morfometricamente a parede infartada foi mais espessa nos ratos tratados, os autores sugerem que o efeito da atorvastatina é independente do tamanho do infarto e deve-se em parte à redução da fibrose miocárdica observada. Outros estudos demonstraram a redução da fibrose com o uso da atorvastatina em modelo animal de cardiomiopatia diabética<sup>183</sup> e em ratos hipertensos<sup>184, 185</sup>. De forma semelhante, no estudo experimental de nosso grupo em fase de publicação, foi demonstrada uma redução da fibrose na região infartada em ratos tratados com atorvastatina<sup>152</sup>.

A rigidez passiva é a propriedade viscoelástica que retorna o miocárdio ao seu estado de repouso<sup>186</sup>. Um aumento na rigidez passiva pode ser causado por alterações na MEC, nos cardiomiócitos ou em ambos<sup>187</sup>. Em pacientes hipertensos, já foram detectadas evidências de aumento da síntese e degradação do colágeno em associação com a disfunção diastólica<sup>188</sup>. Em estudo recente em pacientes hipertensos tratados com enalapril, foi demonstrada a melhora de parâmetros de difusão diastólica com o uso de 80mg de sinvastatina por 20 semanas, através da elevação da relação E/A e da redução do volume atrial esquerdo<sup>189</sup>.

Na fase aguda do IAM, nosso estudo é o primeiro na literatura a demonstrar a melhora da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo após o uso de estatina.



## **VI.LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O presente estudo possui limitações que precisam ser consideradas para sua adequada interpretação. Pela instabilidade natural à manifestação IAM, não foi possível a realização das medidas ecocardiográficas nas primeiras 24 horas no evento coronariano e assim poder verificar suas modificações. Nessa fase do IAM, a instabilidade da doença coronariana e o grande risco de complicações como arritmias, parada cardiorespiratória e instabilidade hemodinâmica, inviabilizam o retardo da terapia para a realização de exames fora do leito de atendimento ao paciente crítico.

Com exceção da dose de sinvastatina, todos os demais tratamentos e procedimentos foram decididos pela equipe de cardiologia do hospital sem interferência dos investigadores. Não observamos diferenças estatisticamente significantes entre as terapias instituídas. No entanto, ainda assim, pelo tamanho amostral adequado exclusivamente à proposta translacional deste estudo, não podemos descartar influências de variáveis não medidas, não mensuráveis ou não conhecidas, relacionadas ou não à atitude médica assistencial, que possam ter influenciado nossos achados.

## **VII.CONCLUSÕES**

O presente estudo demonstra que o tratamento com sinvastatina iniciado nas primeiras 24 horas do início do IAMCSSST atenua o remodelamento ventricular esquerdo, atenua a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e reduz a produção e degradação do colágeno tipo I, predominantemente relacionado ao miocárdio.

## VIII.REFERÊNCIAS

1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.
2. WHO TWHR. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization. 2002.
3. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol*. 2010 Feb;35(2):72-115.
4. A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies. New York, NY, USA: Trustees of Columbia University. 2004.
5. Pashos CL, Newhouse JP, McNeil BJ. Temporal Changes in the Care and Outcomes of Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction, 1987 Through 1990. *JAMA*. 1993;270(15):1832-6.
6. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Barbash G, Mandelzweig L, Reicher-Reiss H, et al. Improved Outcome of Elderly Patients ( $\geq$ 75 Years of Age) With Acute Myocardial Infarction From 1981-1983 to 1992-1994 in Israel. 1997.
7. Tu JV, Naylor CD, Austin P. Temporal changes in the outcomes of acute myocardial infarction in Ontario, 1992-1996. *CMAJ*. 1999;161:1257-61.
8. Pilote L, Lavoie F, Ho V, Eisenberg MJ. Changes in the treatment and outcomes of acute myocardial infarction in Quebec, 1988-1995. *CMAJ*. 2000;163(1):31-6.
9. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC. Improvements in Long-Term Mortality After Myocardial Infarction and Increased Use of Cardiovascular Drugs After Discharge: A 10-Year Trend Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1247-54.
10. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct 1;22(10):1524-34.
11. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997 Aug 5;96(3):778-84.
12. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res*. 2004 Jun 25;94(12):1543-53.
13. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1139-47.

