

ARTIGO ORIGINAL

Redução de Mortalidade em Longo Prazo Relacionada a Doses Mais Elevadas de Atorvastatina em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda

Reduction of in Long-Term Mortality Related to Higher Doses of Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndromes

Alexandre de Matos Soeiro, Aline Siqueira Bossa, Maria Cristina César, Cindel Nogueira Zullino, Tatiana de Carvalho Andreucci Torres Leal, Bruno Biselli, Maria Carolina Feres de Almeida Soeiro, Carlos Vicente Serrano Jr., Múcio Tavares Oliveira Jr.

Instituto do Coração (InCor) dos Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Diversos estudos experimentais têm mostrado redução de marcadores inflamatórios associados às doses mais elevadas de estatinas em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). No entanto, a implicação clínica da dose de estatina na fase aguda da SCA ainda é incerta.

Objetivo: Comparar desfechos em curto e longo prazo entre pacientes com SCA que receberam doses mais elevadas de atorvastatina versus baixas doses de atorvastatina iniciadas nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar.

Métodos: Para tal, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I (N = 464): dose de atorvastatina 40 mg/dia. Foram obtidos dados demográficos, exames laboratoriais, medicações utilizadas e tratamento coronário adotado. Análise estatística: O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas. A comparação entre grupos foi realizada através de Q-quadrado e teste T. A análise multivariada de desfechos intrahospitalares foi realizada por regressão logística, sendo considerado significativo $p < 0,05$. Em longo prazo foi avaliada a mortalidade e eventos combinados pelo método Kaplan-Meier com seguimento médio de 8,79 meses.

Resultados: Na análise de desfechos intrahospitalares, não se observaram diferenças significativas entre os grupos I e II. Em longo prazo o grupo II apresentou menor mortalidade em relação ao grupo I (3,9% vs. 8,4%, $p = 0,013$), respectivamente.

Conclusão: Diferenças favoráveis e significativas foram observadas em relação à mortalidade em longo prazo em pacientes com SCA que receberam desde a fase aguda doses elevadas de atorvastatina. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(4):280-287)

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda/mortalidade, Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases, Hipertensão, Estudos de Coortes.

Abstract

Background: Recent experimental studies have described reduction in inflammatory markers related to higher doses of statins in patients with acute coronary syndromes (ACS). However, the clinical implication of the dose of statin in the acute phase of the ACS remains uncertain.

Objective: To compare the outcomes in short and long terms among patients with acute coronary syndromes that received higher doses of atorvastatin versus low doses of atorvastatin started in the first 24 hours of hospital admission.

Correspondência: Alexandre de Matos Soeiro

Unidade Clínica de Emergência – InCor – HCFMUSP

Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP: 05403-900 – Cerqueira César, São Paulo – Brasil

E-mail: alexandre.soeiro@bol.com.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20160043

Artigo recebido em 14/05/16; revisado em 22/05/16; aceito em 21/07/16.

Methods: For such, the patients were divided in two groups: group I (N = 464): atorvastatin dose: 40 mg/day. Demographic data, laboratory exams, medications used and coronary treatment adopted were obtained. Statistical analysis: The primary outcome was mortality from all causes. The comparison between groups was made by T-test and Q-square. Multivariate analysis of in-hospital outcomes were determined by logistic regression, considered significant when $p < 0.05$. In long-term, the mortality and combined events by the Kaplan-Meier method were assessed, with median follow-up of 8.79 months.

Results: In the analysis of in-hospital outcomes, no significant differences were observed between groups I and II. In the long-term, group II presented lower mortality in comparison with group I (8.4% vs. 3.9%, $p = 0.013$).

Conclusions: Favorable and significant differences were observed in relation to long-term mortality in patients with ACS that received high doses of atorvastatin since the acute phase. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(4):280-287)

Keywords: Acute Coronary Syndrome/mortality; Hidroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitors; Hypertension; Cohort Studies.

