

Impacto na Função Renal de uma Dose de Reforço de Rosuvastatina Prévia a Intervenção Coronária Percutânea Eletiva nos Pacientes em Uso Crônico de Estatina

Mauricio Sales de Oliveira¹, Kleber Bomfim Araujo Martins², J. Ribamar Costa Jr.³, Alexandre Abizaid⁴, Jackson Stadler⁵, Luiz Alberto Mattos⁶, Daniel Chamié⁷, Dimytri Siqueira⁸, Ricardo Costa⁹, Rodolfo Staico¹⁰, Fausto Feres¹¹, Amanda G. M. R. Sousa¹², J. Eduardo Sousa¹³

RESUMO

Introdução: A nefropatia induzida pelo contraste (NIC) é uma complicação potencial após a intervenção coronária percutânea (ICP). A patogênese está associada a mecanismos inflamatórios, disfunção endotelial e estresse oxidativo, e as estatinas, por seus efeitos pleiotrópicos, vêm sendo analisadas nesse cenário. Avaliamos se uma dose de reforço de rosuvastatina pré-ICP eletiva, em pacientes em uso crônico de estatina, reduz a ocorrência de NIC. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado, aberto, realizado em único centro. Os pacientes foram divididos de acordo com a utilização (grupo 1) ou não (grupo 2) de 40 mg de rosuvastatina, 2 a 6 horas pré-ICP. A frequência de NIC foi comparada entre os dois grupos e nos subgrupos de diabéticos e com disfunção renal prévia. **Resultados:** Foram incluídos 135 pacientes, com idade de $60,7 \pm 9,3$ anos, randomizados para o grupo 1 (n = 67) ou para o grupo 2 (n = 68). A prevalência de diabetes foi de 31,1% e de *clearance* de creatinina < 60 ml/min, de 13,3%. A incidência de NIC foi de 8,1% e não mostrou diferença entre os grupos (9% vs. 7,4%; P = 0,89). A incidência de NIC nos diabéticos foi de 15% vs. 13,6% (P = 0,75) e nos portadores de disfunção renal prévia foi de 12,5% vs. 0 (P = 0,93). **Conclusões:** O uso de uma dose de reforço de rosuvastatina em sua posologia

ABSTRACT

Impact on Renal Function of Rosuvastatin Preload Prior to Elective Percutaneous Coronary Intervention in Chronic Statin Users

Background: Contrast-induced nephropathy (CIN) is a potential complication after percutaneous coronary intervention (PCI). The pathogenesis is associated to inflammatory mechanisms, endothelial dysfunction and oxidative stress and the use of statins, due to their pleiotropic effects, has been investigated in this setting. We assessed whether a preload dose of rosuvastatin prior to elective PCI in patients on chronic statin reduces the incidence of CIN. **Methods:** Prospective, randomized, open label, single-center study. Patients were divided according to the use (group 1) or not (group 2) of rosuvastatin 40 mg, 2-6 hours prior to PCI. The frequency of CIN was compared between the two groups as well as in the diabetic and renal dysfunction subgroups. **Results:** We included 135 patients, with 60.7 ± 9.3 years of age, randomized to group 1 (n = 67) or group 2 (n = 68). The prevalence of diabetes was 31.1% and the prevalence of creatinine clearance < 60 ml/min was 13.3%. The incidence of CIN was 8.1% and there was no difference between groups (9% vs. 7.4%; P = 0.89). The incidence of

¹ Médico residente em cardiologia intervencionista no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

² Médico cardiologista intervencionista do Hospital São Lucas. Araçaju, SE, Brasil.

³ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Livre-docente. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Médico residente em cardiologia intervencionista no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Médico cardiologista intervencionista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁰ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹¹ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹² Livre-docente. Diretora Geral do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹³ Livre-docente. Diretor do Centro de Intervenções em Doenças Estruturais do Coração do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Mauricio Sales de Oliveira. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - Vila Mariana - São Paulo, SP, Brasil - CEP 04012-909
E-mail: mso01@uol.com.br

Recebido em: 3/7/2012 • Aceito em: 10/9/2012

máxima não exerceu efeito protetor renal nos pacientes em uso crônico de estatina submetidos a ICP eletiva.