14. Orn S, Manhenke C, Ueland T, Damas JK, Mollnes TE, Edvardsen T, et al. C-reactive protein, infarct size, microvascular obstruction, and left-ventricular remodelling following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009 May;30(10):1180-6.
15. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):826-31.
16. Zimmerman SD, Karlson WJ, Holmes JW, Omens JH, Covell JW. Structural and mechanical factors influencing infarct scar collagen organization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jan;278(1):H194-200.
17. Kassiri Z, Oudit GY, Sanchez O, Dawood F, Mohammed FF, Nuttall RK, et al. Combination of tumor necrosis factor-alpha ablation and matrix metalloproteinase inhibition prevents heart failure after pressure overload in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 knock-out mice. *Circ Res*. 2005 Aug 19;97(4):380-90.
18. Ramani R, Mathier M, Wang P, Gibson G, Togel S, Dawson J, et al. Inhibition of tumor necrosis factor receptor-1-mediated pathways has beneficial effects in a murine model of postischemic remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Sep;287(3):H1369-77.
19. Mehta JL, Li DY. Inflammation in ischemic heart disease: response to tissue injury or a pathogenetic villain? *Cardiovasc Res*. 1999 Aug 1;43(2):291-9.
20. Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD, Gwechenberger M, Lindsey MH, Mendoza LH, et al. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 1998 Dec;30(12):2567-76.
21. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med*. 2000 Sep;109(4):315-23.
22. Frangogiannis NG, Burns AR, Michael LH, Entman ML. Histochemical and morphological characteristics of canine cardiac mast cells. *Histochem J*. 1999 Apr;31(4):221-9.
23. Frangogiannis NG, Perrard JL, Mendoza LH, Burns AR, Lindsey ML, Ballantyne CM, et al. Stem cell factor induction is associated with mast cell accumulation after canine myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*. 1998 Aug 18;98(7):687-98.
24. Jacobs M, Staufenberger S, Gergs U, Meuter K, Brandstatter K, Hafner M, et al. Tumor necrosis factor-alpha at acute myocardial infarction in rats and effects on cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*. 1999 Nov;31(11):1949-59.
25. Ono K, Matsumori A, Shioi T, Furukawa Y, Sasayama S. Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts: possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation*. 1998 Jul 14;98(2):149-56.
26. Sato S, Ashraf M, Millard RW, Fujiwara H, Schwartz A. Connective tissue changes in early ischemia of porcine myocardium: an ultrastructural study. *J Mol Cell Cardiol*. 1983 Apr;15(4):261-75.
27. Cannon RO, 3rd, Butany JW, McManus BM, Speir E, Kravitz AB, Bolli R, et al. Early degradation of collagen after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Cardiol*. 1983 Aug;52(3):390-5.

28. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA. Role of collagen in acute myocardial infarct expansion. *Circulation*. 1991 Nov;84(5):2123-34.
29. Danielsen CC, Wiggers H, Andersen HR. Increased amounts of collagenase and gelatinase in porcine myocardium following ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 1998 Jul;30(7):1431-42.
30. Kim HE, Dalal SS, Young E, Legato MJ, Weisfeldt ML, D'Armiento J. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. *J Clin Invest*. 2000 Oct;106(7):857-66.
31. Senzaki H, Paolocci N, Gluzband YA, Lindsey ML, Janicki JS, Crow MT, et al. beta-blockade prevents sustained metalloproteinase activation and diastolic stiffening induced by angiotensin II combined with evolving cardiac dysfunction. *Circ Res*. 2000 Apr 14;86(7):807-15.
32. Wei GC, Sirois MG, Qu R, Liu P, Rouleau JL. Subacute and chronic effects of quinapril on cardiac cytokine expression, remodeling, and function after myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002 Jun;39(6):842-50.
33. Sia YT, Parker TG, Tsoporis JN, Liu P, Adam A, Rouleau JL. Long-term effects of carvedilol on left ventricular function, remodeling, and expression of cardiac cytokines after large myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002 Jan;39(1):73-87.
34. Sia YT, Lapointe N, Parker TG, Tsoporis JN, Deschepper CF, Calderone A, et al. Beneficial effects of long-term use of the antioxidant probucol in heart failure in the rat. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2549-55.
35. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Apr 27;440(7088):1217-21.
36. Kitsis RN, Jialal I. Limiting myocardial damage during acute myocardial infarction by inhibiting C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):513-5.
37. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2165-8.
38. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913-9.
39. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation*. 2000 Apr 18;101(15):1785-91.
40. Song CJ, Nakagomi A, Chandar S, Cai H, Lim IG, McNeil HP, et al. C-reactive protein contributes to the hypercoagulable state in coronary artery disease. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan;4(1):98-106.
41. Bishop JE, Laurent GJ. Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophying heart. *Eur Heart J*. 1995 May;16 Suppl C:38-44.
42. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1227-32.