(Full texts in English - <http://www.onlinejcs.org>)

Introdução

Diversos estudos experimentais têm mostrado redução de marcadores inflamatórios associados a doses mais elevadas de estatinas em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA).^{1,2} Além disso, em pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio, o uso de doses mais elevadas de estatinas é capaz de reduzir mortalidade e vem sendo recomendada de rotina por diferentes sociedades médicas.³⁻⁵

No entanto, a implicação clínica da dose de estatina iniciada na fase aguda da SCA ainda é incerta. Desta forma, este estudo tem como objetivo comparar desfechos em curto e longo prazo entre pacientes com SCA que receberam doses mais elevadas de atorvastatina *versus* baixas doses de atorvastatina iniciadas nas primeiras 24 horas da admissão hospitalar.

Métodos

População do estudo

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva e unicêntrica. Foram incluídos todos os pacientes com SCA (N = 929) admitidos entre maio de 2010 a maio de 2015 no setor de emergência. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo I: atorvastatina < 40 mg/dia (N = 464); grupo II: atorvastatina \geq 40 mg/dia (N = 465). A dose de estatina utilizada foi definida a critério do médico assistente do caso. Pacientes que não iniciaram o uso de atorvastatina nas primeiras 24 horas foram excluídos do estudo, assim como aqueles que modificaram as doses iniciais ao longo do seguimento.

Consideraram-se como SCA todos os pacientes que preencheram os critérios estabelecidos pela última

diretriz da *American Heart Association*.³⁻⁵ SCA com supradesnível do segmento ST foi definida como presença de dor torácica com alteração persistente do segmento ST \geq 0,1 mV nas derivações do plano frontal e \geq 0,2 mV nas derivações precordiais, em pelo menos 2 derivações contíguas. SCA sem supradesnível de ST foi definida como presença de dor torácica associada às alterações eletrocardiográficas ou elevação/queda de troponina na internação ou, na ausência destes, quadro clínico e fatores de risco compatíveis com angina instável (dor torácica ao repouso ou aos mínimos esforços, severa ou ocorrendo em padrão em crescendo). O tratamento clínico e intervencionista realizado nos pacientes incluídos no estudo também seguiu recomendações estabelecidas nas últimas diretrizes vigentes. Sangramento maior foi definido pelo escore de BARC⁶ tipos 3 e 5 e sangramento menor pelos tipos 1 e 2. Reinfarto foi considerado quando houve recorrência da dor torácica associada à nova elevação de troponina. Acidente vascular encefálico isquêmico (AVCi) foi considerado quando o paciente apresentasse novo déficit neurológico focal motor confirmado através de tomografia computadorizada de crânio. Rabdomiólise foi considerada quando houve elevação de CPK acima de 10 vezes o limite superior do método. Hepatite medicamentosa relacionada à estatina foi considerada caso houvesse elevação de transaminases pelo menos 3 vezes o limite superior da normalidade.

Os seguintes dados foram obtidos: idade, sexo, presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, história familiar para doença coronária precoce, doença arterial coronária prévia (angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica anterior), insuficiência cardíaca, AVCi prévio, infarto agudo do miocárdio prévio, hemoglobina, creatinina, pico de troponina, classificação Killip, fração

de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica à admissão, uso prévio de estatinas, medicações utilizadas nas primeiras 24 horas da internação e tratamento coronariano adotado.

Troponina-I foi aferida utilizando-se o kit *Elecsys* 2010 (*Siemens Healthcare Diagnostics Inc., United States of America*), ensaio imunológico de quarta geração, considerando-se o percentil 99% do método o valor de 0,04 ng/ml. Já as medidas de colesterol total e suas frações foram determinadas pelo kit *Siemens ALDL Dimension* (*Siemens Healthcare Diagnostics Inc., United States of America*).

O trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (Parecer CAPPesq: 1.095.729). O termo de consentimento livre e esclarecido foi preenchido por todos os pacientes incluídos no estudo.