DESCRIPTORES: Angioplastia. Meios de contraste. Estatinas. Creatinina. Nefropatias.

A nefropatia induzida pelo contraste (NIC) é uma complicação potencial da intervenção coronária percutânea (ICP). Trata-se da terceira principal causa de insuficiência renal aguda intra-hospitalar, ocorrendo em cerca de 7% dos pacientes expostos aos contrastes iodados, geralmente com resolução espontânea.^{1,2} Entretanto, pode estar associada a aumento do período de internação hospitalar, aumento de morbidade e mortalidade, além de aumento de custos relacionados a internação, especialmente em pacientes que venham a necessitar de terapia de substituição renal.³

A patogênese da NIC ainda não é bem compreendida, mas está associada a mecanismos inflamatórios, disfunção endotelial e estresse oxidativo.⁴ Dentre os principais fatores de risco para sua ocorrência incluem-se doença renal preexistente, diabetes melito, disfunção ventricular esquerda, idade avançada e uso de grandes quantidades de contraste iodado.^{5,6}

As estatinas são amplamente utilizadas na prática clínica pelos seus efeitos redutores de colesterol, especialmente em portadores de doença aterosclerótica. Seus resultados, porém, vão além da capacidade de reduzir colesterol, promovendo melhora da função endotelial e potencial ação anti-inflamatória e antioxidativa, os chamados efeitos pleiotrópicos.⁷

O pré-tratamento com estatinas por curto período está associado a desfechos favoráveis em diversos cenários clínicos, como na prevenção de injúria miocárdica peri-ICP ou na redução da incidência de fibrilação atrial no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Recentemente, alguns estudos sugeriram que as estatinas, quando ministradas pré-ICP, também poderiam prevenir a ocorrência de NIC.⁸

O presente estudo visou a avaliar o efeito da dose de reforço de rosuvastatina, administrada previamente à ICP eletiva em pacientes em uso crônico de estatina, na prevenção de NIC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, aberto e de centro único, incluindo pacientes portadores de doença aterosclerótica coronária com indicação para tratamento percutâneo eletivo com implante de pelo menos um stent.

CIN in diabetic patients was 15% vs. 13.6% (P = 0.75) and in those with renal dysfunction it was 12.5% vs. 0 (P = 0.93).

Conclusions: The use of a preload dose of rosuvastatin at its maximum dosage did not exert a protective effect in renal function of chronic statin users undergoing elective PCI.

DESCRIPTORES: Angioplasty. Contrast media. Statins. Creatinine. Kidney diseases.

Foram excluídos os portadores de síndrome coronária aguda < 30 dias, de lesões reestenóticas, e de lesões localizadas em enxertos venosos ou arteriais.

Todos os pacientes incluídos nesta análise faziam uso de estatina há pelo menos 30 dias e, após assinatura do termo de consentimento, foram divididos em dois grupos: pacientes com (grupo 1) e sem (grupo 2) pré-tratamento com dose máxima de rosuvastatina (40 mg), administrada 2 a 6 horas antes da ICP.

Foram colhidas amostras de sangue para análise da creatinina sérica antes e 24 horas após o procedimento nos dois grupos. Foram também avaliados o *clearance* de creatinina pré e pós-procedimento por meio da fórmula de Cockcroft & Gault. Aqueles com *clearance* de creatinina pré-ICP < 60 ml/min receberam hidratação venosa (soro fisiológico a 0,9%, 1 ml/kg/hora na presença de função ventricular esquerda normal ou 0,5 ml/kg/hora na presença de disfunção ventricular esquerda), pelo menos 6 horas antes e 12 horas após a ICP, conforme protocolo da instituição.

Objetivos e definições do estudo

A frequência de NIC, as variações da creatinina (Cr pré - Cr pós) e do *clearance* de creatinina (CICr pós - CICr pré), e a variação porcentual do *clearance* de creatinina foram comparados entre os dois grupos. Os subgrupos de diabéticos e com disfunção renal prévia também foram avaliados.