43. D'Armiento J. Matrix metalloproteinase disruption of the extracellular matrix and cardiac dysfunction. *Trends Cardiovasc Med*. 2002 Apr;12(3):97-101.
44. Abrahams C, Janicki JS, Weber KT. Myocardial hypertrophy in *Macaca fascicularis*. Structural remodeling of the collagen matrix. *Lab Invest*. 1987 Jun;56(6):676-83.
45. Borg TK, Caulfield JB. The collagen matrix of the heart. *Fed Proc*. 1981 May 15;40(7):2037-41.
46. Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*. 1988 Apr;62(4):757-65.
47. Dell'Italia LJ, Meng QC, Balcells E, Wei CC, Palmer R, Hageman GR, et al. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. Evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. *J Clin Invest*. 1997 Jul 15;100(2):253-8.
48. Ergul A, Walker CA, Goldberg A, Baicu SC, Hendrick JW, King MK, et al. ET-1 in the myocardial interstitium: relation to myocyte ECE activity and expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jun;278(6):H2050-6.
49. Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, DeFreitas G, Carabello BA, Sivasubramanian N, et al. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):262-8.
50. Chen MM, Lam A, Abraham JA, Schreiner GF, Joly AH. CTGF expression is induced by TGF- $\beta$  in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2000 Oct;32(10):1805-19.
51. Cheng A, Nguyen TC, Malinowski M, Langer F, Liang D, Daughters GT, et al. Passive ventricular constraint prevents transmural shear strain progression in left ventricle remodeling. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I79-86.
52. MacKenna D, Summerour SR, Villarreal FJ. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. *Cardiovasc Res*. 2000 May;46(2):257-63.
53. MacKenna DA, Omens JH, McCulloch AD, Covell JW. Contribution of collagen matrix to passive left ventricular mechanics in isolated rat hearts. *Am J Physiol*. 1994 Mar;266(3 Pt 2):H1007-18.
54. Goldman S, Shalev E. The role of the matrix metalloproteinases in human endometrial and ovarian cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Dec 10;111(2):109-21.
55. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases: role in skeletal development and growth plate disorders. *Front Biosci*. 2006;11:1702-15.
56. Ortega N, Behonick D, Stickens D, Werb Z. How proteases regulate bone morphogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May;995:109-16.
57. Steffensen B, Hakkinen L, Larjava H. Proteolytic events of wound-healing--coordinated interactions among matrix metalloproteinases (MMPs), integrins, and extracellular matrix molecules. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12(5):373-98.

58. Gross J, Nagai Y. Specific degradation of the collagen molecule by tadpole collagenolytic enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1965 Oct;54(4):1197-204.
59. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1899-904.
60. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):562-73.
61. Vivaldi MT, Eyre DR, Kloner RA, Schoen FJ. Effects of methylprednisolone on collagen biosynthesis in healing acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Aug 1;60(4):424-5.
62. Park AJ, Matrisian LM, Kells AF, Pearson R, Yuan ZY, Navre M. Mutational analysis of the transin (rat stromelysin) autoinhibitor region demonstrates a role for residues surrounding the "cysteine switch". *J Biol Chem*. 1991 Jan 25;266(3):1584-90.
63. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985 Jul;57(1):84-95.
64. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990 Apr;81(4):1161-72.
65. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):569-82.
66. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):568-75.
67. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):356-67.
68. Omens JH, Miller TR, Covell JW. Relationship between passive tissue strain and collagen uncoiling during healing of infarcted myocardium. *Cardiovasc Res*. 1997 Feb;33(2):351-8.
69. MacKenna DA, Dolfi F, Vuori K, Ruoslahti E. Extracellular signal-regulated kinase and c-Jun NH2-terminal kinase activation by mechanical stretch is integrin-dependent and matrix-specific in rat cardiac fibroblasts. *J Clin Invest*. 1998 Jan 15;101(2):301-10.
70. See F, Kompa A, Martin J, Lewis DA, Krum H. Fibrosis as a therapeutic target post-myocardial infarction. *Curr Pharm Des*. 2005;11(4):477-87.
71. Sun Y, Zhang JQ, Zhang J, Lamparter S. Cardiac remodeling by fibrous tissue after infarction in rats. *J Lab Clin Med*. 2000 Apr;135(4):316-23.
72. Karsner HT, Dwyer JE. Studies in Infarction: IV. Experimental bland Infarction of the Myocardium, Myocardial Regeneration and Cicatrization. *J Med Res*. 1916 Mar;34(1):21-40 3.
73. Judd JT, Wexler BC. Prolyl hydroxylase and collagen metabolism after experimental myocardial infarction. *Am J Physiol*. 1975 Jan;228(1):212-6.