Análise estatística

O desfecho primário foi mortalidade intrahospitalar por todas as causas. O desfecho secundário foi eventos combinados (choque cardiogênico, reinfarto, morte, AVCi e sangramento). Análise descritiva foi realizada utilizando médias, valores mínimos e máximos. A comparação entre grupos foi realizada através de Q-quadrado para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, quando o teste de normalidade Komolgorov-Smirnov mostrava distribuição normal, as variáveis eram calculadas utilizando teste-T. Caso a distribuição não seguisse o padrão de normalidade, utilizamos o teste Mann-Whitney U. A análise multivariada foi realizada por regressão logística somente para desfechos nos quais a análise univariada apresente resultado significativo. Foram consideradas como variáveis na análise todas as características basais apresentadas na tabela 1, e considerado significativo $p < 0,05$.

Em longo prazo, os pacientes foram acompanhados por um período médio de 8,79 meses através de contato telefônico e revisão de prontuário eletrônico. Permaneceram nessa avaliação 785 pacientes (84,5% da amostra inicial). Os desfechos descritos neste período foram mortalidade por todas as causas, reinfarto, insuficiência cardíaca e eventos combinados (reinfarto, insuficiência cardíaca e mortalidade). A análise em longo prazo foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Todos os pacientes foram encaminhados à consulta pós-alta em 14 dias e nova consulta em 6 meses, realizando

testes de isquemia ou cateterismo solicitados conforme avaliação médica da equipe responsável. Todos os *stents* utilizados foram convencionais e todos os pacientes permaneceram em uso de aspirina e clopidogrel por no mínimo 12 meses.

Na análise intrahospitalar, foram observadas as incidências de rabdomiólise e hepatite medicamentosa relacionada à estatina.

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa SPSS Statistics Base v10.0 para Windows.

Resultados

A média de idade foi de 63 anos e cerca de 61% eram do sexo masculino. O fator de risco mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica em 81% dos casos. Em relação ao tratamento, observou-se realização de intervenção coronária percutânea em 31,7% no grupo I e 31,2% no grupo II ($p = 0,38$). Cirurgia de revascularização miocárdica foi realizada em 9,5% do grupo I versus 12,5% no grupo II ($p = 0,145$). SCA sem supradesnível de ST foi o diagnóstico em 79,3% dos pacientes no grupo I e 79,4% no grupo II ($p = 0,973$).

No grupo II, observou-se maior prevalência de dislipidemia (56,3% vs. 49,1%, $p = 0,028$), maior uso de B-bloqueadores (75,2% vs. 63,1%, $p < 0,0001$), inibidores da enzima conversora da angiotensina (55,9% vs. 45,5%, $p = 0,001$), clopidogrel (72,3% vs. 65,1%, $p = 0,018$) e maior prevalência de uso prévio de estatinas (48,6% vs. 39,7%, $p = 0,007$) em relação ao grupo I, respectivamente. As características basais da população estudada encontram-se na tabela 1.

A avaliação do perfil lipídico solicitado à admissão dos pacientes mostrou semelhanças entre os grupos I e II quanto aos valores de LDL-colesterol (107,4 mg/dL vs. 112,7 mg/dL, $p = 0,542$), HDL-colesterol (39,0 mg/dL vs. 39,1 mg/dL, $p = 0,702$) e colesterol total (176,9 mg/dL vs. 183,1 mg/dL, $p = 0,873$). Os valores de triglicérides foram significativamente maiores no grupo II em relação ao grupo I (161,1 mg/dL vs. 138,3 mg/dL, $p = 0,035$), respectivamente.

Na comparação de desfechos, a análise univariada não mostrou diferenças significativas entre os grupos I e II em relação a eventos combinados (20,9% vs. 20%, $p = 0,251$) e mortalidade (4,3% vs. 4,1%, $p = 0,865$), respectivamente. Os resultados da análise univariada comparando diferentes desfechos intrahospitalares entre os grupos são apresentados na tabela 2.