NIC foi definida como aumento absoluto da creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl ou aumento $\geq 25\%$ no valor da creatinina em 24 horas.^{5,9}

Análise estatística

Os dados categóricos foram apresentados como números absolutos e porcentagens, e as variáveis contínuas, como média \pm desvio padrão. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de Student (pareado e não-pareado). Para variáveis não-paramétricas, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney. Um valor de P bicaudal < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O *software* estatístico SPSS versão 13 (SPSS, Chicago, Estados Unidos) foi utilizado para todas as análises.

RESULTADOS

No período entre junho 2010 e maio de 2011 foram selecionados 135 pacientes submetidos a ICP eletiva no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo, SP, Brasil), que preencheram os critérios de inclusão neste estudo, os quais foram randomizados para o grupo 1 (n = 67) ou para o grupo 2 (n = 68).

A média de idade dos pacientes foi de $60,7 \pm 9,3$ anos. A prevalência de diabetes foi de 31,1% (n = 42). A prevalência de disfunção renal preexistente, ou seja, aqueles com *clearance* de creatinina < 60 ml/min, foi de 13,3% (n = 18). O volume médio de contraste gasto por procedimento foi de $75,5 \pm 32,1$ ml.

A Tabela 1 apresenta as variáveis demográficas e do procedimento em ambos os grupos. Exceto pelo sexo feminino, que foi mais prevalente no grupo 1, não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos.

A incidência de NIC na população estudada foi de 8,1% e não mostrou diferença entre os grupos (9% no grupo 1 vs. 7,4% no grupo 2; P = 0,89).

Os valores de variação da creatinina sérica (pré-ICP - pós-ICP) foram negativos, indicando aumento dos valores da creatinina pós-ICP (grupo 1, média de -0,239 mg/dl,

com variação de -0,057 a +0,009; grupo 2, média de -0,0098 mg/dl, com variação de -0,048 a +0,028; P = 0,71). Os valores da variação do *clearance* de creatinina (pós-ICP - pré-ICP) também foram negativos, confirmando piora da função renal após a ICP (grupo 1, média de -2,71 ml/min/1,73 m², com variação de -5,76 a +0,23; grupo 2, média de -1,10 ml/min/1,73 m², com variação de -4,72 a +2,51; P = 0,54). Na análise da variação porcentual do *clearance* de creatinina, os valores tanto para o grupo 1 como para o grupo 2 ficaram próximos de 1, visto que a variação dos valores do *clearance* de creatinina pré e pós-procedimento foi muito discreta (grupo 1, média ClCr pós/ClCr pré = 0,98; grupo 2, média ClCr pós/ClCr pré = 1,00; P = 0,59). Esses dados estão apresentados, de forma resumida, na Tabela 2.

Na Figura, observa-se a variação individual da creatinina sérica e do *clearance* de creatinina pré e pós-ICP em ambos os grupos.

Quando analisamos o subgrupo dos diabéticos (31,1% da população estudada), sua distribuição foi similar entre os grupos (29,9% vs. 32,4% para os grupos 1 e 2, respectivamente; P = 0,89). A incidência de NIC foi de 14,2% e não mostrou diferença entre os grupos (15% vs. 13,6% para os grupos 1 e 2, respectivamente; P = 0,75). Na avaliação da variação

TABELA 1
Distribuição das variáveis demográficas e do procedimento de acordo com os grupos analisados