74. Lerman RH, Apstein CS, Kagan HM, Osmer EL, Chichester CO, Vogel WM, et al. Myocardial healing and repair after experimental infarction in the rabbit. *Circ Res.* 1983 Sep;53(3):378-88.
75. Zimmerman SD, Criscione J, Covell JW. Remodeling in myocardium adjacent to an infarction in the pig left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Dec;287(6):H2697-704.
76. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation.* 1988 Jul;78(1):186-201.
77. Gutman J, Wang YS, Wahr D, Schiller NB. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1983 Jan 15;51(2):336-40.
78. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004 May 6;350(19):1953-9.
79. Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, Bailey KR, Tajik AJ. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1992 Sep-Oct;5(5):497-503.
80. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL, Latini R, Franzosi MG, Gentile F, et al. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 5;43(9):1646-53.
81. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 4;43(3):360-7.
82. Moller JE, Kober L, Torp-Pedersen C. Is left ventricular diastolic function an independent marker of prognosis after acute myocardial infarction? *Int J Cardiol.* 2006 Feb 15;107(2):282-3.
83. Li H, Simon H, Bocan TM, Peterson JT. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-inhibition. *Cardiovasc Res.* 2000 May;46(2):298-306.
84. Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, Nishikawa N, Yoshida J, Hori M, et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertensive heart failure rats: its inhibition as a primary effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation.* 2004 May 4;109(17):2143-9.
85. Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colucci WS, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. *Circulation.* 2005 Feb 1;111(4):420-7.
86. Podesser BK, Siwik DA, Eberli FR, Sam F, Ngoy S, Lambert J, et al. ET(A)-receptor blockade prevents matrix metalloproteinase activation late postmyocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Mar;280(3):H984-91.
87. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet.* 1997 Feb 8;349(9049):375-80.



88. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Apr;29(5):1060-6.
89. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992 Aug;86(2):431-8.
90. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation*. 1995 May 15;91(10):2573-81.
91. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
92. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2471-9.
93. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Jr., Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1382-91.
94. Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, Konig A, Romanova M, et al. TNF-alpha and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Apr;282(4):H1288-95.
95. Awad AE, Kandalam V, Chakrabarti S, Wang X, Penninger JM, Davidge ST, et al. Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3Kgamma-dependent manner. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010 Mar;298(3):C679-92.
96. Ichihara S, Noda A, Nagata K, Obata K, Xu J, Ichihara G, et al. Pravastatin increases survival and suppresses an increase in myocardial matrix metalloproteinase activity in a rat model of heart failure. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):726-35.
97. Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JT, Hatzinikolaou EI, Papadopoulos ED, Tripsiannis GA, et al. Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration. *Int J Cardiol*. 2004 Apr;94(2-3):269-77.
98. Pietzsch J, Lattke P, Julius U. Oxidation of apolipoprotein B-100 in circulating LDL is related to LDL residence time. In vivo insights from stable-isotope studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Oct;20(10):E63-7.
99. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001 Jun;7(6):687-92.

100. Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:115-26.
101. Girona J, La Ville AE, Sola R, Plana N, Masana L. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15;83(6):846-51.
102. Alaei P, MacNulty EE, Ryder NS. Inhibition of protein prenylation down-regulates signalling by inflammatory mediators in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 May 6;222(1):133-8.
103. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Dec;19(12):2894-900.
104. 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 Feb 20;103(7):926-33.
105. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2219-22.
106. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999 Jun 29;99(25):3227-33.
107. Sposito AC, Santos SN, de Faria EC, Abdalla DS, da Silva LP, Soares AA, et al. Timing and dose of statin therapy define its impact on inflammatory and endothelial responses during myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):1240-6.
108. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Tsutsui H, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2004 May 11;109(18):2234-9.
109. Kobayashi N, Horinaka S, Mita S, Nakano S, Honda T, Yoshida K, et al. Critical role of Rho-kinase pathway for cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2002 Sep;55(4):757-67.
110. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-iso-prostaglandin f2alpha formation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002 Dec;40(6):868-74.
111. Indolfi C, Di Lorenzo E, Perrino C, Stingone AM, Curcio A, Torella D, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload and inhibits p21ras activation. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2118-24.
112. Martin J, Denver R, Bailey M, Krum H. In vitro inhibitory effects of atorvastatin on cardiac fibroblasts: implications for ventricular remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 Sep;32(9):697-701.
113. Saka M, Obata K, Ichihara S, Cheng XW, Kimata H, Nishizawa T, et al. Pitavastatin improves cardiac function and survival in association with suppression of the myocardial endothelin system in a rat model of hypertensive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006 Jun;47(6):770-9.

114. Habibi J, Whaley-Connell A, Qazi MA, Hayden MR, Cooper SA, Tramontano A, et al. Rosuvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, decreases cardiac oxidative stress and remodeling in Ren2 transgenic rats. *Endocrinology*. 2007 May;148(5):2181-8.
115. Strehlow K, Wassmann S, Bohm M, Nickenig G. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med*. 2000 Sep;32(6):386-9.
116. van der Harst P, Wagenaar LJ, Buikema H, Voors AA, Plokker HW, Morshuis WJ, et al. Effect of intensive versus moderate lipid lowering on endothelial function and vascular responsiveness to angiotensin II in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005 Nov 15;96(10):1361-4.
117. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999 Nov 23;100(21):2131-4.
118. Horiuchi M, Cui TX, Li Z, Li JM, Nakagami H, Iwai M. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):106-12.
119. Saijonmaa O, Nyman T, Stewen P, Fyhrquist F. Atorvastatin completely inhibits VEGF-induced ACE upregulation in human endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jun;286(6):H2096-102.
120. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest*. 2002 Aug;110(3):285-8.
121. Ito M, Adachi T, Pimentel DR, Ido Y, Colucci WS. Statins inhibit beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes via a Rac1-dependent mechanism. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):412-8.
122. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1615-22.
123. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009 Dec 1;120(22):2271-306.
124. [IV Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia for Treatment of Acute Myocardial Infarction with ST-segment elevation]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 Suppl 2):e179-264.
125. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun;19(7):1550-8.
126. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards,

Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989 Sep-Oct;2(5):358-67.

127. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J.* 2004 Apr;25(8):680-7.

128. Li F, Chen YG, Yao GH, Li L, Ge ZM, Zhang M, et al. Usefulness of left ventricular conic index measured by real-time three-dimensional echocardiography to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 1;102(11):1433-7.

129. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Feb;15(2):167-84.

130. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997 Apr;10(3):271-92.

131. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63.

132. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jul;32(1):140-6.

133. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001 Jun 28;344(26):1959-65.

134. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001 Jul 4;286(1):64-70.

135. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002 Sep 17;106(12):1447-52.

136. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, Magalhaes LP, Passos LC, Rocha MS, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 1;92(3):298-301.

137. Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2002 May 15;89(10):1205-7.