Tabela 1
Características clínicas basais comparativas entre pacientes com SCA de acordo com a dose de atorvastatina empregada

	Dose de atorvastatina		P
	< 40 mg/dia (N = 464)	≥ 40 mg/dia (N = 465)	
Idade (mediana)	63,5	61,83	0,533
Sexo masculino (%)	60,1	61,1	0,768
Diabetes Mellitus (%)	36,4	42,2	0,132
HAS (%)	80,4	82,2	0,491
Tabagismo (%)	44,2	44,2	0,532
HF Positiva para DAC (%)	10,9	14,6	0,098
Dislipidemia (%)	49,1	56,3	0,028
Estatinas - uso prévio (%)	48,6	39,7	0,007
IC (%)	7,8	6,7	0,52
AVC prévio (%)	6,7	7,9	0,455
IAM prévio (%)	36,2	40,0	0,234
CRM prévia (%)	14,7	18,7	0,097
ATC prévia (%)	25,0	28,8	0,19
Hb (mg/dL) (média)	13,8	14,01	0,147
Pico de troponina (média) (ng/dL)	7,08	6,85	0,097
Cr (mg/dL) (média)	1,31	1,19	0,11
PAS (mmHg) (média)	134,2	134,9	0,241
FEVE (%) (média)	52,1	52,4	0,101
Killip ≥ 2 (%)	18,9	17,0	0,433
AAS (%)	95,9	97,8	0,14
B-bloqueador (%)	63,1	75,2	< 0,0001
Inibidor de GP IIb/IIIa	9,9	11,2	0,529
Enoxaparina (%)	71,8	77,2	0,057
Clopidogrel (%)	65,1	72,3	0,018
Ezetimibe (%)	2,2	2,2	0,996
Fibratos (%)	2,2	1,7	0,631
IECA (%)	45,5	55,9	0,001

PAS: pressão arterial sistólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HF: história familiar; DAC: doença arterial coronária; IC: insuficiência cardíaca; AVCi: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ATC: angioplastia coronária; Hb: hemoglobina; Cr: creatinina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IGP: inibidor de glicoproteína; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Tabela 2**Resultados da análise univariada comparando diferentes desfechos intrahospitalares entre os pacientes com SCA de acordo com a dose de atorvastatina**

	Dose de atorvastatina		P
	< 40 mg/dia	≥ 40 mg/dia	
Reinfarto (%)	0,6	0,9	0,519
Choque cardiogênico (%)	8,0	5,4	0,205
Sangramento (%)	7,8	9,0	0,508
AVCI (%)	0,2	0,6	0,228
Mortalidade (%)	4,3	4,1	0,865
Eventos combinados (%)	20,9	20,0	0,251

AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico.

Em longo prazo, observou-se menor mortalidade no grupo II em relação ao grupo I (3,9% vs. 8,4%, $p = 0,013$), respectivamente. Os demais desfechos apresentaram resultados similares entre os grupos. Os resultados da evolução em longo prazo de

acordo com a dose de atorvastatina encontram-se na tabela 3 e figura 1.

Não foram descritas intercorrências relacionadas ao uso da estatina como rabdomiólise e hepatite medicamentosa.

Tabela 3**Resultados da evolução em longo prazo comparando diferentes desfechos entre os pacientes com SCA de acordo com a dose de atorvastatina**