Variáveis	Grupo 1 n = 67	Grupo 2 n = 68	Valor de P
Idade, anos (média + DP)	59,4 ± 8,6	62,2 ± 9,8	0,08
Sexo feminino, n (%)	29 (43,3)	16 (23,5)	0,01
Diabetes, n (%)	20 (29,9)	22 (32,4)	0,75
Tabagismo, n (%)	14 (20,8)	17 (25)	0,57
Dislipidemia, n (%)	49 (73,1)	53 (77,9)	0,52
Via de acesso, n (%)			0,67
Radial	38 (56,7)	41 (60,3)	
Femoral	29 (43,3)	27 (39,7)	
Volume de contraste, ml	72,2	78,2	0,35
Tipo de contraste, n (%)			> 0,99
Alta osmolaridade	27 (40,3)	27 (39,7)	
Baixa osmolaridade	40 (59,7)	41 (60,3)	
Cr sérica, mg/dl			
Pré-ICP	0,89 ± 0,24	0,98 ± 0,21	0,02
Pós-ICP	0,91 ± 0,26*	0,99 ± 0,24 [†]	0,06
ClCr, ml/min/1,73 m ²			
Pré	96,1 ± 31,3	87,5 ± 32,2	0,15
Pós	93,4 ± 29,8 [‡]	86,4 ± 29,7 [§]	0,06

* Cr sérica pré vs. pós = 0,7; [†] Cr sérica pré vs. pós = 0,8; [‡] ClCr pré vs. pós = 0,6; [§] ClCr pré vs. pós = 0,9.
ClCr = *clearance* de creatinina; Cr = creatinina; DP = desvio padrão; ICP = intervenção coronária percutânea.

TABELA 2
Variações da creatinina sérica (Cr pré - Cr pós), do clearance de creatinina (ClCr pós - ClCr pré) e da razão do clearance de creatinina (ClCr pós/ClCr pré)

	Grupo 1 n = 67	Grupo 2 n = 68	Valor de de P
Δ Cr, mg/dl	-0,239 [-0,057 a +0,009]	-0,0098 [-0,048 a +0,028]	0,71
Δ ClCr, ml/min/1,73 m ²	-2,71 [-5,76 a +0,23]	-1,10 [-4,72 a +2,51]	0,54
ClCr pós/ClCr pré	0,98 [0,94 a 1,01]	1,00 [0,96 a 1,05]	0,59

Δ = variação; ClCr = clearance de creatinina; Cr = creatinina.

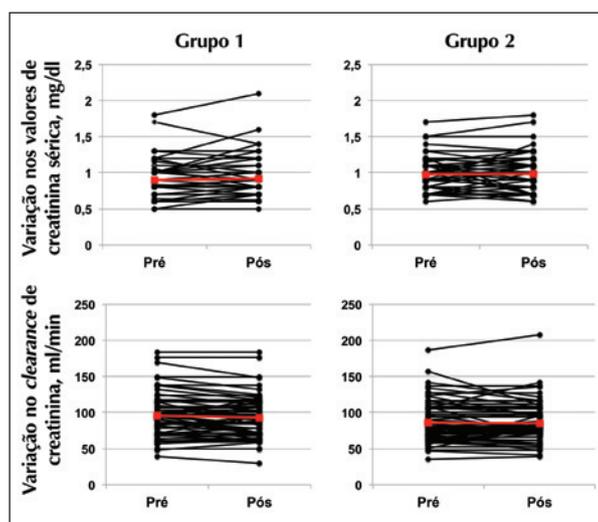


Figura - Variação da creatinina sérica e do clearance de creatinina para cada paciente incluído no estudo. À esquerda, gráficos demonstrando a variação entre os pacientes que receberam dose de reforço de rosuvastatina; à direita, dados do grupo controle.

da creatinina sérica e do clearance de creatinina, os resultados reproduzem os achados da população geral, com discreta piora da função renal, sem significância estatística para ambos os grupos (Tabela 3).

Na análise do subgrupo de pacientes com disfunção renal prévia (13,3% da população estudada), sua distribuição foi similar entre os grupos (11,9% vs. 14,7% para os grupos 1 e 2, respectivamente; P = 0,82) e a incidência de NIC foi de 5,6%, não mostrando diferença entre os grupos (12,5% vs. 0 para os grupos 1 e 2, respectivamente; P = 0,93). Na avaliação da variação da creatinina sérica e do clearance de creatinina, obtivemos variações positivas para ambos os grupos, com melhora discreta da função renal, porém sem significado estatístico (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Na população de pacientes em uso crônico de estatina, submetidos a ICP eletiva, a incidência de NIC foi de 8,1% e o uso de dose de reforço de uma

potente estatina de última geração (rosuvastatina), em dose máxima (40 mg), 2 a 6 horas antes do procedimento, não preveniu a ocorrência de NIC. Essa observação estende-se aos subgrupos de pacientes diabéticos e com disfunção renal prévia.