138. Quinaglia e Silva JC, Munhoz DB, Morato TN, Gurgel A, Macedo AC, Sever P, et al. Effect of beta blockers (metoprolol or propranolol) on effect of simvastatin in lowering C-reactive protein in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009 Feb 15;103(4):461-3.
139. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999 Jul 20;100(3):230-5.
140. Hirohata S, Kusachi S, Murakami M, Murakami T, Sano I, Watanabe T, et al. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Heart*. 1997 Sep;78(3):278-84.
141. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):211-7.
142. Inoue T, Kato T, Takayanagi K, Uchida T, Yaguchi I, Kamishirado H, et al. Circulating matrix metalloproteinase-1 and -3 in patients with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2003 Dec 15;92(12):1461-4.
143. Kaden JJ, Dempfle CE, Sueselbeck T, Brueckmann M, Poerner TC, Haghi D, et al. Time-dependent changes in the plasma concentration of matrix metalloproteinase 9 after acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2003;99(3):140-4.
144. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):368-72.
145. Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2004 Aug;10(4):328-33.
146. Peterson JT. The importance of estimating the therapeutic index in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):677-87.
147. Mukherjee R, Brinsa TA, Dowdy KB, Scott AA, Baskin JM, Deschamps AM, et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation*. 2003 Feb 4;107(4):618-25.
148. Jugdutt BI. Aging and remodeling during healing of the wounded heart: current therapies and novel drug targets. *Curr Drug Targets*. 2008 Apr;9(4):325-44.
149. Deschamps AM, Zavadzka J, Murphy RL, Koval CN, McLean JE, Jeffords L, et al. Interruption of endothelin signaling modifies membrane type 1 matrix metalloproteinase activity during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294(2):H875-83.
150. Yarbrough WM, Mukherjee R, Escobar GP, Mingoia JT, Sample JA, Hendrick JW, et al. Selective targeting and timing of matrix metalloproteinase inhibition in post-myocardial infarction remodeling. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1753-9.
151. Hudson MP, Armstrong PW, Ruzyllo W, Brum J, Cusmano L, Krzeski P, et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent

ventricular remodeling after myocardial infarction: results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):15-20.

152. Petrucci O, Sposito AC et al. in submission.

153. Nakaya R, Uzui H, Shimizu H, Nakano A, Mitsuke Y, Yamazaki T, et al. Pravastatin suppresses the increase in matrix metalloproteinase-2 levels after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005 Oct 20;105(1):67-73.

154. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991 Nov 18;68(14):7D-16D.

155. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987 Jul;76(1):44-51.

156. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993 Mar;87(3):755-63.

157. Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, Anversa P. Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res*. 1990 Jul;67(1):23-34.

158. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):332-7.

159. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 Aug 19;108(7):839-43.

160. Krum H, Ashton E, Reid C, Kalff V, Rogers J, Amarena J, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2007 Feb;13(1):1-7.

161. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M, Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2001 Aug 28;104(9):982-5.

162. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2002 Feb 19;105(7):868-73.

163. Tang XL, Sanganalath SK, Sato H, Bi Q, Hunt G, Vincent RJ, et al. Atorvastatin therapy during the peri-infarct period attenuates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *PLoS One*. 2011;6(9):e25320.

164. Kuperstein R, Feinberg MS, Rosenblat S, Beker B, Eldar M, Schwammenthal E. Prevalence, etiology, and outcome of patients with restrictive left ventricular filling and relatively preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2003 Jun 15;91(12):1517-9, A9.

165. Clements IP, Brown ML, Zinsmeister AR, Gibbons RJ. Influence of left ventricular diastolic filling on symptoms and survival in patients with decreased left ventricular systolic function. *Am J Cardiol.* 1991 Jun 1;67(15):1245-50.
166. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation.* 1994 Dec;90(6):2772-9.
167. Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, Baudhuin JJ, Boey S, Dufosse H, et al. Prognostic significance of Doppler-derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1992 Dec;124(6):1524-33.
168. Werner GS, Schaefer C, Dirks R, Figulla HR, Kreuzer H. Prognostic value of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994 Apr 15;73(11):792-8.
169. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jul;24(1):132-9.
170. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1636-44.
171. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Aug;28(2):383-90.
172. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006 Aug 1;114(5):438-44.
173. Moller JE, Egstrup K, Kober L, Poulsen SH, Nyvad O, Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003 Jan;145(1):147-53.
174. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):327-34.
175. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1819-26.
176. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Jun;21(7):1687-96.
177. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Dec;22(7):1972-82.

178. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 1991 Jul-Aug;4(4):379-92.
179. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 15;91(6):780-4.
180. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15;30(6):1527-33.
181. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000 Oct 10;102(15):1788-94.
182. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007 Aug 7;116(6):637-47.
183. Van Linthout S, Riad A, Dhayat N, Spillmann F, Du J, Dhayat S, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2007 Sep;50(9):1977-86.
184. Kang L, Ge CJ, Hu SJ. Beneficial effect of atorvastatin on left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology.* 2007;80(2-3):120-6.
185. Xu Z, Okamoto H, Akino M, Onozuka H, Matsui Y, Tsutsui H. Pravastatin attenuates left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in angiotensin II-induced hypertensive mice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jan;51(1):62-70.
186. Alpert NR, Hamrell BB, Mulieri LA. Heart muscle mechanics. *Annu Rev Physiol.* 1979;41:521-37.
187. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002 Mar 19;105(11):1387-93.
188. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):888-95.
189. Beck AL, Otto ME, D'Avila LB, Netto FM, Armendaris MK, Sposito AC. Diastolic function parameters are improved by the addition of simvastatin to enalapril-based treatment in hypertensive individuals. *Atherosclerosis.* 2012 Jun;222(2):444-8.