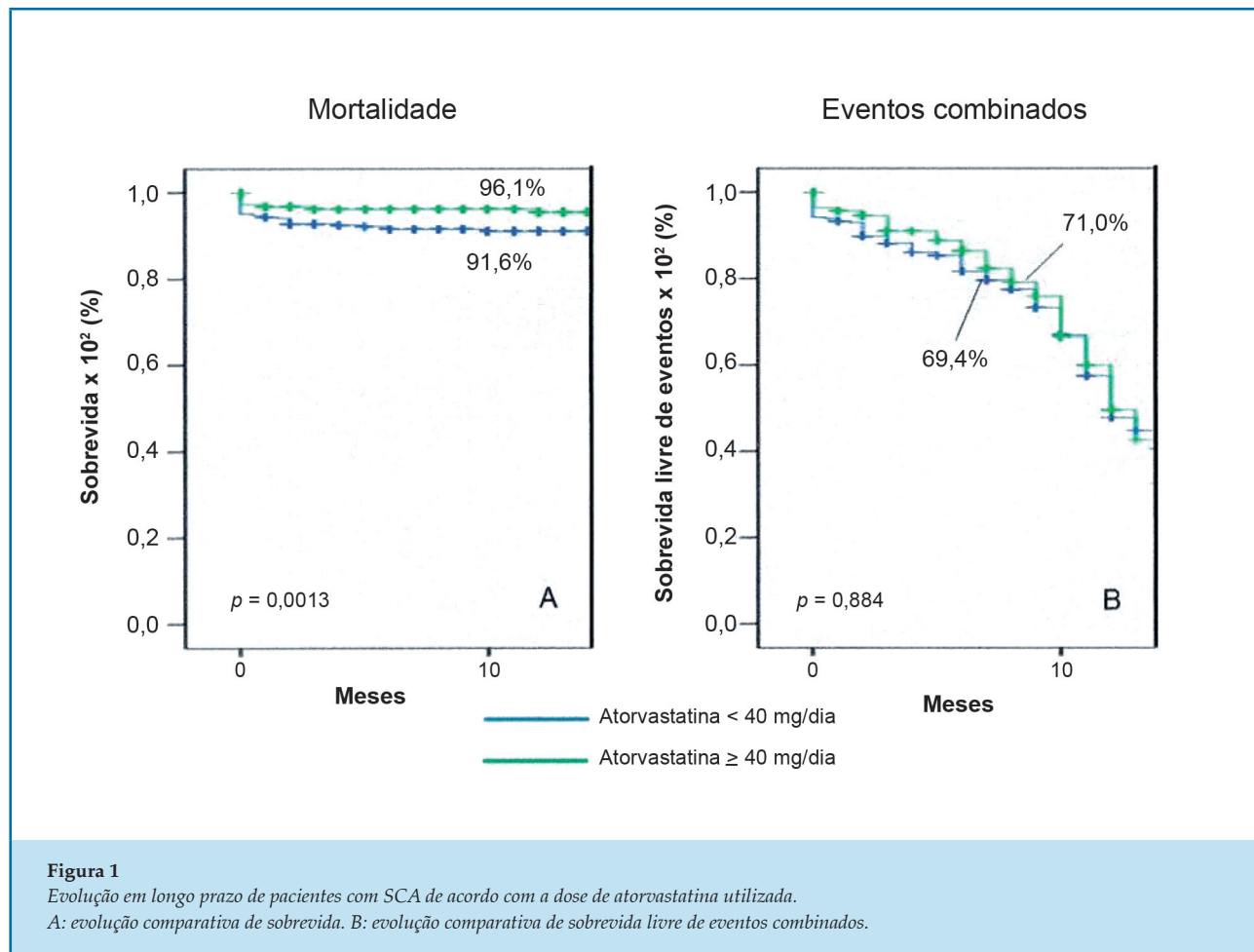
	Dose de atorvastatina		P
	< 40 mg/dia	≥ 40 mg/dia	
Reinfarto (%)	5,9	8,9	0,259
IC (%)	16,3	16,2	0,683
Mortalidade (%)	8,4	3,9	0,013
Eventos combinados (%)	30,6	29,0	0,251

IC: insuficiência cardíaca.

Discussão

Tanto a diretriz da *American Heart Association* quanto a da *European Society of Cardiology* recomendam que se inicie precocemente o uso rotineiro de doses elevadas de estatinas em pacientes com SCA (Indicação Classe IIa; Nível de evidência B).³⁻⁵ Corroborando o que a literatura sugere, observamos uma redução de mortalidade em

longo prazo nos pacientes em uso desde o início de doses mais elevadas de atorvastatina após seguimento médio de apenas 8,79 meses. Na evolução intrahospitalar não observamos diferenças significativas entre os grupos de acordo com a dose da estatina. O resultado em longo prazo torna-se importante, uma vez que estudos comparando doses diferentes da mesma estatina introduzida ainda na fase aguda da SCA não foram descritos.