Diversos mecanismos estão associados à NIC. A exposição dos rins ao meio de contraste induz à produção, na mácula densa, de adenosina, à liberação de angiotensina, vasopressina e endotelina, e, também, à diminuição da síntese de óxido nítrico, resultando em hipóxia da medula renal. Mais tardiamente, passam a predominar outros mecanismos de lesão renal, como estresse oxidativo, liberação de citocinas inflamatórias e ativação do complemento promovendo lesão celular (vacuolização citoplasmática), necrose, inflamação intersticial e obstrução tubular por precipitados de proteínas. As estatinas podem atuar em diversos desses estágios, promovendo *downregulation* dos receptores de angiotensina, diminuindo a síntese de endotelina, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico, diminuindo a expressão de moléculas de adesão do endotélio, limitando a produção de espécies reativas de oxigênio, e protegendo contra a injúria mediada pelo complemento.⁸

A administração da dose de reforço de rosuvastatina foi realizada horas antes do procedimento, de tal maneira que a exposição ao meio de contraste ocorresse durante a concentração sérica máxima da rosuvastatina, que acontece em torno de 5 horas após sua administração. Sabe-se que alguns de seus efeitos anti-inflamatórios já são detectados nas primeiras 24 horas após a administração de dose única de 40 mg de pravastatina.¹⁰

Na comparação dos resultados deste estudo aos de outros estudos que avaliaram o papel das estatinas na prevenção da NIC, observam-se resultados distintos e, por vezes, contraditórios. Entretanto, faz-se necessário entender as diferentes metodologias dos estudos e as distintas populações avaliadas.

Por exemplo, no estudo *Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Contrast-Induced Nephropathy* (ARMYDA-CIN), o uso de alta dose de

TABELA 3
Variações da creatinina sérica (Cr pré - Cr pós), do clearance de creatinina (ClCr pós - ClCr pré) e da razão do clearance de creatinina (ClCr pós/ClCr pré) em pacientes diabéticos

	Grupo 1 n = 20	Grupo 2 n = 22	Valor de P
Δ Cr, mg/dl	-0,02 [-0,09 a +0,04]	-0,05 [-0,12 a +0,02]	0,48
Δ ClCr, ml/min/1,73 m ²	-2,39 [-9,03 a +4,25]	-5,09 [-12,31 a +2,11]	0,53
ClCr pós/ClCr pré	0,98 [0,91 a 1,05]	0,97 [0,89 - 1,04]	0,61

Δ = variação; ClCr = clearance de creatinina; Cr = creatinina.

TABELA 4
Variações da creatinina sérica (Cr pré - Cr pós), do clearance de creatinina (ClCr pós - ClCr pré) e da razão do clearance de creatinina (ClCr pós/ClCr pré) em pacientes com disfunção renal prévia

	Grupo 1 n = 8	Grupo 2 n = 10	Valor de P
Δ Cr, mg/dl	+0,02 [-0,14 a +0,19]	+0,11 [-0,05 a +0,28]	0,63
Δ ClCr, ml/min/1,73 m ²	+2,24 [-2,9 a +7,4]	+9,8 [-1,6 a +21,3]	0,56
ClCr pós/ClCr pré	1,03 [0,91 a 1,14]	1,18 [0,97 a 1,39]	0,50

Δ = variação; ClCr = clearance de creatinina; Cr = creatinina.

atorvastatina (80 mg 12 horas antes e 40 mg 2 horas antes do procedimento) reduziu a incidência de NIC em relação ao placebo (5% vs. 13,2%; P = 0,046).⁸ Entretanto, duas considerações importantes devem ser feitas em relação aos resultados desse estudo quando confrontado com esta análise: 1) os pacientes incluídos no estudo ARMYDA-CIN não estavam em uso de qualquer estatina; 2) foram incluídos apenas pacientes em vigência de síndrome coronária aguda. Em contrapartida, a população deste estudo já vinha em uso crônico de estatina, estando, portanto, sob efeito das ações pleiotrópicas desse agente. Além disso, nesta casuística, os pacientes foram avaliados em um cenário de doença coronária estável ou estabilizada, diferente do ARMYDA-CIN, em que a doença coronária aguda, com seu perfil inflamatório intensificado e disfunção endotelial associada, pode ter obtido maior benefício dos efeitos anti-inflamatórios e antioxidativos das estatinas.