## **IX.ANEXO**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Pacientes do Estudo “Efeito da sinvastatina no remodelamento ventricular esquerdo e função diastólica ventricular esquerda na Fase Aguda do Infarto Agudo do Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST”.**

### **Objetivo e Justificativa**

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico com uma medicação conhecida como sinvastatina. Este estudo irá avaliar o benefício do início precoce do uso desta droga em pacientes com diagnóstico de infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST. Sabemos que colesterol elevado é um dos fatores de risco para doença arterial coronariana. A redução do colesterol, com este tipo de droga, e em pacientes portadores de tal condição, é comprovadamente benéfica, pois reduz a chance de infarto e de morte cardiovascular. Contudo não está provado se o início precoce na fase aguda do infarto em diferentes doses desta medicação tem efeito na função e aumento do coração.

### **Critérios de Seleção**

Pacientes atendidos na emergência do Hospital de Base que sejam portadores de infarto com supradesnível do segmento ST, são convidados a participar deste trabalho. Para que você entre no estudo, é importante que tenha entendido do que se trata, e seus potenciais riscos e benefícios. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do FEPEX, que assegura que seus direitos não serão violados. A opção será sua, caso você não deseje participar, seu tratamento não será prejudicado.

### **Tratamento Padrão**

Sua participação no estudo não vai alterar o tratamento padrão que qualquer paciente em sua condição receberia. Todas as medicações e exames de praxe serão efetuados normalmente.

## **Procedimento**

Se você concordar em participar do estudo, você não receberá sinvastatina ou receberá 40mg/dia nos primeiros 7 dias após o infarto. Do sétimo ao trigésimo dia você receberá sinvastatina 20mg/dia. No trigésimo dia após o infarto será realizado o ecocardiograma colorido e o ecocardiograma tridimensional.

## **Riscos**

A sinvastatina é uma medicação já disponível no mercado há alguns anos, não sendo portanto de caráter experimental. É uma medicação comprovadamente segura nas doses que serão utilizadas, conforme mostrado em vários estudos. Raramente pode ocorrer agressão do fígado ou dos músculos com esta medicação. Quando este efeito colateral ocorre, o paciente pode queixar-se de dor muscular, sendo pouco provável que ocorram piores consequências. Mesmo assim, realizaremos exames de sangue antes e durante o tratamento para monitorizar estes infrequentes efeitos adversos da droga.

## **Benefícios**

Nós não garantimos que você vai receber um benefício direto por tomar esta medicação, mas as conclusões do estudo podem beneficiar pacientes semelhantes a você no futuro, visto que este trabalho pode contribuir para o aprimoramento do conhecimento científico a cerca do tratamento do infarto do miocárdio.

## **Confidencialidade**

Ao assinar este termo de consentimento, você estará permitindo que nós examinemos seus registros médicos hospitalares. Todas as informações coletadas serão mantidas de forma confidencial.

## **Participação e Compensação**

A participação neste estudo não terá nenhum custo a sua pessoa. A medicação será fornecida e os exames serão realizados de forma gratuita.

**Responsabilidade**

Efeitos colaterais são possíveis de ocorrer com qualquer medicação. No caso de você ficar doente como resultado direto da participação neste estudo não estará disponível nenhuma forma de compensação. Você poderá obter informações adicionais em relação ao tratamento médico contatando Dra. Simone Nascimento dos Santos em qualquer fase do estudo.

**Direito de Retirar-se do Estudo**

A sua participação é voluntária, e você tem o direito de se recusar a participar ou retirar-se do estudo em qualquer momento. Além disso, sua participação pode ser cancelada a qualquer momento pelo investigador, sem o seu consentimento.

**Autorização**

Entendo todas as informações fornecidas neste termo de consentimento e aceito participar deste estudo de forma voluntária.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_