Um dos grandes questionamentos sobre a dose ou o tipo de estatinas a serem utilizadas na fase aguda em pacientes com SCA é se o benefício provém apenas da redução de LDL-colesterol ou se depende de outros fatores como efeitos pleiotrópicos ou antiinflamatórios.^{2,7,8} Diferentes estudos prévios mostraram que doses mais elevadas de estatinas mais potentes são capazes de reduzir de maneira significativa os níveis de proteína-C reativa tanto na fase aguda da SCA quanto em pacientes com doença coronariana crônica.^{1,9}

Com o objetivo de avaliar a relação direta entre a redução do LDL-colesterol e a redução de eventos coronarianos em pacientes com SCA, recentemente foi publicado o *IMPROVE-IT trial*.² Tal estudo comparou em 18.144 pacientes a introdução ainda na fase aguda de sinvastatina + ezetimibe *versus* placebo + ezetimibe, tendo como desfecho primário a ocorrência de eventos combinados (morte, infarto agudo do miocárdio, AVCi, angina instável e necessidade de revascularização) 30 dias após a randomização. Observou-se redução na taxa de eventos em 9% nos pacientes que receberam

ezetimibe ($p = 0,007$). Os níveis médios observados de LDL-colesterol foram menores em pacientes que não apresentaram eventos comparativamente aos que tiveram algum desfecho primário (58,3 mg/dL *vs.* 59,6 mg/dL, $p < 0,001$), endossando a ideia de que o benefício provenha somente do valor do colesterol e não do tipo ou dose do medicamento utilizado.² Cabe ressaltar que apesar da publicação recente, tal estudo não avaliou o uso de estatina de alta potência e já não segue a orientação das diretrizes atuais.

No entanto, outro estudo com 1.355 pacientes com SCA randomizados para tratamento precoce com atorvastatina 10 mg/dia *versus* atorvastatina 20–40 mg/dia mostrou ao final de um seguimento médio de dois anos não haver diferenças entre os grupos em relação à eventos combinados (morte, infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização, angina instável e AVCi), apesar de maior redução dos níveis de LDL-colesterol nos pacientes que utilizaram doses mais elevadas da estatina (declínio de 26,6% *vs.* 20,2%, $p < 0,001$).⁸ Isso reforça a hipótese de que talvez somente os níveis de

LDL-colesterol não sejam os fatores determinantes da ocorrência de desfechos, e que doses ainda mais elevadas (≥ 40 mg/dia de atorvastatina) possam trazer benefício ainda maior, assim como observado em nosso estudo. De maneira interessante, o LDL-colesterol inicial do grupo com maior benefício clínico era significativamente maior, o que nos faz pensar que ou a redução tenha sido mais intensa e com isso o benefício clínico também o foi, ou que o nível de LDL-inicial não seja o ponto de referência principal, mas sim a intensidade do tratamento administrado.

Em 2001, o estudo *MIRACL*¹⁰ comparou em 3.086 pacientes com SCA sem supradesnível de ST o uso de atorvastatina 80 mg/dia contra placebo, ambos introduzidos nas primeiras 24 a 96 horas após a admissão hospitalar. Observou-se diferenças significativas entre os dois grupos em relação a eventos combinados com menor incidência em pacientes que receberam atorvastatina (14,8% vs. 17,4%, $p = 0,048$).¹⁰ Esse estudo é utilizado até o momento como uma das principais bases das diretrizes; no entanto, a dose elevada de atorvastatina foi comparada apenas com placebo, o que faz com que a evidência para o emprego de 80 mg da estatina seja importante, mas impossível de efetuar correlações com doses menores, conforme apresentado em nosso estudo.

De maneira distinta, com o objetivo de comparar diferentes tipos de estatina, o estudo *IDEAL*¹¹ comparou em 8.888 pacientes o uso de atorvastatina 80 mg/dia versus sinvastatina 20 – 40 mg/dia. A estatina poderia ser introduzida em até 2 meses após o episódio de SCA e não necessariamente na fase aguda. Ao final do seguimento de 5 anos, observou-se redução de eventos combinados no grupo que utilizou atorvastatina (37,9% vs. 44,7%, $p = 0,04$).¹¹⁻¹³ Isso reforça o fato de que doses mais elevadas de estatinas podem trazer benefícios; no entanto, diferente do nosso estudo, a comparação foi realizada entre tipos de estatinas diferentes. Além disso, a introdução tardia da estatina tira a possibilidade de analisar o efeito no momento agudo da SCA.