Zhang et al.⁴ publicaram, em 2011, metanálise que incluiu 6 registros e 6 estudos randomizados avaliando o uso crônico de estatinas e a ocorrência de NIC. Enquanto 4 dos registros apontaram papel nefroprotetor das estatinas, entre os estudos randomizados não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de altas doses de estatinas por um curto período e a ocorrência de NIC [risco relativo (RR) 0,70; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,48-1,02], apesar de ter sido notada tendência a redução nos que receberam o tratamento.

Outra metanálise, também publicada em 2011, envolvendo 8 estudos randomizados com pacientes em uso crônico de baixas doses de estatina ou não, demonstrou que o pré-tratamento com doses elevadas desses fármacos reduziu a ocorrência de NIC entre pacientes com função renal normal pré-ICP (RR 0,51, IC 95% 0,34-0,77; P = 0,001), porém sem alterar o desfecho de pacientes com disfunção renal prévia (RR 0,90, IC 95% 0,49-1,65; P = 0,73).¹¹

Por fim, merece breve comentário o fato de ter sido observada discreta melhora da função renal justamente entre os pacientes com disfunção renal prévia (clearance de creatinina < 60 ml/min), independentemente da administração prévia de rosuvastatina. Ainda que este estudo não tenha sido desenhado para esse propósito, acreditamos que parte desse achado se deve ao fato de esse seletivo grupo de pacientes ter recebido hidratação endovenosa pré e pós-ICP, confirmando o importante papel da hidratação na prevenção da NIC.

Limitações do estudo

Uma potencial limitação desta análise refere-se ao curto intervalo de tempo pós-ICP em que foi dosada a creatinina sérica. Enquanto os estudos que avaliam NIC mostram, em sua maioria, que o pico de elevação da creatinina ocorre entre 48 horas e 72 horas após a exposição ao meio de contraste, neste estudo essa dosagem foi obtida 24 horas após a ICP. Entretanto, essa avaliação precoce da função renal não invalida o estudo, visto que pacientes com elevação da creatinina

sérica < 0,5 mg/dl nas primeiras 24 horas após exposição ao meio de contraste têm baixa probabilidade de desenvolvimento de NIC.¹²

Outra possível limitação refere-se ao intervalo entre a administração da rosuvastatina e a realização da ICP. Embora a farmacocinética desse medicamento aponte para um pico de concentração sérica nas primeiras horas após a administração, é possível que os efeitos pleiotrópicos se manifestem mais tardiamente.

CONCLUSÕES

O uso de uma dose de reforço de rosuvastatina em sua posologia máxima (40 mg), administrada a pacientes em uso crônico de estatina, não exerce proteção renal quando esses pacientes são submetidos a angioplastia coronária eletiva.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao técnico em radiologia Marcelo de Oliveira Quirino, pelo apoio técnico na realização deste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6.
2. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-28.
3. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):5K-13K.
4. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):344-51.
5. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259-64.
6. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;4:85-99.
7. Farmer JA. Pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2(3):208-17.
8. Patti G, Ricottini E, Nusca A, Colonna G, Pasceri V, D'Ambrosio A, et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial). *Am J Cardiol.* 2011;108(1):1-7.
9. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007;115(25):3189-96.
10. Wassmann S, Faul A, Hennen B, Scheller B, Böhm M, Nicke-nig G. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res.* 2003;93(9):e98-103.
11. Zhang BC, Li WM, Xu YW. High-dose statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2011;27(6):851-8.
12. Guitterez NV, Diaz A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2002;15(5):349-54.