O estudo *A to Z*¹⁴ seguiu uma linha semelhante e estudou a introdução de sinvastatina 40 mg/dia no primeiro mês após o evento coronariano seguido por aumento da dose para 80 mg/dia versus placebo por 4 meses seguido por sinvastatina 20 mg/dia. Um total de 16,7% dos pacientes recebendo placebo/sinvastatina apresentou eventos combinados versus 14,4% no grupo de tratamento mais intensivo, sem diferença significativa ($p = 0,14$). Porém, houve diferença na mortalidade de causas cardiovasculares que ocorreu em 5,4% no grupo que recebeu placebo versus 4,1% no grupo de tratamento intensivo ($p = 0,05$) ao final de 24 meses.¹⁴ Tal resultado ressalta nossos achados, uma vez que coincide com a redução de mortalidade em longo prazo sem mudanças na incidência de eventos combinados.

Desta forma, observamos que a utilização de doses mais elevadas de estatinas desde a fase aguda da SCA provavelmente traga benefícios clínicos em longo prazo. O mesmo racional pode ser realizado em relação ao uso de estatinas mais potentes. No entanto, esta comparação entre doses diferentes de um mesmo tipo de estatina potente introduzida na fase aguda da SCA não havia sido descrita anteriormente.

Limitações

Trata-se de estudo retrospectivo apresentando algumas diferenças entre os grupos analisados. A dose de estatina utilizada foi definida a critério do médico assistente do caso, podendo ter relação com a gravidade do paciente em questão. Quanto aos dois grupos, observam-se diferenças quanto à prescrição de alguns medicamentos que poderiam influenciar no prognóstico como B-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e clopidogrel. A avaliação ambulatorial após a alta hospitalar foi realizada de acordo com a rotina da instituição sem interferência do estudo no ajuste da conduta. Os níveis de LDL-colesterol foram dosados no início, mas não houve controle específico realizado pelo estudo.

Conclusão

Diferenças favoráveis e significativas foram observadas em relação à mortalidade em longo prazo em pacientes com SCA que receberam desde a fase aguda doses elevadas de atorvastatina.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Soeiro AM, Soeiro MCFA. Obtenção de dados: Soeiro AM, Bossa AS, Zullino CN, Leal TCAT, Biselli B, Soeiro MCFA. Análise e interpretação dos dados: Soeiro AM, Zullino CN, Leal TCAT, Soeiro MCFA. Análise estatística: Soeiro AM, Bossa AS, César MC. Redação do manuscrito: Soeiro AM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Soeiro AM, Serrano Jr. CV, Oliveira Jr. MT.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, Simoneau D, Nozza A, Martineau P, et al. cts of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther*. 2008;30(12):2298-313.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):353-61.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DF Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127(4):e362-425.
- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875-910.
- Hamm CW, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
- Mehran R, Rao SV, Bahht DL, Gibson M, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123(23): 2736-47.
- März W, Wollschläger H, Klein G, Neiss A, Wehling M. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial). *Am J Cardiol*. 1999;84(1):7-13.
- Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, Huo Y. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: Results of the CHILLAS trial. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):707-12.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 200;285(13):1711-8.
- Pedersen TR, Cater NB, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, et al. Comparison of atorvastatin 80 mg/day versus simvastatin 20 to 40 mg/day on frequency of cardiovascular events late (five years) after acute myocardial infarction (from the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IIDEAL] trial). *Am J Cardiol*. 2010;106(3):354-9.
- Strandberg TE, Holme I, Faergeman O, Kastelein JJ, Lindahl C, Larsen ML, et al. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1381-5.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294(19):2437-45.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292(11):1307-16.